



REF			SYSTEM
08946728190	08946728500	100	cobas e 402 cobas e 801

Română**Informații despre sistem**

Denumire scurtă	ACN (număr de cod aplicație)
ACTH	10206

Scopul utilizării

Test imunologic pentru măsurarea cantitativă in vitro a hormonului adrenocorticotrop (ACTH) în plasma EDTA umană.

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

Prezentare generală

Hormonul adrenocorticotrop sau corticotropina este un hormon peptidic care constă din 39 de aminoacizi. Este produs în glanda pituitară anterioară a creierului, ca parte componentă a moleculei precursoroare pro-opiomelanocortina (POMC). Scindarea specifică țesuturilor are ca rezultat ACTH și o gamă de peptide înrudite.^{1,2}

ACTH stimulează formarea și secreția de glucocorticoizi (în special cortizol), prin cortexul suprarenal.

Producerea de glucocorticoizi este reglată de diverși factori.^{3,4,5,6} După stimulare (de ex., efort fizic sau bioritm), hipotalamusul secretă CRH (un hormon care eliberează corticotropină). CRH acționează asupra glandei pituitare, care, la rândul său, sintetizează și secretă ACTH. În final, ACTH stimulează secreția de glucocorticoizi prin glandele suprarenale. Concentrațiile ridicate de glucocorticoizi din sânge inhibă secreția de CRH și ACTH printr-un mecanism de retroacțiune negativă.

Concentrațiile de ACTH prezintă o variație zilnică, cu niveluri ridicate dimineața și scăzute seara. De aceea, ca și în cazul cortizolului, pentru interpretarea rezultatelor este important să se cunoască ora de recoltare a probei de plasmă.

Măsurarea ACTH din plasmă este utilă pentru diagnosticul diferențial al bolii Cushing (hipersecreție de ACTH), al ACTH autonom care produce țesut pituitar (de ex., sindromul Nelson), al hipopituitarismului cu deficiență de ACTH și al sindromului ACTH ectopic.^{7,8} În plus față de măsurarea cortizolului, determinarea ACTH poate fi utilizată împreună cu teste de suprimare sau de stimulare, pentru diagnosticarea originii supraproducerii de glucocorticoizi. În mod similar, măsurarea ACTH poate fi necesară la facilitarea diagnosticului diferențial pentru insuficiența adrenocorticală (boala lui Addison).⁹

ACTH care nu este produs de glanda pituitară este cunoscut ca ACTH ectopic;¹⁰ acesta este adesea asociat carcinomului pulmonar microcelular. În cazuri rare, ACTH ectopic poate fi cauzat de tumori timice, adenocarcinoame pancreatice sau carcinoide bronhiale. Aceste tumori secretă adesea precursori ai ACTH (POMC și pro-ACTH).

Testul Elecsys ACTH folosește 2 anticorpi monoclonali specifici pentru ACTH (9-12) și pentru capătul C-terminal (ACTH 36-39).

Datorită structurii antigene comune, anticorpii recunosc ACTH 1-39 activ biologic intact și precursorii ACTH, POMC și pro-ACTH.²

Metoda de măsurare

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

- Prima incubare: 30 ul din probă, un anticorp monoclonal biotinitat specific anti-ACTH și un anticorp monoclonal specific anti-ACTH 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 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.

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

Reactivi – soluții de lucru

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

- M Microparticule învelite în streptavidină, 1 flacon, 5.8 ml:
Microparticule învelite în streptavidină 0.72 mg/ml; conservant.
- R1 Anti-ACTH-Ab~biotină, 1 flacon, 7.2 ml:
Anticorp monoclonal biotinitat anti-ACTH (șoarece) 0.3 mg/l; MES^{b)} soluție tampon 50 mmol/l, pH 6.2; conservant.
- R2 Anti-ACTH-Ab~Ru(bpy)₃²⁺, 1 flacon, 7.2 ml:
Anticorp monoclonal anti-ACTH (șoarece) marcat cu complex de ruteniu 0.3 mg/l; soluție tampon MES 50 mmol/l, pH 6.2; 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 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 probelor

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

Plasma EDTA K₂-și K₃-, recoltată cu utilizarea eprubetelor din sticlă siliconizată sau din plastic, deoarece ACTH se adsoarbe în eprubetele din sticlă nesiliconizată și astfel se reduc valorile ACTH ale probei.² Nu utilizați alte tipuri de probe de plasmă.

Criteriu pentru plasma K₂-EDTA: Panta 0.85-1.15 + coeficient de corelație ≥ 0.95 pentru compararea metodelor vs plasma EDTA K₃-.

A se utiliza numai fiole de recoltare prerăcite. După recoltarea sângelui, puneți imediat fiolele la gheață. Utilizați o centrifugă răcită pentru separarea plasmiei. Efectuați măsurarea probelor imediat sau congelați-le la -20 °C (± 5° C).

Stabil timp de 3 ore la 2-8 °C, urmate de 2 ore la 20-25 °C, 10 săptămâni 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] 08959820190, ACTH CalSet, pentru 4 x 1.0 ml
- [REF] 05341787190, PreciControl Multimarker, pentru 6 x 2.0 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 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

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 a fost standardizată gravimetric cu ACTH sintetic produs de Roche.

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 de la testarea de control sunt în afara limitelor specificate

Controlul calității

Pentru controlul calității folosiți PreciControl Multimarker.

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, fie în pg/ml, pmol/l sau ng/l (selectabile).

$$\begin{aligned} \text{Factori de conversie:} & \quad \text{pg/ml} \times 0.2202 = \text{pmol/l} \\ & \quad \text{pmol/l} \times 4.541 = \text{pg/ml} \end{aligned}$$

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	≤ 428 μmol/l sau ≤ 25 mg/dl
Hemoglobină	≤ 0.248 mmol/l sau ≤ 400 mg/dl

Compus	Concentrație testată
Intralipid	≤ 1500 mg/dl
Biotină	≤ 4912 nmol/l sau ≤ 1200 ng/ml
Factori reumatoizi	≤ 400 UI/ml

Criteriu: Pentru concentrații de 1.5-20 pg/ml, deviația este ± 3 pg/ml. Pentru concentrații > 20-2000 pg/ml, deviația este ± 15 %.

Nu există efect hook la valori mari pentru concentrații ale ACTH de până la 1×10^6 pg/ml.

Substanțe farmaceutice

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

Cu toate acestea, în caz de medicație cu ACTH 1-24, nu se recomandă măsurarea ACTH, din cauza interferenței negative cu testul de tip sandwich.

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

1.5-2000 pg/ml sau 0.330-440 pmol/l (definit prin limita de detecție și maximul curbei etalon). Valorile inferioare limitei de detecție sunt exprimate ca < 1.5 pg/ml sau < 0.330 pmol/l. Valorile care depășesc intervalul de măsurare sunt exprimate ca > 2000 pg/ml sau > 440 pmol/l.

Limitele inferioare de măsurare

Limita de blank, Limita de detecție și Limita de cuantificare

Limita de blank = 1.00 pg/ml (0.220 pmol/l)

Limita de detecție = 1.5 pg/ml (0.330 pmol/l)

Limita de cuantificare = 3.0 pg/ml (0.661 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 reproducibil cu o precizie intermediară cu CV de ≤ 20 %.

Diluție

Nu este necesară datorită intervalului de măsurare larg.

Valori așteptate

Studiile despre testul Elecsys ACTH, utilizând probe de plasmă provenind de la 354 adulți aparent sănătoși, au furnizat următoarele rezultate (percentilele 5 și 95):

7.2-63.3 pg/ml (1.6-13.9 pmol/l)

Probele de plasmă au fost recoltate între 7-10 a.m.

Concentrațiile de ACTH variază considerabil în funcție de stările fiziologice. De aceea, rezultatele ACTH trebuie evaluate întotdeauna împreună cu concentrațiile de cortizol măsurate simultan.

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 cumulate de plasmă umană 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 %
Plasmă umană 1	3.79	0.170	4.5	0.272	7.2
Plasmă umană 2	25.9	0.334	1.3	0.746	2.9
Plasmă umană 3	52.8	0.675	1.3	1.54	2.9
Plasmă umană 4	886	9.66	1.1	25.1	2.8
Plasmă umană 5	1919	18.8	1.0	61.9	3.2
PC ^{c)} Multimarker 1	49.5	0.604	1.2	1.65	3.3
PC Multimarker 2	867	5.78	0.7	27.6	3.2

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 %
Plasmă umană 1	0.835	0.037	4.5	0.060	7.2
Plasmă umană 2	5.70	0.074	1.3	0.164	2.9
Plasmă umană 3	11.6	0.149	1.3	0.339	2.9
Plasmă umană 4	195	2.13	1.1	5.53	2.8
Plasmă umană 5	423	4.14	1.0	13.6	3.2
PC Multimarker 1	10.9	0.133	1.2	0.363	3.3
PC Multimarker 2	191	1.27	0.7	6.08	3.2

Compararea metodelor

a) O comparație a testului Elecsys ACTH, [REF] 08946728190

(analizor **cobas e 801**; y), cu testul Elecsys ACTH,

[REF] 07026684190 (analizor **cobas e 801**; x) a dus la următoarele corelații (pg/ml):

Numărul de probe măsurate: 146

Passing/Bablok¹¹

$$y = 1.02x + 3.46$$

$$r = 0.972$$

Regresie liniară

$$y = 1.02x + 2.78$$

$$r = 1.00$$

Concentrațiile probelor au fost între 1.68 și 1838 pg/ml.

b) O comparație a testului Elecsys ACTH, [REF] 08946728190

(analizor **cobas e 402**; y) cu testul Elecsys ACTH,

[REF] 08946728190 (analizor **cobas e 801**; x) a dus la următoarele corelații (pg/ml):

Numărul de probe măsurate: 182

Passing/Bablok¹¹

$$y = 0.969x - 0.500$$

$$r = 0.980$$

Regresie liniară

$$y = 0.936x + 2.39$$

$$r = 0.998$$

Concentrațiile probelor au fost între 2.41 și 1983 pg/ml.

Specificitatea analitică

Testul imunologic Elecsys ACTH 2-site măsoară ACTH 1-39 intact. În cazul adăugării de fragmente de ACTH sau peptide la o probă de plasmă a unui pacient cu o concentrație ACTH definită, nu s-a observat nicio interferență cu ACTH 1-10, ACTH 11-24, beta-MSH, beta-endorfina și POMC.

Fragmentele de ACTH (ACTH 1-17, ACTH 1-24, ACTH CLIP 18-39, ACTH 22-39, alfa-MSH 1-13) se pot lega la unul dintre anticorpi și astfel interferează negativ cu formarea complexului de tip „sandwich” și pot duce la valori mai scăzute de ACTH, precum se arată în tabelul de mai jos:

Reactivi încrucișați	Concentrație de reactiv încrucișat pg/ml	ACTH aparent pg/ml	Modificare la concentrația de ACTH pg/ml	Reactivitate încrucișată %
Niciunul; referință	0	55.4	nu se aplică	nu se aplică
ACTH 1-17	50000	16.9	- 38.5	- 0.077
	5000	50.9	- 4.5	- 0.089
	500	54.4	- 1.0	- 0.203
ACTH 1-24	50000	10.1	- 45.3	- 0.091
	5000	49.1	- 6.3	- 0.126
	500	55.3	- 0.1	- 0.022
ACTH 18-39 (CLIP)	50000	47.8	- 7.6	- 0.015
	5000	54.7	- 0.7	- 0.013
	500	55.8	0.4	0.075
ACTH 22-39	50000	7.58	- 47.8	- 0.096
	5000	37.5	- 17.9	- 0.357
	500	52.9	- 2.5	- 0.491
ACTH 1-13 (alpha-MS-H)	50000	29.2	- 26.2	- 0.052
	5000	51.4	- 4.0	- 0.080
	500	55.3	- 0.1	- 0.022

Referințe

- 1 Cone RD. Anatomy and regulation of the central melanocortin system. *Nature Neurosci* 2005;8:571-578.
- 2 Talbot JA, Kane JW, White A. Analytical and clinical aspects of adrenocorticotrophin determination. *Ann Clin Biochem* 2003;40:453-471.
- 3 Jacobson L. Hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis regulation. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2005;34:271-292.
- 4 Arlt W, Stewart PM. Adrenal corticosteroid biosynthesis, metabolism, and action. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2005;34:293-313.
- 5 Lin L, Achermann JC. The Adrenal. *Horm Res* 2004;62:22-29.
- 6 Engelmann M, Landgraf R, Wotjak CT. The hypothalamic-neurohypophysial system regulates the hypothalamic-pituitary-adrenal axis under stress: an old concept revisited. *Front Neuroendocrinol* 2004;25:132-149.
- 7 Beauregard C, Dickstein G, Lacroix A. Classic and recent etiologies of Cushing's syndrome: diagnosis and therapy. *Treat Endocrinol* 2002;1:79-94.
- 8 Lindsay JR, Nieman LK. Differential diagnosis and imaging in Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2005;34:403-421.
- 9 Napier C, Pearce SHS. Current and emerging therapies for Addison's disease. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2014;21:147-153.
- 10 Oliver RL, Davis JR, White A. Characterization of ACTH related peptides in ectopic Cushing's syndrome. *Pituitary* 2003;6:119-126.
- 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):

	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

+800 5505 6606



REF			SYSTEM
09015124190	09015124500	300	cobas e 402 cobas e 801

Română

Informații despre sistem

Denumire scurtă	ACN (număr de cod aplicație)
AFP	10209

Rețineți

Valoarea măsurată a AFP din proba de la pacient poate varia în funcție de metoda de testare utilizată. Așadar rezultatul de laborator trebuie să conțină întotdeauna o informare privind metoda de testare a AFP utilizată. Valorile AFP liber 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 AFP suferă modificări în cursul monitorizării terapiei, atunci valorile AFP obținute până la schimbarea metodei trebuie confirmate prin măsurarea în paralel cu ambele metode.

Scopul utilizării

Test imunologic pentru măsurarea cantitativă in vitro a α_1 -fetoproteinei în serul și plasma umană.

Acest test este indicat pentru a fi folosit ca:

- Adjuvant în diagnosticul carcinomului hepatocelular (HCC).
- Adjuvant pentru gestionarea pacienților cu tumori de celule germinale non-seminomatoase.
- Ca și componentă în combinație cu alți parametri pentru evaluarea riscului de trisomie 21 (sindrom Down). Pentru diagnosticarea aberațiilor cromozomiale este necesară testarea suplimentară.

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

Prezentare generală

Alfa1-fetoproteina (AFP), o glicoproteină asemănătoare cu albumina, cu greutatea moleculară de aproximativ 70 kDa, se formează în sacul vitelin, în timpul vieții fetale, în celulele hepatice nediferențiate și în tractul gastrointestinal fetal.^{1,2}

Tumorile care sintetizează AFP sunt în general tumori testiculare cu celule germinale non-seminomatoase (NSGCT), tumori de sac vitelin ale ovarului și carcinom hepatocelular (HCC). În plus, AFP reprezintă o parte importantă a evaluării riscului pentru trisomia 21 în trimestrul al doilea de sarcină, împreună cu hCG+ β și alți parametri.³

Cancer testicular

Monitorizarea atentă a markerilor tumorali serici AFP și gonadotropina corionică umană (hCG) este esențială pentru gestionarea pacienților cu tumori cu celule germinale (GCT), deoarece acești markeri sunt importanți pentru diagnostic, ca indicatori de prognostic, pentru monitorizarea răspunsului la tratament și pentru detectarea recidivei timpurii.⁴ În plus, hCG și AFP reprezintă parametri importanți pentru estimarea ratei de supraviețuire a pacienților cu NSGCT avansate și sunt recomandați de Academia Națională de Biochimie Clinică pentru gestionarea acestor pacienți.⁵

Carcinom hepatocelular

Carcinomul hepatocelular (HCC) este în mod frecvent rezultatul unei boli hepatice avansate și poate apărea la pacienții cu și fără ciroză.⁶ AFP este recunoscută de mult timp drept biomarker pentru HCC și joacă un rol important în diagnosticul HCC. Valorile mult crescute ale AFP pot indica un carcinom hepatocelular primar și s-a demonstrat că nivelurile AFP cresc odată cu dimensiunea tumorii.⁷ Diagnosticul HCC s-a bazat în principal pe prezența caracteristicilor tipice observate în examinarea imagistică cu mediu de contrast, evaluarea histopatologică și nivelurile serice ale AFP.⁸ În timp ce AFP este ridicată în timpul hepato-carcinogenezei, aceasta poate fi prezentă și în alte tumori, precum cancerul testicular, embrionar sau gastric.^{9,10} AFP a raportat o sensibilitate între 39 și 65 % și o specificitate între 76 și 94 % la pacienții cu HCC.¹¹ Divergența dintre sensibilitatea și specificitatea AFP în aceste studii se datorează probabil unei diversități de

factori, inclusiv etiologii diferite, structuri de studiu diferite și valori cutoff diferite. În timp ce valorile AFP pot crește și în timpul regenerării hepatice, valori moderat crescute sunt depistate în ciroza alcoolică și hepatita virală acută.¹² Mai multe ghiduri de practică clinică recomandă monitorizarea prin ecografie abdominală a pacienților cu risc de a dezvolta HCC, în asociere cu AFP.^{13,14,15}

Trisomia 21

Determinarea AFP aduce, de asemenea, o contribuție la evaluarea riscului pentru trisomia 21 (sindromul Down) în trimestrul al doilea de sarcină împreună cu hCG+ β și alți parametri, cum ar fi vârsta gestațională exactă și greutatea maternă.⁵ Într-o sarcină afectată de trisomia 21 concentrația de ser AFP în serul matern este scăzută iar concentrația hCG+ β este, cu aproximație, de două ori valoarea mediană normală.¹⁶ Riscul de trisomie 21 în trimestrul al doilea de sarcină poate fi calculat cu un software adecvat (consultați capitolul „Materiale necesare nefurnizate”) folosind algoritmul explicat de Cuckle et al.¹⁷ și parametrii specifici testului respectiv.^{18,19,20,21,22}

Procedura de măsurare

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

- Prima incubare: 6 μ l din probă, un anticorp monoclonal biotinitat specific AFP și un anticorp monoclonal specific AFP 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 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**.

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

Reactivi – soluții de lucru

cobas e **pack** este etichetat ca AFP.

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

Microparticule învelite în streptavidină 0.72 mg/ml; conservant.

R1 Anti-AFP-Ab~biotină 1 flacon, 19.7 ml:

Anticorp monoclonal anti-AFP biotinitat (șoarece) 4.5 mg/l; soluție tampon fosfat 100 mmol/l, pH 6.0; conservant.

R2 Anti-AFP-Ab~Ru(bpy)₃²⁺, 1 flacon, 19.7 ml:

Anticorp monoclonal anti-AFP (șoarece) marcat cu complex de ruteniu 12.0 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 mediu 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.

Prevenire:

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

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

Nu a fost evaluat dacă este adecvată utilizarea probelor de plasmă pentru estimarea riscului de trisomie 21.

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] 09227261190, AFP 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 sau [REF] 08754551190, PreciControl HCC V2, pentru 4 x 1.0 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
 - [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

Pentru calcularea riscului de trisomie 21:

- Un software adecvat, de exemplu, [REF] 05126193, SsdwLab (V5.0 sau mai nouă), licență pentru un utilizator
- [REF] 05195047, SsdwLab (V5.0 sau mai nouă), licență pentru mai mulți utilizatori
- [REF] 03271749190, HCG+β, 100 teste
- [REF] 07251025190, Elecsys HCG+β, 300 teste
- [REF] 03302652190, HCG+β CalSet, pentru 4 x 1.0 ml

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 primului Standard de Referință OMS 72/225.

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 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, utilizați PreciControl Tumor Marker sau PreciControl Universal sau PreciControl HCC V2.

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 UI/ml, ng/ml, kUI/l, fie suplimentar în UI/l.

Factori de conversie: $UI/ml \times 1.21 = ng/ml$
 $ng/ml \times 0.83 = UI/ml$

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	$\leq 1112 \mu mol/l$ sau $\leq 65 mg/dl$
Hemoglobină	$\leq 1.37 mmol/l$ sau $\leq 2200 mg/dl$
Intralipid	$\leq 1500 mg/dl$
Biotină	$\leq 4912 nmol/l$ sau $\leq 1200 ng/ml$
Factori reumatoizi	$\leq 1500 UI/ml$

Criteriu: Recuperare $\pm 0.4 UI/ml$ din valoarea inițială pentru probele $\leq 4 UI/ml$ și în intervalul $\pm 10\%$ din valoarea inițială pentru probele $> 4 UI/ml$.

Nu există efect hook la doze mari pentru concentrații ale AFP de până la 1 milion UI/ml (1.21 milioane 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)
Doxorubicină	75
Ciclofosamidă	1000
Cisplatin	225
5-Fluorouracil	500
Metotrexat	1000
Tamoxifen	50

Medicament	Concentrație testată (mg/l)
Mitomicină	25
Carboplatin	1000
Etopozidă	400
Taxol	5.5

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

0.75-1000 UI/ml sau 0.908-1210 ng/ml (definit prin limita de blank și maximul curbei etalon). Valorile inferioare limitei de blank sunt exprimate ca $< 0.75 UI/ml$ sau $< 0.908 ng/ml$. Valorile care depășesc intervalul de măsurare sunt exprimate ca $> 1000 UI/ml$ sau $> 1210 ng/ml$ (sau până la 50000 UI/ml sau 60500 ng/ml pentru probele diluate de 50 ori).

Limitele inferioare de măsurare

Limita de blank, Limita de detecție și Limita de cuantificare

Limita de blank = 0.75 UI/ml (sau 0.91 ng/ml)

Limita de detecție = 1.5 UI/ml (sau 1.82 ng/ml)

Limita de cuantificare = 2.25 UI/ml (sau 2.72 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 $n \geq 60$ 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 $\leq 20\%$.

Diluția

Probele cu concentrații ale AFP 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 $> 18 UI/ml$ ($> 21.8 ng/ml$).

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

Rezultatele următoarelor studii care au utilizat testul Elecsys AFP sunt afișate mai jos:

a) Studiul multicentric „Analizorul Elecsys 2010” status septembrie 1997 și studiul intervalului de referință în Germania și Franța, date evaluate în septembrie 1998.

În probele de ser de la 646 persoane sănătoase au fost determinate următoarele valori AFP:

$\leq 5.8 UI/ml$ sau $\leq 7.0 ng/ml$ pentru 95 % dintre rezultate.

Valorile mediane ale AFP pentru numărul de săptămâni de sarcină încheiate (definite ca săptămâni de sarcină încheiate, începând din prima zi a ultimei menstruații):

Săptămâni	14	15	16	17	18	19
N	382	1782	2386	975	353	146
UI/ml	23.2	25.6	30.0	33.5	40.1	45.5
ng/ml	27.9	30.9	36.1	40.4	48.3	54.8

b) Studiul multicentric pentru determinarea valorilor de referință pentru evaluarea riscului de trisomie 21 în serul matern (studiul nr. BO1P019).

Au fost evaluate valorile din probele de ser de la un număr de 1753 femei însărcinate (relevante săptămânile de sarcină între 14 și 18).

În 5 centre clinice din Belgia, Franța și Germania au fost realizate determinări cu testul Elecsys HCG+β și testul Elecsys AFP.

Vârsta gestațională în zile, determinată ecografic, a fost dată pentru fiecare probă. Au fost calculate următoarele valori mediane prin analiza regresiei log-lineare a tuturor celor 1753 concentrații ale AFP comparativ cu vârsta gestațională, corespunzătoare săptămânilor respective (de ex. săptămâna 14 + 3 zile):

Săptămâni	14	15	16	17	18
UI/ml	20.9	24.0	27.6	31.7	36.4
ng/ml	25.3	29.0	33.3	38.3	44.0

Notă: Pentru testarea prenatală se recomandă ca valorile mediane să fie reevaluate periodic (la 1-3 ani) și ori de câte ori se schimbă metodologia.

Nu a fost verificată transferabilitatea valorilor de referință la probele de plasmă.

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

Elecsys AFP ca adjuvant în diagnosticul HCC

Un studiu multicentric prospectiv (Studiul Roche nr. RD002542 și RD002543) pentru evaluarea performanței clinice a Elecsys AFP ca adjuvant în diagnosticul HCC a inclus 376 pacienți cu boală hepatică, dintre care 168 au avut HCC și 208 au avut o afecțiune hepatică, însă fără diagnostic de HCC (grup de control).

	Vârsta mediană	Sex (% bărbați)	Rasă				
			Asiatici (%)	Caucazieni (%)	De rasă neagră (%)	Altele (%)	Lipsă (%)
Control	53	60.6	47.6	48.6	1.4	0	2.4
HCC	64	83.9	42.3	56.5	0	0.6	0.6

a) Intervalul de concentrații ale AFP în cazurile de HCC, comparativ cu controalele

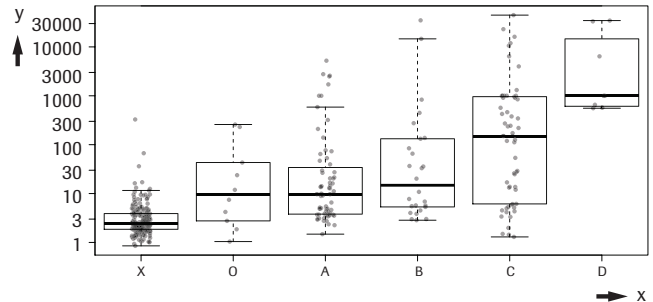
Tabelul și graficul următor prezintă intervalul de concentrații ale AFP în probele de la pacienți cu HCC, clasificat conform sistemului de stadializare Barcelona clinic liver cancer classification (BCLC)²³ comparativ cu controalele. Pentru cei 168 de pacienți cu diagnosticul de HCC, concentrația AFP a crescut odată cu progresia bolii, în special în stadiul târziu al bolii. Toate concentrațiile din tabel sunt în UI/ml și (ng/ml), iar concentrațiile din grafic sunt în UI/ml. Linia îngroșată din grafice reprezintă valoarea mediană.

Stadiul bolii	N	Min/Max	Media ± SD	Mediana	Percentila 25-75 ^{b)}
Control ^{c)}	208	0.85/327.84 (1.03/396.69)	5.33±23.15 (6.45±28.01)	2.42 (2.92)	1.86-3.89 (2.25-4.71)
Timuriu (Stadiul 0 + A)	77	1.04/5224 (1.26/6322)	252±799 (305±966)	9.7 (11.7)	3.72-39.6 (4.5-47.9)
Stadiul 0 BCLC	10	1.04/258 (1.26/312)	58.4±98.9 (70.7±120)	9.67 (11.7)	-
Stadiul A BCLC	67	1.48/5224 (1.79/6322)	281±852 (340±1031)	9.7 (11.7)	3.72-39.6 (4.5-47.9)
Avansat (stadiile B, C și D)	91	1.3/44687 (1.57/54071)	2874±8259 (3478±9994)	119 (144)	5.95-909 (7.2-1100)
Stadiul B BCLC	26	2.85/34944 (3.45/42282)	1989±7301 (2407±8834)	15.5 (18.8)	5.33-132 (6.45-160)
Stadiul C BCLC	57	1.3/44687 (1.57/54071)	2313±7079 (2798±8566)	150 (182)	6.14-959 (7.43-1160)

Stadiul bolii	N	Min/Max	Media ± SD	Mediana	Percentila 25-75 ^{b)}
Stadiul D BCLC	8	557/34531 (674/41782)	9751±15043 (11799±18201)	999 (1209)	-

b) nu se calculează dacă mărimea eșantionului este 20 sau mai mică

c) În reprezentarea grafică de mai jos, acest grup este desemnat printr-un „X”



x ---> X: Control; O: Stadiul 0; A: Stadiul A; B: Stadiul B; C: Stadiul C; D: Stadiul D

y ---> AFP (UI/ml)

b) concentrația AFP și etiologia bolii

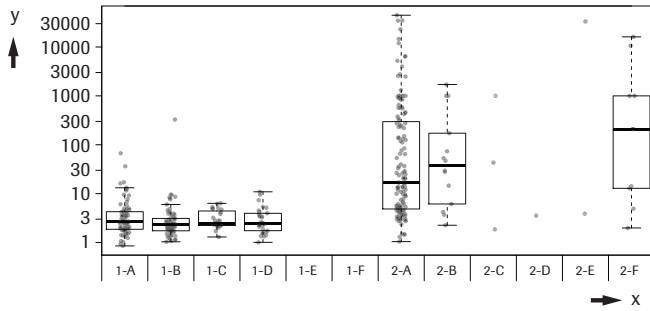
Următorul tabel și grafic prezintă concentrația AFP în funcție de etiologie pentru cele două grupuri de pacienți (Control, 1-A până la 1-F și HCC, 2-A până la 2-F). Toate concentrațiile din tabel sunt în UI/ml și (ng/ml), iar concentrațiile din grafic sunt în UI/ml. Linia îngroșată din grafice reprezintă valoarea mediană.

Etichetă	Etiologie ^{d)}	N	Min/Max	Media ±SD	Mediana	Percentila 25-75
1-A	Ciroză	79	0.851/66.9 (1.03/80.9)	4.92±8.59 (5.95±10.4)	2.63 (3.19)	1.85-4.34 (2.24-5.25)
1-B	Hepatita B	72	1.03/328 (1.25/397)	7.4±38.3 (8.95±46.4)	2.31 (2.79)	1.73-3.11 (2.1-3.76)
1-C	Hepatita C	27	1.3/6.33 (1.57/7.66)	3.23±1.43 (3.9±1.73)	2.49 (3.01)	2.21-4.73 (2.67-5.73)
1-D	NASH ^{e)}	30	1.01/10.9 (1.22/13.2)	3.36±2.36 (4.06±2.86)	2.48 (3.00)	1.74-3.96 (2.11-4.79)
1-E	ALD ^{f)}	0	-	-	-	-
1-F	Altele	0	-	-	-	-
2-A	Ciroză	139	1.04/44687 (1.26/54071)	1536±6096 (1859±7377)	16.6 (20.1)	4.82-320 (5.84-387)
2-B	Hepatita B	14	2.25/1711 (2.73/2070)	296±536 (358±649)	38.2 (46.2)	-
2-C	Hepatita C	3	1.86/999 (2.25/1209)	348±564 (421±683)	43.1 (52.1)	-
2-D	NASH	1	-	3.55 (4.3)	-	-
2-E	ALD	2	3.87/33288 (4.69/40278)	16646±23535 (20141±28478)	16646 (20141)	-
2-F	Altele	9	1.98/16115 (2.4/19499)	3216±5924 (3891±7168)	210 (254)	-

d) Toate etiologiile sunt non-ciroțice, cu excepția cirozei

e) Steatohepatită nealcoolică

f) Boală hepatică alcoolică



y ---> AFP (UI/ml)

c) Performanța clinică a testului Elecsys AFP în detectarea HCC

În cele ce urmează sunt prezentate sensibilitatea și specificitatea testului Elecsys AFP în detectarea HCC la o valoare cutoff de 165 UI/ml (200 ng/ml) și 16.5 UI/ml (20 ng/ml) și rezultatele analizei curbei ROC.

		Toate HCC	CHC în stadiu timpuriu ^{g)}	CHC în stadiu avansat ^{h)}
AFP cutoff 200 ng/ml	Sensibilitate (95 % CI) ⁱ⁾	31.5% (24.6%, 39.2%)	15.6 % (8.3 %, 25.6 %)	45.1% (34.6%, 55.8%)
	Specificitate (95 % CI)	99.5% (97.4%, 100%)		
AFP cutoff 20 ng/ml	Sensibilitate (95 % CI)	51.8 % (44 %, 59.5 %)	36.4 % (25.7 %, 48.1 %)	64.8 % (54.1 %, 74.6 %)
	Specificitate (95 % CI)	98.1 % (95.1 %, 99.5 %)		
ROC ASC ^{j)}		88 % (84.5 %, 91.5 %)	84.5 % (79.3 %, 89.7 %)	90.9 % (86.8 %, 95.1 %)

g) Stadiile BCLC 0, A

h) Stadiile BCLC B,C,D

i) Interval de încredere

j) Aria de sub curbă

d) Valorile AFP în diferite tipuri de afecțiuni benigne și maligne

Tabelul și graficul următor prezintă concentrația AFP în UI/ml și (ng/ml) într-un set de probe de la pacienți cu o afecțiune hepatică benignă, o boală imună sau o afecțiune malignă, cu excepția HCC (N total 397; vârsta mediană 54 ani, 58 % femei, 39 % asiatici și 61 % caucazieni).

Etichetă	Etiologie	N	Min/Max	Media ± (SD)	Mediană	Percentila 25-75
A	Boli hepatice benigne ^{k)}	87	0.843/999 (1.02/1209)	14.3±107 (17.3±129)	2.20 (2.66)	1.73-3.48 (2.10-4.21)
B	Artrită reumatoidă	38	1.11/11.7 (1.34/14.2)	2.80±1.84 (3.39±2.22)	2.28 (2.75)	1.77-2.99 (2.14-3.62)
C	Boala Crohn	37	0.676/10.0 (0.819/12.1)	3.21±2.40 (3.88±2.90)	2.42 (2.93)	1.63-3.58 (1.97-4.34)
D	Colită ulcerativă	30	1.20/7.27 (1.45/8.80)	2.58±1.35 (3.12±1.63)	2.37 (2.86)	1.63-2.94 (1.97-3.56)
E	Alte boli autoimune ^{l)}	26	0.909/7.93 (1.10/9.60)	3.16±1.72 (3.83±2.08)	2.62 (3.16)	2.02-3.97 (2.44-4.80)
F	Cancer pulmonar	24	1.01/5.18 (1.22/6.27)	2.50±0.978 (3.02±1.18)	2.40 (2.90)	1.90-3.03 (2.30-3.67)
G	Cancer mamar	27	0.859/7.67 (1.04/9.27)	3.06±1.60 (3.70±1.93)	2.59 (3.13)	1.85-4.01 (2.24-4.85)
H	Cancer renal	10	0.58/6.43 (0.702/7.78)	2.73±1.96 (3.30±2.37)	2.21 (2.67)	-
I	Carcinom Cholangio	27	1.06/83.8 (1.28/101)	7.48±15.9 (9.05±19.3)	3.51 (4.25)	2.15-4.82 (2.60-5.84)

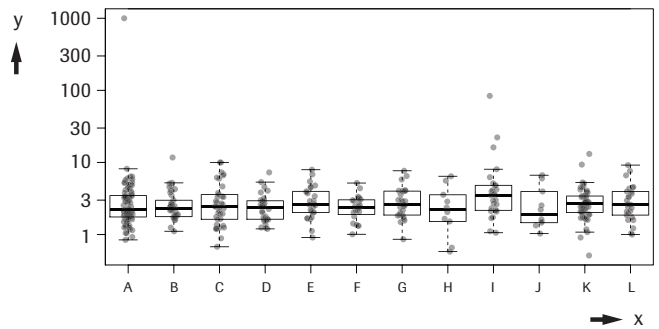
Etichetă	Etiologie	N	Min/Max	Media ± (SD)	Mediană	Percentila 25-75
J	Cancer pancreatic	10	1.03/6.65 (1.25/8.05)	2.83±2.02 (3.43±2.45)	1.92 (2.32)	-
K	Alte cancere gastro-intestinale ^{m)}	55	0.512/13.1 (0.62/15.9)	3.00±1.95 (3.63±2.35)	2.68 (3.24)	2.02-3.43 (2.44-4.15)
L	Cancere ginecologice ⁿ⁾	26	0.999/9.19 (1.21/11.1)	3.24±2.02 (3.92±2.44)	2.62 (3.16)	1.86-3.96 (2.25-4.79)

k) Boală hepatică polichistică, chisturi simple, hiperplazie nodulară focală, hemangiom, adenom hepatocelular, boală hepatică alcoolică necrotică

l) Lupus eritematos sistemic, tiroidită autoimună

m) Cancer colorectal, gastric și esofagian

n) Cancer ovarian, endometrial și cancer de col uterin



y ---> AFP (ng/ml)

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				
	Medie		SD		CV
	UI/ml	ng/ml	UI/ml	ng/ml	%
Ser uman 1	2.23	2.70	0.078	0.095	3.5
Ser uman 2	1.80	2.18	0.073	0.088	4.1
Ser uman 3	5.51	6.67	0.088	0.107	1.6
Ser uman 4	16.0	19.4	0.379	0.459	2.4
Ser uman 5	156	189	2.81	3.40	1.8
Ser uman 6	458	554	7.18	8.69	1.6
Ser uman 7	927	1122	17.8	21.5	1.9
PC ^{o)} Tumor Marker1	7.93	9.60	0.116	0.140	1.5
PC Tumor Marker2	75.0	90.8	1.72	2.08	2.3
PC Universal1	10.8	13.1	0.226	0.273	2.1
PC Universal2	53.9	65.2	1.17	1.42	2.2
PC 1 HCC V2 ^{p)}	3.20	3.87	0.049	0.059	1.5
PC 2 HCC V2 ^{q)}	75.0	90.8	1.14	1.38	1.5

o) PC = PreciControl

p) PC 1 HCC V2 = PreciControl HCC V2, Nivel 1

q) PC 2 HCC V2 = PreciControl HCC V2, Nivel 2

Analizoarele cobas e 402 și cobas e 801					
Probă	Precizie intermediară				
	Medie		SD		CV
	UI/ml	ng/ml	UI/ml	ng/ml	
Ser uman 1	2.23	2.70	0.084	0.102	3.8
Ser uman 2	1.80	2.18	0.076	0.091	4.2
Ser uman 3	5.51	6.67	0.133	0.161	2.4
Ser uman 4	16.0	19.4	0.441	0.534	2.8
Ser uman 5	156	189	3.74	4.53	2.4
Ser uman 6	458	554	10.7	12.9	2.3
Ser uman 7	927	1122	22.4	27.1	2.4
PC Tumor Marker1	7.93	9.60	0.170	0.206	2.1
PC Tumor Marker2	75.0	90.8	2.23	2.70	3.0
PC Universal1	10.8	13.1	0.271	0.328	2.5
PC Universal2	53.9	65.2	1.40	1.69	2.6
PC 1 HCC V2	3.20	3.87	0.073	0.088	2.3
PC 2 HCC V2	75.0	90.8	1.89	2.29	2.5

Compararea metodelor

a) O comparație a testului Elecsys AFP, [REF] 09015124190 (analizor **cobas e 801**; y) cu testul Elecsys AFP, [REF] 07026706190 (**cobas e 801**; x) a dus la următoarele corelații (UI/ml):

Numărul de probe serice măsurate: 188

Passing/Bablok²⁴ Regresie liniară
 $y = 0.974x - 0.092$ $y = 0.968x + 0.993$
 $r = 0.985$ $r = 0.999$

Concentrațiile probelor au fost între 1.23 și 954 UI/ml.

b) O comparație a testului Elecsys AFP, [REF] 09015124190 (analizor **cobas e 402**; y) cu testul Elecsys AFP, [REF] 09015124190 (**cobas e 801**; x) a dus la următoarele corelații (UI/ml):

Numărul de probe serice măsurate: 190

Passing/Bablok²⁴ Regresie liniară
 $y = 0.986x - 0.121$ $y = 0.993x - 0.345$
 $r = 0.991$ $r = 1.00$

Concentrațiile probelor au fost între 1.08 și 999 UI/ml.

Referințe

- 1 Taketa K. Alpha-Fetoprotein in the 1990s. In: Sell SS. Serological cancer markers. Humana Press 1992;31-46, ISBN: 0-89603-209-4
- 2 Terentiev AA., Moldogazieva NT. Alpha-fetoprotein: a renaissance. Tumor Biology 2013;34:2075-2091.
- 3 Wald NJ, Kennard A, Densen JW, et al. Antenatal maternal serum screening for Down's syndrome: results of a demonstration project. BMJ 1992;305:391-394.
- 4 Klepp O. Serum tumor markers in testicular and extragonadal germ cell malignancies. Scand J Clin Lab Invest Suppl 1991;206:28-41.
- 5 Sturgeon CM, Duffy MJ, Stenman UH, et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines for Use of Tumor Markers in Testicular, Prostate, Colorectal, Breast, and Ovarian Cancers. Clin Chem 2008;54:12:e11-e79.
- 6 Llovet JM, Zucman-Rossi J, Pikarsky E, et al. Hepatocellular carcinoma. Nature Reviews Disease Primers. 2016;14:2:16018.
- 7 Toro A, Ardiri A, Mannino M, et al. Effect of pre- and post-treatment alpha-fetoprotein levels and tumor size on survival of patients with hepatocellular carcinoma treated by resection, transarterial chemoembolization or radiofrequency ablation: a retrospective study. BMC surgery 2014;14:40.

- 8 Gonzalez SA and Keeffe EB. Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma: Role of Tumor Markers and Liver Biopsy. Clin Liver Dis 2011;15:297-306.
- 9 Gupta S, Bent S, Kohlwes J. Test characteristics of alpha-fetoprotein for detecting hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C. A systematic review and critical analysis. Ann. Intern. Med. 2003;139(1):46-50.
- 10 Chen J, Röcken C, Treiber G, et al. Clinical implications of alphafetoprotein expression in gastric adenocarcinoma. Dig Dis 2003;21(4):357-362.
- 11 Daniele B, Bencivenga A, Megna AS, et al. Alpha-fetoprotein and ultrasonography screening for hepatocellular carcinoma. Gastroenterology 2004;127:108-112.
- 12 Stuart KE, Anand AJ, Jenkins RL. Hepatocellular Carcinoma in the United States. Prognostic features, treatment outcome, and survival. Cancer 1996;77,11:2217-2222.
- 13 Heimbach JK, Kulik LM, Finn RS, et al. AASLD Guidelines for the Treatment of Hepatocellular Carcinoma. Hepatology 2018;67(1):358-80.
- 14 Kokudo N, Hasegawa K, Akahane M, et al. Evidence-based Clinical Practice Guidelines for Hepatocellular Carcinoma: The Japan Society of Hepatology 2013 update (3rd JSH-HCC Guidelines). Hepatol Res 2015; 45:123-127.
- 15 Omata M, Cheng AL, Kokudo N, et al. Asia-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatocellular carcinoma: a 2017 update. Hepatol Int 2017;11:317-370.
- 16 Schlebush H. Prenatal screening for Down's syndrome. In: Thomas L (ed.). Clinical Laboratory Diagnosis, TH-Books, Frankfurt, 1st English edition 1998:1124-1125.
- 17 Cuckle HS, Wald NJ, Thompson SG. Estimating a woman's risk of having a pregnancy associated with Down's syndrome using her age and serum alpha-fetoprotein level. Br J Obstet Gynaecol 1987;94:387-402.
- 18 Reynolds TM, Penney MD. The mathematical basis of multivariate risk screening: with special reference to screening for Down's syndrome associated pregnancy. Ann Clin Biochem 1989;26:452-458.
- 19 Cuckle HS, Wald NJ, Nanchahal K, et al. Repeat maternal serum alpha-fetoprotein testing in antenatal screening programmes for Down's syndrome. Br J Obstet Gynaecol 1989;96:52-60.
- 20 Dunstan FDJ, Gray JC, Nix ABJ, et al. Detection rates and false positive rates for Down's Syndrome screening: How precisely can they be Estimated and what factors influence their value? Statistics Medicine 1997;16:1481-1495.
- 21 Lamson SH, Hook B. Comparison of Mathematical Models for the Maternal Age Dependence of Down's Syndrome Rates. Hum Genet Vol 1981;59:232-234.
- 22 Cuckle HS. Improved parameters for risk estimation in Down's syndrome screening. Prenat Diagn 1995;15:1057-1065.
- 23 Llovet JM, Brú C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. Semin Liver Dis 1999;19(3):329-338.
- 24 Bablok W, Passing H, Bender R, et al. A general regression procedure for method transformation. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry, Part III. J Clin Chem Clin Biochem 1988 Nov;26(11):783-790.

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.

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
07251670190	07251670500	100	cobas e 402 cobas e 801

Română

Informații despre sistem

Denumire scurtă	ACN (număr de cod aplicație)
ACCP	10084

Rețineți

Valoarea măsurată a anti-CCP a probei de la pacient poate varia în funcție de metoda de testare utilizată. De aceea, rezultatul de laborator trebuie să conțină întotdeauna o informare privind metoda de testare anti-CCP utilizată. Valorile anti-CCP 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. Astfel, rezultatele raportate de laborator medicului trebuie să includă: „Următoarele rezultate au fost obținute cu testul Elecsys Anti-CCP. Rezultatele obținute cu testele altor producători nu pot fi utilizate interschimbabil.”

Scopul utilizării

Test imunologic pentru măsurarea semi-cantitativă in vitro a autoanticorpilor IgG umani ai peptidelor ciclice citrinate, în serul uman. Rezultatele testului sunt destinate utilizării ca adjuvant în diagnosticul artritei reumatoide, împreună 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

Artrita reumatoidă (AR) este una dintre cele mai des întâlnite afecțiuni autoimune, care afectează 0.5-1 % din populația lumii. Această boală sistemică se caracterizează prin inflamația cronică a articulațiilor sinoviale și degenerarea progresivă a articulațiilor, ducând în final la dizabilitatea indivizilor afectați.¹

Diagnosticul AR se bazează adesea pe manifestările clinice și testele de laborator precum factorul reumatoid (RF) și proteina C-reactivă (CRP). Cu toate acestea, RF nu este specific AR și poate fi prezent la persoanele în vârstă dar sănătoase sau la pacienți cu alte boli autoimune sau infecțioase, iar CRP este un marker inflamator general.

Recent, identificarea citrulinei ca țintă a unui întreg set de autoanticorpi precum factorul anti-perinuclear (APF), anticorpii anti-keratină (AKA), anticorpii anti-filagrină (AFA) etc. detectați în serurile pacienților cu AR a condus la dezvoltarea testelor anti-CCP care dețin o specificitate mare pentru AR. Datele de performanță clinică a testelor anti-CCP au fost îmbunătățite în continuare de utilizarea peptidelor citrinate multiple, având drept rezultat o a doua generație de teste anti-CCP.^{2,3,4,5,6,7,8,9,10,11}

Testul Elecsys Anti-CCP utilizează un set de peptide ciclice citrinate, fiind astfel denumit un test de a doua generație.

În 2010, Colegiul American de Reumatologie (American College of Rheumatology – ACR) și Liga Europeană împotriva Reumatismului (European League against Rheumatism – EULAR) au dezvoltat noi criterii de clasificare pentru RA pentru a îmbunătăți diagnosticul precoce. Testul Anti-CCP ca element de diagnostic unic a fost adăugat la recomandare.¹² Asocierea puternică a anticorpilor anti-CCP și a RA a fost confirmată într-un studiu observațional cu 1162 de pacienți.¹³

Metoda de măsurare

Principiul testului cu IgG-captură. Durata totală a testului: 18 minute.

- Prima incubare: 9 μl din probă se incubează cu peptide ciclice citrinate biotinilate și un anticorp monoclonal rutenilat^{a)} împotriva IgG uman, care formează un complex în prezența anticorpilor specifici anti-CCP prezenți în probă.
- 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**.

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

Reactivi – soluții de lucru

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

M Microparticule învelite în streptavidină, 1 flacon, 5.8 ml:
Microparticule învelite în streptavidină 0.72 mg/ml; conservant.

R1 CCP-biotină, 1 flacon, 9.9 ml:
Peptide ciclice citrinate biotinilate (sintetice) aprox. 1.1 μg/ml,
soluție tampon fosfat 100 mmol/l, pH 5.0; conservant.

R2 IgG anti-uman agregat-Ru(bpy)₃²⁺, 1 flacon, 10.3 ml:
Anticorp IgG anti-uman monoclonal rutenilat (murin) 0.75 μg/ml;
soluție tampon fosfat 100 mmol/l, pH 6.0; conservant.

- ACCP Cal1 Calibrator 1 anti-CCP (liofilizat), 2 flacoane pentru 1.0 ml fiecare:
Anticorpi anti-CCP (umani) aprox. 20 U/ml în matrice de ser uman.
- ACCP Cal2 Calibrator 2 anti-CCP (liofilizat), 2 flacoane pentru 1.0 ml fiecare:
Anticorpi anti-CCP (umani) aprox. 200 U/ml în matrice de ser uman.

Calibratori: Valorile de calibrare exacte specifice lotului sunt disponibile via **cobas link**.

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.

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.

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

Toate produsele de origine umană trebuie considerate potențial infectante. Toate produsele derivate din sânge uman sunt preparate exclusiv din sângele donatorilor testați individual și nu conțin HBsAg sau anticorpi anti-HCV sau 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.

Calibratorii (ACCP Cal1 și ACCP Cal2) au fost preparați exclusiv din sângele donatorilor testați individual și care nu prezintă HBsAg sau anticorpi anti-VHC și HIV.

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 pachete **cobas e**.

Calibratori

Dizolvați cu atenție conținutul unui flacon prin adăugarea a exact 1.0 ml de apă distilată sau deionizată și lăsați-l închis timp de 15 minute pentru reconstituire. Amestecați cu atenție, evitând formarea de spumă. Transferați calibratorii reconstituiți în flacoanele goale furnizate, cu capac aplicat și etichetate (CalSet Vials). Aplicați etichetele furnizate pe flacoanele suplimentare. Depozitați alicotele imediat la -20 °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
în analizoare	16 săptămâni

Stabilitatea calibratorilor:	
soluțiile de calibrare liofilizate	până la data expirării indicată
calibratori reconstituiți la -20 °C	8 săptămâni (congelată o singură dată)
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

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.

Stabil timp de 3 zile la 20-25 °C, 8 zile la 2-8 °C, 12 luni la -20 °C (± 5 °C).

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 și probele decongelate 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.

- 2 x 6 etichete pentru flacoane
- 4 flacoane goale, cu capac aplicat și etichetate

Materialele necesare (nefurnizate)

- [REF](#) 05031664190, PreciControl Anti-CCP, pentru 4 x 2.0 ml
- [REF](#) 11776576322, CalSet Vials, 2 x 56 flacoane goale cu capac aplicat
- Echipment general de laborator
- Analizorul **cobas e**
- Apă distilată sau deionizată

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.

Calibratori:

Poziționați calibratorii reconstituiți în zona pentru probe.

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

Calibrarea

Trasabilitatea: Această metodă a fost standardizată folosind un test anti-CCP de a doua generație, disponibil pe piață.

Curba etalon predefinită este adaptată la analizor prin utilizarea ACCP Cal1 și ACCP Cal2.

Frecvența calibrării: Calibrarea trebuie efectuată o singură dată per lot de reactiv folosind ACCP Cal1, ACCP 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 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, utilizați PreciControl Anti-CCP.

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 în 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	≤ 427 μmol/l sau ≤ 25 mg/dl
Hemoglobină	≤ 0.311 mmol/l sau ≤ 500 mg/dl
Intralipid	≤ 1500 mg/dl
Biotină	≤ 287 nmol/l sau ≤ 70 ng/ml
Factori reumatoizi	≤ 150 UI/ml
IgA	≤ 0.4 g/dl
IgM	≤ 0.230 g/dl

Criteriu: Pentru concentrații de 8-25 U/ml, deviația este ≤ 5 U/ml. Pentru concentrații > 25 U/ml, deviația este ≤ 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.

Autoanticorpii sunt eterogeni, iar acest fapt dă naștere unor fenomene de diluție neliniară la anumite probe individuale.

Nu există efect „hook” la doze mari pentru concentrații ale anti-CCP de până la 7000 U/ml.

IgG (hipergamaglobulinemia)

Interferența cu nivelurile patologice ale IgG nespecifice nu poate fi exclusă.

Rezultatele testului anti-CCP pot fi fals negative la pacienții cu hipergamaglobulinemie. Rezultatele provenind de la pacienții cu această afecțiune nu trebuie utilizate în scopuri diagnostice.

Cu toate acestea, incidența AR și a gamopatiei la același pacient a fost raportată ca fiind foarte scăzută.¹⁶

Substanțe farmaceutice

Testele in vitro au fost efectuate pe 16 farmaceutice de uz curent și suplimentar pe metotrexat și prednisolon. 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.

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

8-500 U/ml (definit prin limita de detecție și maximul curbei etalon). Valorile inferioare limitei de detecție sunt exprimate ca < 8 U/ml. Valorile care depășesc intervalul de măsurare sunt exprimate ca > 500 U/ml.

Limitele inferioare de măsurare

Limita de blanc, Limita de detecție și Limita de cuantificare

Limita de blanc = 7 U/ml

Limita de detecție = 8 U/ml

Limita de cuantificare = 8 U/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 reproducibil cu o precizie intermediară cu CV de ≤ 20 %.

A fost măsurată folosind probe cu concentrații scăzute de anti-CCP.

Diluție

Probele cu concentrații de anti-CCP peste intervalul de măsurare pot fi diluate manual utilizând un ser amestecat negativ anti-CCP. Diluția recomandată este între 1:2 și 1:5.

După diluția manuală, înmulțiți rezultatul cu factorul de diluție.

Notă: Autoanticorpii sunt eterogeni, iar acest fapt dă naștere unor fenomene de diluție neliniară la anumite probe individuale.^{17,18}

Valori așteptate

În cadrul unui studiu extern efectuat cu ajutorul testului Elecsys Anti-CCP pe probe provenind de la 420 indivizi sănătoși asimptomatici, 792 pacienți cu AR confirmată și 907 pacienți cu alte afecțiuni reumatice și non-reumatice, a fost înregistrat un cutoff optim de 17 U/ml; probele cu o concentrație ≥ 17 U/ml fiind considerate pozitive pentru anti-CCP (pentru detalii consultați secțiunea „Sensibilitate și specificitate clinică”).

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:

$\tau = 0.987$
 $r = 0.999$

Concentrațiile probelor au fost între 10.3 și 483 U/ml.

Referințe

- Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. Lancet 2016; epub ahead of print.
- Raptoulou A, Sidiropoulos P, Katsouraki M. Anti-citrulline antibodies in the diagnosis and prognosis of rheumatoid arthritis: Evolving concepts. Crit Rev Clin Lab Sci 2007;44:339-363.
- Nishimura K, Sugiyama D, Kogata Y, et al. Diagnostic Accuracy of Anti-Cyclic Citrullinated Peptide Antibody and Rheumatoid Factor for Rheumatoid Arthritis. American College of Physicians 2007;146:797-808.
- Schellekens GA, De Jong B, van den Hoogen F, et al. Citrulline is an Essential Constituent of Antigenic Determinants Recognized by Rheumatoid Arthritis-specific Autoantibodies. J Clin Invest 1998;101:273-281.
- Vossenaar ER, Despres N, Lapointe E, et al. Rheumatoid arthritis specific anti-SA antibodies target citrullinated vimentin. Arthritis Res Ther 2004;6:R142-150.
- Vossenaar ER, Radstake TRD, van der Heijden A, et al. Expression and activity of citrullinating peptidylarginine deiminase enzymes in monocytes and macrophages. Ann Rheum Dis 2004;63:373-381.
- Vossenaar ER, Zendman AJW, van Venrooij WJ, et al. PAD, a growing family of citrullinating enzymes: genes, features and involvement in disease. BioEssays 2003;25:1106-1118.
- Zendman AJW, van Venrooij WJ, Pruijn GJM. Use and significance of anti-CCP autoantibodies in rheumatoid arthritis. Rheumatology 2006;45:20-25.
- Avouac J, Gossec L, Dougados M. Diagnostic and predictive value of anti-cyclic citrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis: a systemic literature review. Ann Rheum Dis 2006;65:845-851.
- Rantapää-Dahlqvist S, de Jong BAW, Berglin E, et al. Antibodies against cyclic citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis. Arthritis & Rheumatism 2003;48:2741-2749.
- Nielen MMJ, van Schaardenburg D, Reesink HW, et al. Specific Autoantibodies Precede the Symptoms of Rheumatoid Arthritis (A Study of Serial Measurements in Blood Donors). Arthritis & Rheumatism 2004;50:380-386.
- Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. Arthritis & Rheumatism. American College of Rheumatology 2010;62(9):2569-2581.
- Payet J, Goulvestre C, Bialé L, et al. Anticyclic citrullinated peptide antibodies in rheumatoid and nonrheumatoid rheumatic disorders: experience with 1162 patients J Rheumatol 2014;41:2395-2402.
- 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.
- Kelly C, Baird G, Foster H, et al. Prognostic significance of paraproteinaemia in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 1991;50:290-294.
- Klee GG. Interferences in hormone immunoassays. Clin Lab Med 2004;24:1-18.
- Ismail AAA. On detecting interference from endogenous antibodies in immunoassays by doubling dilution test. Clin Chem Lab Med 2007;45(7):851-854.
- Bablock 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 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

0123



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

+800 5505 6606



REF			SYSTEM
07026811190	07026811500	300	cobas e 402 cobas e 801

Română

Informații despre sistem

Denumire scurtă	ACN (număr de cod aplicație)
AHBCIGM	10040

Scopul utilizării

Test imunologic pentru determinarea calitativă in vitro a anticorpilor IgM anti antigenul central al virusului hepatitei B 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 Specificațiile tehnice generale (CTS) pentru uz diagnostic și pentru testarea donațiilor de sânge.

Prezentare generală

Virusul hepatitei B (HBV) se transmite prin expunerea percutanată sau a mucoaselor la sânge infectat sau la diferite lichide corporale inclusiv salivă, lichid menstrual, vaginal sau seminal.¹ Majoritatea pacienților adulți se recuperează complet după infecția cu HBV, dar până la 10 % dintre cazuri devin purtători asimptomatici sau dezvoltă hepatită cronică, care poate duce la ciroză și/sau cancer hepatic.^{2,3} În ciuda imunizării, HBV este încă prevalent la nivel mondial, 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 cu HBV presupune detectarea antigenilor și/sau anticorpilor specifici HBV pentru identificarea diferitelor faze ale infecției cu HBV, cu scopul de a stabili dacă un pacient are infecție cu HBV acută sau cronică, este susceptibil la infecție sau este imun la HBV ca urmare a unei infecții anterioare sau a vaccinării.^{6,7} În plus, unii dintre acești markeri HBV sunt utilizați de rutină și pentru screeningul pacienților sau al donatorilor.⁷

HBV este constituit dintr-un înveliș extern (HBsAg) și o porțiune centrală. Antigenul central al virusului hepatitei B (HBcAg) este o proteină nucleocapsidică foarte imunogenă.⁸ În timpul unei infecții cu HBV, anticorpii HBcAg apar la scurt timp după debutul infecției cu HBV și pot fi în mod obișnuit detectați în ser la scurt timp după apariția HBsAg. Antigenul HBc liber sau particulele centrale nu sunt detectabile în ser.⁶

Anticorpii IgM anti-HBc sunt printre primii markeri serologici ai infecției cu HBV și persistă, de obicei, până la 6 luni, fiind apoi înlocuiți de anticorpii IgG anti-HBc.^{1,8,9} Titruri mari de IgM anti-HBc sunt detectate în timpul infecției acute cu hepatită B, în timp ce titrurile scăzute pot fi detectate în timpul infecției cronice cu virusul hepatitei B (CHB), iar titrurile moderate de mari pot apărea în cazurile de CHB asociată cu replicarea virală și activitatea inflamatorie.^{5,10} Testele pentru detecția anticorpilor IgM anti-HBc sunt folosiți în combinație cu determinările de HBsAg în scopul identificării infecțiilor acute cu HBV.⁸ Cu toate acestea, ceea ce pare a fi ocazional o hepatită acută B poate apărea la purtătorii CHB nediagnosticsați și sunt necesare teste suplimentare pentru a diferenția infecția cronică și cea acută.⁹

Metoda de măsurare

Principiul testului cu μ -captură. Durata totală a testului: 18 minute.

- Prima incubare: Pretratarea unui volum de 6 μ l de probă (prediluată automat 1:400 cu Diluent Universal) cu reactiv anti-Fdy pentru a bloca IgG specifice.
- A doua incubare: La proba tratată în prealabil se adaugă anticorpi monoclonali h-IgM specifici, antigen HBc marcat cu un complex de ruteniu^{a)} și microparticule învelite în streptavidină. Anticorpii IgM anti-HBc prezenți în probă reacționează cu antigenul HBc marcat cu ruteniu și cu IgM anti-h biotinilate pentru a forma 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 chemiluminescență 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 AHBCIGM.

- M Microparticule învelite în streptavidină, 1 flacon, 16 ml:
Microparticule învelite în streptavidină 0.72 mg/ml; conservant.
- R1 Pretratate anti-HBc IgM, 1 flacon, 18.8 ml:
Reactiv de pretratate a probei: Anticorp anti-Fdy uman (oaie) > 0.05 mg/ml; soluție tampon fosfat 100 mmol/l, pH 7.4; conservant.
- R2 Anti-h-IgM-Ab-biotin; HBcAg-Ru(bpy)₃²⁺, 1 flacon, 18.8 ml:
Anticorp monoclonal biotinitat IgM anti-h (șoarece) > 600 ng/ml;
Antigen HBc (E. coli, ADNr), marcat cu complex de ruteniu > 200 ng/ml; soluție tampon fosfat 100 mmol/l, pH 7.4; conservant.

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

AHBCIGM Cal2 Calibrator pozitiv 2, 1 flacon de 1.0 ml:
Anticorpi Anti-HBc IgM (umani) > 100 PEI-U/ml^{b)} în ser uman; conservant.

b) unități Paul-Ehrlich-Institute

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.

Calibratorul negativ (AHBCIGM Cal1) a fost preparat exclusiv din sângele donatorilor testați individual și care au avut rezultat negativ la testarea HBsAg 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.

Calibratorul pozitiv (AHBCIGM Cal2): Materialele de origine umană au fost testate pentru HIV și hepatita C. Rezultatele au fost negative. Serul conținând IgM anti-HBc 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 utilizat și sunt furnizați în pachete **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 analizoarelor, 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 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 probelor

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, 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: Repartizarea corectă a probelor pozitive și negative. Probe cu ICO (indice cutoff) ≥ 1.0 : recuperare $\pm 20\%$; probe cu ICO < 1.0 : recuperare ± 0.20 .

Stabile timp de 7 zile la 20-25 °C, 14 zile la 2-8 °C, 3 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 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 și probele înghețate 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.

Performanța testului Elecsys Anti-HBc IgM nu a fost determinată folosind probe recoltate post-mortem sau alte lichide corporale decât ser sau plasmă.

Materialele furnizate

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

- 2 x 6 etichete pentru flacoane

Materialele necesare (nefurnizate)

- [REF] 11876333122, PreciControl Anti-HBc IgM, 16 x 1.0 ml
- [REF] 11776576322, CalSet Vials, 2 x 56 flacoane goale cu capac aplicat
- [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

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.

Calibratori:

Poziționați calibratorii în zona pentru probe.

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

Calibrarea

Trasabilitate: Această metodă a fost standardizată în raport cu „HBc Reference Serum 84 (anti-HBc IgM)” al Paul-Ehrlich-Institut, Langen (Germania). Pentru testul Elecsys Anti-HBc IgM, valoarea (indice de cutoff 1.0) a fost stabilit la aproximativ 100 PEI-U/ml.¹³

Frecvența calibrării: Calibrarea trebuie efectuată o singură dată per lot de reactiv folosind AHBCIGM Cal1, AHBCIGM 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 8 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 (numerele) de electrochemiluminiscență pentru calibratori:

Calibrator negativ (AHBCIGM Cal1): 400-3500

Calibrator pozitiv (AHBCIGM Cal2): 18000-130000

Controlul calității

Pentru controlul calității, utilizați PreciControl Anti-HBc IgM.

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, pe bază de determinări pentru AHBCIGM Cal1 și AHBCIGM 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/ acțiuni ulterioare
ICO < 1.0	Nereactiv	Negativ pentru IgM anti-HBc
ICO ≥ 1.0	Reactiv	Pozitiv pentru IgM anti-HBc

Notă: În concordanță cu recomandările Paul-Ehrlich-Institut, Langen (Germania), trebuie permis un interval de valori echivoce pentru interpretarea rezultatelor testelor IgM anti-HBc. Pentru testul Elecsys Anti-HBc IgM, intervalul indexului cutoff echivoc este 0.9-1.1.

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	≤ 410 nmol/l sau ≤ 100 ng/ml
Factori reumatoizi	≤ 1200 UI/ml
Albumină	≤ 7 g/dl
IgG	≤ 7 g/dl
IgA	≤ 1.6 g/dl

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.

Se observă o interferență cu IgM uman nespecific, ca și în cazul multor teste de μ-captură. Cantitățile în creștere de IgM uman nespecific pot duce la o scădere a recuperării probelor pozitive cu testul Elecsys Anti-HBc IgM.

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	≤ 0.036
Peginterferon alfa-2b	≤ 0.036
Lamivudină	≤ 300
Adefovir	≤ 10
Entecavir	≤ 1
Telbivudină	≤ 600
Tenofovir	≤ 245

În puține cazuri poate apărea interferența datorată titrurilor extrem de mari de anticorpi împotriva componentelor imunologice, streptavidinei sau ruteniului.

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

Diluție

Pentru diluția prealabilă automată a probei utilizați Diluent Universal.

Valori așteptate

Pentru testul Elecsys Anti-HBc IgM, cutoff-ul (index cutoff 1.0) a fost stabilit la aproximativ 100 PEI-U/ml. În infecțiile acute cu HBV nivelul IgM anti-HBc este în general cu mult peste această limită. După recuperarea post hepatită B concentrațiile IgM anti-HBc sunt sub această valoare. Hepatita B cronică poate produce valori apropiate de cutoff.

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 ICO	Repetabilitate ^{c)}		Precizie intermediară ^{d)}	
		SD ICO	CV %	SD ICO	CV %
SU ^{e)} , negativ	0.069	0.001	1.6	0.001	1.9
SU, slab pozitiv	1.03	0.031	3.0	0.034	3.3
SU, pozitiv	2.06	0.063	3.1	0.070	3.4
PC ^{f)} Anti-HBc IgM 1	0.071	0.001	1.7	0.001	2.0
PC Anti-HBc IgM 2	1.39	0.037	2.6	0.045	3.2

c) Repetabilitate = precizie în cadrul aceleiași ciclului de funcționare

d) Precizie intermediară = precizie între ciclurile de funcționare

e) SU = ser uman

f) PC = PreciControl

Specificitatea analitică

131 de probe conținând substanțe cu potențial de interferență au fost testate cu probele incluse în testul Elecsys Anti-HBc IgM:

- care conțin anticorpi anti HAV, HCV, HIV, HSV, Rubeolă, CMV, EBV, Toxoplasma gondii, Treponema pallidum
- pozitiv pentru E. coli
- după vaccinarea împotriva HAV și HBV
- afecțiuni hepatice induse non-viral
- boli autoimune (ANA și SLE)

Nu au fost identificate rezultate fals reactive cu testul Elecsys Anti-HBc IgM, rezultând o specificitate de 100 %.

Sensibilitate cutoff:

Aproximativ 100 PEI-U/ml pentru testul Elecsys Anti-HBc IgM. Testele altor producători pot fi configurate diferit.

Sensibilitatea clinică

245 de probe de la pacienți cu diferite stadii de infecție HBV (acută, acută tardivă / recuperare timpurie) au fost testate și identificate în mod consecvent ca reactive, folosind testul Elecsys Anti-HBc IgM 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 specifici.

Grup	Număr testate	Număr reactive	Specificitate %
Donatori de sânge	1000	0	100
Probe de rutină și de la pacienți spitalizați	1000	1 ^{g)}	100

g) 1 din 1000 de probe de rutină sau de la pacienți spitalizați a fost identificată ca discrepant reactivă cu testul de comparație. Se poate confirma ca adevărat negativ.

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):S13-21.
- 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 Apr 8;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: Fields Virology, Knipe DM, Howley PM (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.
- Caspari G, Gerlick WH. The serologic markers of hepatitis B virus infection – proper selection and standardized interpretation. Clin Lab 2007;53:335-343.
- 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.
- Hadziyannis JS, Hadziyannis AS, Dourakis S, et al. Clinical Significance of Quantitative Anti-HBc IgM assay in Acute and Chronic HBV Infection. Hepato Gastroenterol 1993;40:588-592.

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.

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



REF			SYSTEM
09014926192	09014926503	10 x 300	cobas e 402 cobas e 801

Română

Informații despre sistem

Denumire scurtă	ACN (număr de cod aplicație)
AHBC 2	10142
AHBC 2R	12014

Scopul utilizării

Test imunologic pentru determinarea calitativă in vitro a anticorpilor IgG și IgM anti antigenul central al virusului hepatitei B 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 donatorilor 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 băților inimii).

Prezentare generală

Virusul hepatitei B (HBV) este constituit dintr-un anvelopă externă (HBsAg) și un nucleu central (HBcAg). Antigenul central al virusului hepatitic cuprinde 183-185 de aminoacizi.²

În timpul unei infecții cu HBV, în general se formează anticorpi anti HbcAg, care adesea persistă toată viața. Anticorpii Anti-HBc apar la scurt timp după debutul infecției cu HBV și în mod obișnuit pot fi detectați în ser la scurt timp după apariția HBsAg.³ Anti-HBc persistă la persoanele care s-au vindecat după infecția HBV și la purtătorii inactivi. Prin urmare, aceștia reprezintă un indicator al unei infecții HBV existente sau trecute.^{2,3,4}

În cazuri rare, o infecție cu HBV își poate urma cursul fără apariția unui nivel decelabil imunologic de anticorpi anti-HBc (de obicei la pacienții imunosuprimați). Anti-HBc nu este produs după vaccinare.⁵

Din cauza persistenței anti-HBc după infecția cu HBV, screeningul pentru Anti-HBc poate fi utilizat pentru a identifica persoanele infectate anterior.⁶

Determinarea anticorpilor anti-HBc în asociere cu alte teste pentru hepatita B permite diagnosticul și monitorizarea infecțiilor cu HBV. În absența altor markeri ai hepatitei B (persoane cu rezultat negativ la HBsAg), Anti-HBc poate reprezenta singurul indiciu cu privire la existența unei infecții cu HBV.^{3,7,8}

Metoda de măsurare

Principiul competiției. Durata totală a testului: 27 minute.

- Prima incubare: Pretratamentul a 24 μl din probă cu un agent reducător.
- A doua incubare: După adăugarea HBcAg, se formează un complex cu anticorpii anti-HBc din probă.
- A treia incubare: După adăugarea de anticorpi biotinilați și de anticorpi marcați cu un complex de ruteniu^{a)} specifici pentru AgHBc, împreună cu microparticule învelite în streptavidină, situsurile de legare încă libere de pe antigenele HBc sunt ocupate. 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 chemiluminescență 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)₃)²⁺

Reactivi – soluții de lucru

Pachetul **cobas e** pack (M, R1, R2) și reactivul de pretratament (R0) sunt marcate ca AHBC 2.

M Microparticule învelite în streptavidină, 1 flacon, 12.4 ml:
Microparticule învelite în streptavidină 0.72 mg/ml; conservant.

R0 DTT, 1 flacon, 6.3 ml:
1,4-ditiotreitol 110 mmol/l; soluție tampon citrat 50 mmol/l.

R1 HBcAg, 1 flacon, 15.8 ml:
HBcAg (E. coli, ADNr) > 25 ng/ml; soluție tampon fosfat 100 mmol/l, pH 7.4; conservant.

R2 Anti-HBcAg-Ab~biotină; anti-HBcAg-Ab~Ru(bpy)₃²⁺, 1 flacon, 15.8 ml:
Anticorp monoclonal biotinilat anti-HBc (șoarece) 700 ng/ml; anticorp monoclonal anti-HBc (șoarece) marcat cu complex de ruteniu 200 ng/ml; soluție tampon fosfat 100 mmol/l, pH 7.4; conservant.

AHBC 2 Cal1 Calibrator negativ 1, 2 flacoane de 1.0 ml fiecare:
Ser uman, conservant.

AHBC 2 Cal2 Calibrator pozitiv 2, 2 flacoane de 1.0 ml fiecare:
Anti-HBc (uman) > 8 UI/ml OMS^{b)} în ser uman;
conservant.

b) Unități internaționale OMS

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.

H319 Provoacă iritație severă la nivelul ochilor.

Prevenire:

P261 Nu inhalați ceața sau vaporii.

P280 Purtați mănuși de protecție/ ochelari de protecție/ mască de protecție.

Răspuns:

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

P337 + P313 Dacă iritația la nivelul pielii persistă: 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.

Elecsys Anti-HBc II

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 (numai AHBC 2 Cal1) și anticorpi 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 anti-HBc (AHBC 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.^{9,10}

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

Manipularea reactivilor

Reactivii (M, R0, 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 probelor

Pot fi utilizate speciamele 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 speciamele de sânge cadaverice (specimene colectate post-mortem, în absența bătailor inimii) a fost stabilită în conformitate cu recomandarea Institutului Paul Ehrlich¹ pe probe obținute în interval de 24 ore de la deces.¹¹ Nu au fost observate diferențe calitative ale speciamele simple (nereactive) sau îmbogățite (reactive) de la donatori cadaverici comparativ cu cele de la donatori în viață.

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

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: Repartizarea corectă a probelor pozitive și negative. Probe cu ICO (indice de cutoff) > 1.0: recuperare ± 20%; probe cu ICO ≤ 1.0: recuperare ± 0.20.

Stabilitate:

Pentru pacienți în viață și probe 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, 3 luni la -20 °C (± 5 °C). Probele pot fi congelate de 5 ori. Pentru probele recoltate post-mortem: Stabil timp de 3 zile la 20-25 °C, 7 zile la 2-8 °C. Probele pot fi congelate de 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.

Atenție: Important în special pentru testul Elecsys Anti-HBc II: Centrifugați cu grijă probele decongelate, probele care conțin sedimente și probele pentru determinări repetate, 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.

Performanța testului Elecsys Anti-HBc II nu a fost stabilită folosind alte lichide corporale în afară de ser și plasmă.

Materialele furnizate

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

Materialele necesare (nefurnizate)

▪ [REF] 04927931190, PreciControl Anti-HBc II, 16 x 1.3 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

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**.

Calibratori:

Poziționați calibratorii în zona pentru probe.

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

Calibrarea

Trasabilitate: Această metodă a fost standardizată conform cu standardul OMS pentru materialul de referință anti-HBc (cod NIBSC 95/522).

Elecsys Anti-HBc II

Frecvența calibrării: Calibrarea trebuie efectuată o singură dată per lot de reactiv folosind AHBC 2 Cal1, AHBC 2 Cal2 și reactiv proaspăt (adică sunt cel mult 24 ore de când kitul de reactiv 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 8 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, utilizați PreciControl Anti-HBc 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, pe baza măsurătorilor AHBC 2 Cal1 și AHBC 2 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/acțiuni ulterioare
COI > 1.0	Nereactiv	Negativ pentru anti-HBc, nu sunt necesare teste suplimentare.
COI ≤ 1.0	Reactiv	Toate probele inițial reactive trebuie retestate în duplicat utilizând testul Elecsys Anti-HBc II.

Rezultatul retestării	Interpretare
Una sau ambele retestări duplicat au un COI ≤ 1.0.	Repetat reactiv
Ambele retestări duplicat au un COI > 1.0.	Negativ pentru anti-HBc

Retestarea probelor cu un indice cutoff inițial ≤ 1.0 poate fi efectuată automat (consultați secțiunea „cobas e flows”).

cobas e flows

cobas e flows 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 ≤ 1.0. Vor fi raportate ambele subrezultate 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	≤ 1129 μmol/l sau ≤ 66 mg/dl
Hemoglobină	≤ 0.621 mmol/l sau ≤ 1000 mg/dl

Compus	Concentrație testată
Intralipid	≤ 2000 mg/dl
Biotină	≤ 4912 nmol/l sau ≤ 1200 ng/ml
Factori reumatoizi	≤ 1200 UI/ml
Albumină	≤ 7 g/dl
IgG	≤ 7 g/dl
IgA	≤ 1.6 g/dl
IgM	≤ 1 g/dl

Criteriu: Probe cu ICO > 1.0: recuperare ± 20%; probe cu ICO ≤ 1.0: recuperare ± 0.20.

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
Peginterferon alfa-2a	≤ 0.036 mg/l
Peginterferon alfa-2b	≤ 0.036 mg/l
Lamivudină	≤ 300 mg/l
Adefovir	≤ 10 mg/l
Entecavir	≤ 1 mg/l
Telbivudină	≤ 600 mg/l
Tenofovir	≤ 245 mg/l

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: ≤ 0.8 UI OMS/ml

Sensibilitatea declarată a fost determinată prin citirea concentrației anticorpilor anti-HBc corespunzătoare semnalului valorii cutoff din curbele standard obținute prin diluțiile în serie ale materialului de referință al OMS anti-HBc 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 ^{e)}		Precizie intermediară ^{d)}	
		SD ICO	CV %	SD ICO	CV %
SU ^{e)} , negativ	2.13	0.032	1.5	0.037	1.7
SU, slab pozitiv	0.920	0.017	1.9	0.029	3.1
SU, pozitiv	0.005	0.0001	1.2	0.0001	2.2
PC ^{f)} Anti-HBc II 1	2.41	0.029	1.2	0.044	1.8
PC Anti-HBc II 2	0.640	0.009	1.3	0.018	2.8

e) Repetabilitatea = precizie în timpul aceluiași ciclu de lucru

d) Precizie intermediară = precizie între procesări

Elecsys Anti-HBc II

e) SU = ser uman

f) PC = PreciControl

Specificitatea analitică

309 probe conținând substanțe cu potențial de interferență au fost testate cu probele incluse în testul Elecsys Anti-HBc II:

- care conțin anticorpi anti HAV, HCV, HIV, HSV, Rubeolă, CMV, EBV, Toxoplasma gondii, Treponema pallidum
- pozitiv pentru E. coli
- după vaccinarea împotriva HAV și HBV
- afecțiuni hepatice induse non-viral
- boli autoimune (ANA și SLE)

Nu au fost identificate rezultate fals reactive cu testul Elecsys Anti-HBc II (după repetare), rezultând o specificitate de 100 %. 81 de probe au fost identificate ca pozitive în mod congruent cu Elecsys Anti-HBc II și cu un test Anti-HBc disponibil comercial. 1 probă a fost identificată ca neconcludentă și a fost exclusă din calcul.

Sensibilitatea clinică

Din 793 de probe de la pacienți infectați cu HBV în diferite stadii ale bolii, 793 au fost depistate ca fiind repetat reactive cu testul Elecsys Anti-HBc II. Sensibilitatea testului Elecsys Anti-HBc II în acest studiu a fost de 100 %.

Stadiul bolii	N	Reactiv
Infecție cu HBV cronică sau acută (anti-HBc pozitiv, HBsAg pozitiv)	568	568
Infecție cu HBV trecută (anti-HBc pozitiv, HBsAg negativ, anti-HBs pozitiv, anti-HBe negativ)	56	56
Infecție cu HBV trecută sau recuperată (anti-HBc pozitiv, HBsAg negativ, anti-HBs negativ, anti-HBe pozitiv)	9	9
Infecție cu HBV trecută sau recuperată (anti-HBc pozitiv, HBsAg negativ, anti-HBs pozitiv, anti-HBe pozitiv)	160	160

Sensibilitatea de seroconversie

Sensibilitatea de seroconversie a testului Elecsys Anti-HBc II a fost dovedită prin testarea a 10 panouri de seroconversie disponibile comercial. S-a demonstrat că testul Elecsys Anti-HBc II este sensibil pentru detecția timpurie a infecției, în conformitate cu alte teste anti-HBc și cu markeri serologici HBV suplimentari.

Specificitatea clinică

Au fost testate în total 20101 probe de la donatori de sânge, rutină de diagnostic, femei însărcinate și pacienți cu dializă, în 7 locații din Europa, cu testul Elecsys Anti-HBc II.

Specificitatea rezultată în studiu, pe o bază reactivă repetată (RR) a fost de 99.93 % la donatorii de sânge (ser), intervalul de încredere 95 % (bilateral) a fost 99.84-99.97 %.

Specificitatea la donatorii de sânge (plasmă) a fost de 99.88 %, intervalul de încredere 95 % (bilateral) a fost 99.78-99.94 %.

Specificitatea la pacienții din cadrul rutinei de diagnostic sau spitalizați a fost de 100 % (interval de încredere 95 % (bilateral): 99.60-100 %), la pacienții dializați 99.31 % (interval de încredere 95 % (bilateral): 98.23-99.81 %) și la femeile însărcinate 100 % (interval de încredere 95 % (bilateral): 99.62-100 %).

Cohortă	N	Specificitate, IR*	Î 95 %**, IR	Specificitate, RR***	Î 95 %, RR
Donatori de sânge (ser)	8163	99.93 %	99.84-99.97 %	99.93 %	99.84-99.97 %
Donatori de sânge (plasmă EDTA)	9162	99.88 %	99.78-99.94 %	99.88 %	99.78-99.94 %
Rutină de diagnostic / pacienți spitalizați	997	100 %	99.60-100 %	100 %	99.60-100 %
Pacienți dializați	779	99.13 %	97.99-99.72 %	99.31 %	98.23-99.81 %

Cohortă	N	Specificitate, IR*	Î 95 %**, IR	Specificitate, RR***	Î 95 %, RR
Femei însărcinate	1000	100 %	99.62-100 %	100 %	99.62-100 %

* IR = inițial reactiv

** Î = interval de încredere

*** RR = repetat reactiv

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.
- Liaw YF, Chu CM. Hepatitis B virus infection. Lancet 2009;373:582-592.
- 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.
- Caspari G, Gerlick WH. The serologic markers of hepatitis B virus infection – proper selection and standardized interpretation. Clin Lab 2007;53:335-343.
- WHO. Hepatitis B. WHO/CDS/CSR/LYO/2002.2:Hepatitis B. Available at: http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/HepatitisB_whocdscsrlyo2002_2.pdf, accessed February 2012.
- Pondé RA, Cardoso DD, Ferro MO. The underlying mechanisms for the 'anti-HBc alone' serological profile. Arch Virol 2010;155:149-158.
- Guidelines for vaccinating kidney dialysis patients and patients with chronic kidney disease. Summarized from recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP). December 2012. http://www.cdc.gov/dialysis/PDFs/Vaccinating_Dialysis_Patients_and_Patients_dec2012.pdf
- 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 separator 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

09014926503V1.0

Elecsys Anti-HBc II

cobas[®]

CE 0123



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



REF



SYSTEM

07026838190

07026838500

300

cobas e 402

cobas e 801

Română

Informații despre sistem

Denumire scurtă	ACN (număr de cod aplicație)
AHBE	10033

Scopul utilizării

Test imunologic pentru determinarea calitativă „in vitro” a anticorpilor umani anti-antigenul 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 Specificațiile tehnice generale (CTS) pentru uz diagnostic și pentru testarea donațiilor 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 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.^{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 remisii (boala cronică).^{6,8,9,11} Infecțiile HBV pot apărea fără HBeAg detectabil, din cauza infecției cu variante 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 anti-HBe este semnificativ în asociere cu testul HBeAg pentru monitorizarea evoluției infecției cu HBV și a efectului tratamentului pentru hepatita B cronică.^{6,8,9,11} Testul Elecsys Anti-HBe folosește HBeAg recombinant și anticorpi anti-HBe monoclonali pentru a detecta anti-HBe.

Principiul testului

Principiul competiției. Durata totală a testului: 18 minute.

- prima incubare: Anticorpii anti-HBe din probă (21 μl) se leagă de HBeAg adăugat.
- a 2-a incubare: După adăugarea de anticorpi biotinilați și de anticorpi marcați cu un complex de ruteniu^{a)} specifici pentru HBeAg, împreună cu microparticule învelite în streptavidină, siturile de legare încă libere de pe antigenii HBe sunt ocupate. Întregul complex se leagă apoi 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 chemiluminescență 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 AHBE.

- M Microparticule învelite în streptavidină, 1 flacon, 12.4 ml:
Microparticule învelite în streptavidină 0.72 mg/ml; conservant.
- R1 HBeAg, 1 flacon, 21.9 ml:
HBeAg (E. coli, ADNr) > 7 ng/ml; HEPES^{b)} soluție tampon 36 mmol/l, pH 7.4; conservant.
- R2 Anticorp anti-HBeAg~biotină; anticorp anti-HBeAg~Ru(bpy)₃²⁺, 1 flacon, 13.9 ml:
Anticorp monoclonal biotinitat anti-HBe (șoarece) > 0.8 mg/ml; anticorp monoclonal anti-HBe (șoarece) marcat cu un complex de ruteniu > 0.2 mg/l; soluție tampon HEPES 36 mmol/l, pH 7.4; conservant.

b) HEPES = acid etan-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazină] sulfonic

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

AHBE Cal2 Calibrator pozitiv 2, 1 flacon de 1.0 ml:
anti-HBe (uman) aproximativ 3 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):

hidroclorură de 2 -metil-2 H-izotiazol-3 -onă

EUH 208 Poate provoca reacții alergice.

Etichetele privind siguranța aplicate produsului respectă îndrumările GHS UE.

Toate produsele de origine umană trebuie considerate potențial infectante.

Soluția de calibrare negativă (AHBE Cal1) a fost preparată exclusiv din sângele donatorilor testați individual și care nu prezintă antigen HBs sau anticorpi anti-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.

Soluția de calibrare pozitivă (AHBE Cal2) conținând anticorpi anti-HBe a fost testată pentru infecțiile cu HIV și virusul hepatitei C. Rezultatele au fost negative. Serul conținând anticorpi anti-HBe 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.^{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 pachete **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 analizatoarelor, transferați alicotele calibratorilor gata de utilizat în flacoane goale cu capac aplicat (fiole CalSet Vials). Aplicați etichetele furnizate pe aceste flacoane suplimentare. Depozitați alicotele pentru utilizarea ulterioară la 2-8 °C.

Efectuați **doar 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
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

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.

Criteriu: Probe cu ICO (indice de 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, 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. Pot fi utilizate 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 Anti-HBe nu a fost determinată folosind probe post-mortem sau alte lichide corporale decât ser și plasmă.

Materialele furnizate

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

- 2 x 4 etichete pentru flacoane

Materialele necesare (nefurnizate)

- REF 11876384122, PreciControl Anti-HBe, pentru 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 anti-virusul hepatitei B (anti-HBe), codul 129095/12 al Institutului Paul-Ehrlich, Langen (Germania).

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

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 testul PreciControl Anti-HBe sunt în afara limitelor specificate

Intervalul pentru semnalele de electrochemiluminiscență (număr) pentru calibratori:

Calibrator negativ (AHBE Cal1): 300000-1500000

Calibrator pozitiv (AHBE Cal2): 1000-6000

Controlul calității

Pentru controlul calității, utilizați PreciControl Anti-HBe.

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 AHBE Cal1 și AHBE Cal2. Rezultatul unei probe este exprimat ca reactiv sau nonreactiv și de asemenea sub forma unui indice de cutoff (semnal probă/cutoff).

Interpretarea rezultatelor

Rezultatul numeric	Mesaj rezultat	Interpretare/ acțiuni ulterioare
ICO > 1.0	Nereactiv	Negativ pentru anticorpi anti-HBe, nu sunt necesare teste suplimentare.
ICO ≤ 1.0	Reactiv	Pozitiv pentru anti-HBe.

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	≤ 1.24 mmol/l sau ≤ 2000 mg/dl
Intralipid	≤ 2000 mg/dl
Biotină	≤ 410 nmol/l sau ≤ 100 ng/ml
Factori reumatoizi	≤ 2400 UI/ml
Albumină	≤ 7.0 g/dl
IgG	≤ 7.0 g/dl
IgA	≤ 1.6 g/dl
IgM	≤ 1.0 g/dl

Principii: 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.

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

Limita de detecție: < 0.2 UI/ml

Sensibilitatea declarată a fost determinată prin citirea concentrației anticorpilor anti-HBe corespunzătoare semnalului valorii cutoff din curbele standard obținute prin diluțiile seriate ale materialului de referință al OMS anti-HBe în ser uman fără hepatită B.

Valori așteptate

Anticorpii anti-HBe au putut fi detectați în probele de la 210 (83.7%) din 251 persoane cu infecții cronice sau în antecedente cu HBV. 14 (1.4 %) din 1000 probe de la donatori de sânge selectați aleator au fost reactive pentru anticorpii anti-HBe.

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	ICO medie	Repetabilitatea ^{c)}		Precizie intermediară ^{d)}	
		SD ICO	CV %	SD ICO	CV %
SU ^{e)} , negativ	1.12	0.015	1.3	0.017	1.5
SU, slab pozitiv	0.891	0.010	1.1	0.014	1.5
SU, pozitiv	0.313	0.005	1.7	0.007	2.3
PC ^{f)} Anti-HBe 1	1.48	0.020	1.3	0.021	1.4
PC Anti-HBe 2	0.640	0.008	1.2	0.010	1.5

c) Repetabilitatea = precizie în timpul aceluiași ciclu de lucru

d) Precizie intermediară = precizie în laborator

e) SU = ser uman

f) PC = PreciControl

Specificitatea analitică

Nu au fost remarcate reacții încrucișate cu HAV, HCV, HIV* 1+2, HTLV**, CMV**, EBV, HSV, E. coli, Toxoplasma gondii, Rubella și Treponema pallidum.

Au fost efectuate determinări pe fiecare din patogenii menționați mai sus folosind ≥ 8 probe de ser sau plasmă care au fost pozitive pentru anticorpi împotriva patogenilor menționați mai sus sau autoanticorpilor reținuți (LES, AMA).

* 1 din 16 probe au fost echivoce.

** 1 din 20 probe au fost echivoce.

Sensibilitatea clinică

Probele de la pacienții în diferite stadii ale infecției cu HBV și de la pacienții dintr-un grup cu prevalență mare (pozitivi la HBsAg și/sau anticorpi anti-HBc) au fost investigate folosind testul Elecsys Anti-HBe și diferite teste de comparație. Toate probele care au prezentat determinări discrepante au fost în vecinătatea cutoff-ului.

Probe de la pacienți	Număr testate	Testul Elecsys Anti-HBe pozitiv / negativ	Testele de comparație Anti-HBe pozitive / negative	Neconcordant
Infecție VHB în antecedente	192	173 / 19	154 / 38	19
Infecție HBV cronică	59	37 / 22	36 / 23	1

Probe de la pacienți	Număr testate	Testul Elecsys Anti-HBe pozitiv / negativ	Testele de comparație Anti-HBe pozitive / negative	Neconcordant
Grup cu prevalență înaltă	153	77 / 76	75 / 78	2

Specificitatea clinică

Pentru determinarea specificității au fost folosite probele de la donatorii de sânge care nu au fost selectați și de la pacienții spitalizați.

Grup	Număr testate	Confirmat pozitiv	Elecsys Anti-HBe reactiv	Specificitate* %	Specificitate** %
Donatori de sânge	1000	12	13	99.9	100

* Probe confirmate pozitive (adică confirmate cu alt test anti-HBe și rezultate pozitive anti-HBc și anti-HBs) nu au fost luate în considerare pentru calcularea specificității %.

** Nu au fost luate în considerare probele confirmate pozitive și o probă cu serologie HBV neclară pentru calcularea specificității %.

204 din 242 probe de la pacienți spitalizați, femei însărcinate și pacienți dializați (fără simptome de infecție cu HBV existentă) au fost negative cu testul Elecsys Anti-HBe; cu un test de comparație numerele au fost 202 din 242. 38 probe au fost pozitive cu ambele teste. Două probe au fost negative cu testul Elecsys Anti-HBe, pozitive cu testul de comparație și pozitive la anticorpii anti-HBc.

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 Apr 8;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.

15 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 disponibile în țara dumneavoastră).

În această Fișă privind metoda se utilizează întotdeauna punctul ca separator zecimal, pentru a marca linia de separație dintre partea întreață 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 după reconstituire sau omogenizare
	Numărul Global al Articolului Comercial

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

© 2020, Roche Diagnostics



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



REF



SYSTEM

08498610190

08498610500

300

cobas e 402

cobas e 801

Română

Informații despre sistem

Denumire scurtă	ACN (număr de cod aplicație)
A-HBS 2	10179

Scopul utilizării

Test imunologic pentru determinarea cantitativă „in vitro” a anticorpilor umani anti-antigen de suprafață al virusului hepatitei B (HBsAg) în serul și plasma umană.

Metoda imunochimică cu electrochemiluminiscentă „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 conformitate cu Specificațiile tehnice generale (CTS) pentru utilizarea pentru diagnostic și pentru testarea donărilor de sânge și, în conformitate cu recomandarea Institutului Paul Ehrlich (PEI),¹ pentru utilizarea de specimene de sânge prelevate de la cadavre (specimene colectate post-mortem, în absența bătailor inimii).

Prezentare generală

Anti-HBs este un anticorp specific (în general IgG) care este direcționat împotriva antigenului de suprafață al virusului hepatitei B (HBsAg).^{2,3} Anti-HBs poate fi detectat la câteva săptămâni după dispariția antigenului de suprafață al hepatitei B.^{4,5} Anti-HBs poate fi eliberat în organism după o hepatită B sau după vaccinarea împotriva hepatitei B.^{4,5} Anticorpii se formează împotriva determinantului a al HBsAg, care este comun tuturor subtipurilor, și împotriva determinantilor specifici diferitelor subtipuri.^{2,6,7}

Testele anti-HBs sunt utilizate în contextul vaccinării împotriva hepatitei B pentru a verifica necesitatea revaccinării sau succesul vaccinării.^{3,5,8} În plus, testele anti-HBs sunt utilizate pentru a monitoriza evoluția bolii după infecția acută cu virusul hepatitei B.⁴

Testul Elecsys Anti-HBs II utilizează un amestec de antigeni purificați din serul uman (subtipul HBsAg ad) și subtipul HBsAg ay recombinant din celule CHO (ovarul de hamster chinezesc).

Metoda de măsurare

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

- Prima incubare: Anti-HBs în probă (24 µl), antigenul HBs biotinitat (ad/ay) și antigenul HBs (ad/ay) 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 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.

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

Reactivi – soluții de lucru

Pachetul **cobas e** (M, R1, R2) este etichetat ca A-HBS 2.

- M Microparticule învelite în streptavidină, 1 flacon, 13.2 ml:
Microparticule învelite în streptavidină 0.72 mg/ml; conservant.
- R1 HBsAg-biotină, 1 flacon, 16.7 ml:
Antigen HBs biotinitat (ad/ay) uman/recombinant, > 0.5 mg/l; MES^{b)} soluție tampon 85 mmol/l, pH 6.5; conservant.

R2 HBsAg~Ru(bpy)₃²⁺, 1 flacon, 15.8 ml:
Antigen HBs (ad/ay) uman/recombinant, marcat cu un complex de ruteniu > 0.3 mg/l; soluție tampon MES 85 mmol/l, pH 6.5; conservant.

b) MES = acid 2-morfolino-etansulfonic

A-HBSII Cal1 Calibrator 1, 1 flacon de 1.3 ml:
Anti-HBs (uman) în ser uman; conservant.

A-HBSII Cal2 Calibrator 2, 1 flacon de 1.3 ml:
Anti-HBs (uman) 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 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.

Soluțiile de calibrare (A-HBSII Cal1 și A-HBSII Cal2) au fost preparate exclusiv din sângele donatorilor testați individual și care nu prezintă HBsAg sau anticorpi anti-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.

Materia primă pentru HBsAg folosită a fost inactivată înainte de marcarea cu biotină sau ruteniu prin încălzire la 60 °C timp de 15 ore. Suplimentar, orice particule virale rămase au fost îndepărtate prin ultracentrifugare.

Elecsys Anti-HBs II

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.^{9,10}

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 pachete **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
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 probelor

Pot fi utilizate speciamele 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 speciamele de sânge de la cadavre (specimene colectate post-mortem, în absența băților inimii) a fost stabilită în conformitate cu recomandarea Paul-Erich-Institut¹ pe probe obținute în interval de 24 ore de la deces.¹¹ Nu au fost observate diferențe calitative ale speciamele simple (nereactive) sau îmbogățite (reactive) de la donatori post-mortem comparativ cu cele de la donatori în viață.

Criteriu: Valoarea medie a speciamele post-mortem comparativ cu speciamele de la donatori în viață într-un interval de recuperare de 75-125 %.

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 K₂-EDTA și plasmă K₃-EDTA.

Criteriu: Pantă 1.00 ± 0.15 + intercept 0 ± 2 UI/l + bias de 10 UI/l: ≤ 30 %.

Stabilitate:

Pentru pacienți în viață și probe 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, 3 luni la -20 °C (± 5 °C). Probele pot fi congelate de 5 ori.

Pentru probele recoltate post-mortem: Stabil timp de 3 zile la 20-25 °C, 7 zile la 2-8 °C. Probele pot fi congelate de 3 ori.

Pentru plasma tratată cu heparină de litiu, cu heparină de litiu gel sau cu heparină de sodiu, valorile constatate au fost în medie cu până la 20 % mai scăzute decât cele obținute în ser. Pentru plasma tratată cu citrat de sodiu,

valorile găsite au fost în medie cu până la 30 % mai scăzute decât cele obținute cu ser.

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 și probele înghețate 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 Anti-HBs 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.

- 2 x 6 etichete pentru flacoane

Materialele necesare (nefurnizate)

- [REF] 11876317122, PreciControl Anti-HBs, 16 x 1.3 ml
- [REF] 11776576322, CalSet Vials, 2 x 56 flacoane goale cu capac aplicat
- [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] 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 eliminarea deșeurilor
 - [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 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 de Referință OMS 1977.

Curba etalon predefinită este adaptată la analizor prin utilizarea A-HBSII Cal1 și A-HBSII Cal2.

Elecsys Anti-HBs II

Frecvența calibrării: Calibrarea trebuie efectuată o singură dată per lot de reactiv folosind A-HBSII Cal1, A-HBSII Cal2 și reactiv proaspăt (adică sunt cel mult 24 ore de când kitul de reactiv 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 de la testarea de control sunt în afara limitelor specificate

Controlul calității

Pentru controlul calității, utilizați PreciControl Anti-HBs.

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 UI/l.

Interpretarea rezultatelor

Rezultatul numeric	Mesaj rezultat	Interpretare
< 10 UI/l	Nereactiv	Negativ pentru anti-HBs
≥ 10 UI/l	Reactiv	Pozitiv pentru anti-HBs

Notă: Datorită diversității anticorpilor, valoarea măsurată a anticorpilor anti-HBs poate varia în funcție de metoda de testare utilizată. Rezultatele obținute dintr-o singură probă folosind teste de la diferiți producători pot astfel să difere cu un factor de până la 4 (sau chiar un factor de 10, în cazuri rare). Dacă procedura de testare folosită în timpul monitorizării protecției prin vaccinare suferă modificări, atunci valorile anticorpilor anti-HBs obținute după schimbarea la noua metodă trebuie confirmate prin măsurarea în paralel cu ambele metode. Strategiile de vaccinare la anumite grupuri de risc sunt bazate pe concentrația anticorpilor anti-HBs măsurată. Recomandările respective sunt date prin ghiduri de practică naționale sau locale.

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	≤ 0.621 mmol/l sau ≤ 1000 mg/dl
Intralipid	≤ 1500 mg/dl
Biotină	≤ 4912 nmol/l sau ≤ 1200 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: Recuperarea pentru probe de la Limita de detecție la 10 UI/l: ≤ ± 2 UI/l, și probele > 10 UI/l: ≤ ± 20 % din valoarea inițială.

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	≤ 1.6
Lamivudină	≤ 300
Adefovir	≤ 10
Entecavir	≤ 10
Tenofovir	≤ 245
Telbivudină	≤ 600

Datorită efectului hook la doze mari^{c)}, rezultatele din concentrațiile de anti-HBs de > 200000 UI/l se pot afla sub limita superioară a intervalului de măsurare de 1000 UI/l. În cazuri rare, un efect hook la doze mari pentru concentrații anti-HBs < 200000 UI/l nu poate fi exclus. Prin urmare, în cazul unui rezultat neașteptat de scăzut, proba trebuie diluată 1:100 (consultați capitolul „Diluția”) și testată din nou.

În puține cazuri poate apărea interferența datorată titrurilor extrem de mari de anticorpi anti-streptavidină sau anti-ruteniu. Testul conține aditivi care minimizează aceste efecte.

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

c) Efectul hook la doze mari: O probă cu o concentrație reală situată în mod evident peste intervalul de măsurare, dar cu rezultat în intervalul de măsurare.

Limite și intervale

Intervalul de măsurare

2-1000 UI/l (definit prin limita de detecție și maximul curbei etalon). Valorile inferioare limitei de detecție sunt exprimate ca < 2 UI/l. Valorile care depășesc intervalul de măsurare sunt exprimate ca > 1000 UI/l (sau până la 100000 UI/l pentru probele diluate de 100 de ori).

Diluție

Probele cu concentrații anti-HBs care depășesc intervalul de măsurare pot fi diluate cu Diluent Universal. Diluția recomandată este 1:100 (fie automat de către analizoare fie manual). Concentrația probei diluate trebuie să fie > 10 UI/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.

Diluția manuală poate fi de asemenea realizată folosind ser uman negativ.

Notă: Anticorpii anti-antigenul HBsAg sunt eterogeni. În unele cazuri izolate aceasta poate duce la un comportament non-liniar al diluției.

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	Repetabilitatea ^{d)}			Precizie inter-mediară ^{e)}	
	Media UI/l	SD UI/l	CV %	SD UI/l	CV %
Ser uman 1	8.15	0.377	4.6	0.566	6.9
Ser uman 2	11.7	0.502	4.3	0.810	6.9
Ser uman 3	102	1.84	1.8	4.02	3.9
Ser uman 4	579	14.1	2.4	22.6	3.9

Analizoarele cobas e 402 și cobas e 801					
Probă	Media UI/l	Repetabilitatea ^{d)}		Precizie intermediară ^{e)}	
		SD UI/l	CV %	SD UI/l	CV %
Ser uman 5	964	15.3	1.6	44.3	4.6
PC ^{f)} Anti-HBs 1	< 2.0	-	-	-	-
PC Anti-HBs 2	103	1.65	1.6	3.74	3.6

d) Repetabilitatea = precizie în timpul aceluiași ciclu de lucru

e) Precizie intermediară = precizie între procesări

f) PC = PreciControl

Specificitatea analitică

Nu au fost remarcate reacții încrucișate cu HAV, HCV, HEV, CMV, EBV, HIV, rușea, Toxoplasma gondii, Treponema pallidum, artrita reumatoidă, răspunsul autoimun sau boala hepatică alcoolică.

Au fost efectuate determinări pe fiecare din patogenii menționați mai sus folosind ≥ 8 probe de ser sau plasmă care au fost pozitive pentru anticorpi împotriva patogenilor menționați mai sus.

Sensibilitate relativă

Performanța testului Elecsys Anti-HBs II a fost evaluată prin testarea unui număr total de 669 de probe în două locații de studiu diferite. Au fost măsurate 296 de probe de la persoane vaccinate și 373 de probe de la pacienți recuperați după o infecție cu virusul hepatitei B cu testul Elecsys Anti-HBs II și cu un alt test anti-HBs complet automatizat disponibil în comerț. Probele neconcordanțe au fost testate cu teste suplimentare anti-HBs pentru a obține un consens.

Caracterizarea probelor	N	Reactiv cu Elecsys Anti-HBs II	Reactiv cu testul de comparație Anti-HBs	Sensibilitate %
Anti-HBs pozitiv: persoanele vaccinate	296	296	296	100
Anti-HBs pozitiv: de la o persoană recuperată după hepatita B	373	373	373	100
Total	669	669	669	100

Specificitate relativă

Performanța testului Elecsys Anti-HBs II a fost evaluată prin testarea a 2673 de probe de la donatori de sânge negative pentru anti-HBs la două locații de studiu diferite și 1623 de probe negative anti-HBs din rutina de laborator în trei locații diferite de studiu. Probele neconcordanțe au fost testate cu teste suplimentare anti-HBs pentru a obține un consens.

Caracterizarea probelor	N	Fals pozitiv cu Elecsys Anti-HBs II	Specificitate %
Anti-HBs negativ: donatori de sânge	2673	6	99.78
Anti-HBs negativ: probe de rutină	1623	9	99.45

Referințe

- 1 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.
- 2 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.
- 3 WHO. Hepatitis B vaccines. Wkly Epidemiol Rec 2009;84:405-420.
- 4 Liaw YF, Chu CM. Hepatitis B virus infection. Lancet 2009;373:582-592.

- 5 Caspari G, Gerlich WH. The serologic markers of hepatitis B virus infection – proper selection and standardized interpretation. Clin Lab 2007;53:335-343.
- 6 Kramvis A, Kew M, François G. Hepatitis B virus genotypes. Vaccine 2005;23:2409-2423.
- 7 Michel ML, Tiollais P. Hepatitis B vaccines: protective efficacy and therapeutic potential. Pathol Biol 2010;58:288-295.
- 8 Elgouhari HM, Abu-Rajab Tamimi TI, Carey WD. Hepatitis B virus infection: understanding its epidemiology, course, and diagnosis. Cleve Clin J Med 2008;75:881-889.
- 9 Occupational Safety and Health Standards: Bloodborne pathogens. (29 CFR Part 1910.1030). Fed. Register.
- 10 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.
- 11 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, 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 fracționară a unui numeral zecimal. Nu se utilizează separatoarele 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.

© 2021, Roche Diagnostics



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



REF			SYSTEM
08837058192	08837058503	16 x 300	cobas e 402 cobas e 801

Română

Informații despre sistem

Denumire scurtă	ACN (număr de cod aplicație)
AHCV 2	10189
AHCV 2R	12010

Scopul utilizării

Testul Elecsys Anti-HCV II este un test de diagnostic in vitro pentru detectarea calitativă a anticorpilor împotriva virusului hepatitei C (HCV) în serul și plasma umană.

Metoda imunochimică cu electrochemiluminiscentă „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 bătăilor inimii).

Prezentare generală

Virusul hepatitei C (HCV), identificat pentru prima dată în 1989, este un membru al familiei Flaviviridae și are un singur genom ARN monocatenar de sens pozitiv, ce codifică 3 proteine structurale (nucleu, înveliș 1 și 2) și 7 proteine nestructurale (p7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, NS5B).^{2,3,4,5} Până în prezent, au fost identificate 90 de subtipuri, care au fost clasificate în 8 genotipuri.⁶ La nivel global, genotipul 1 este cel mai comun, acesta fiind responsabil pentru 46% din toate infecțiile, urmat de genotipul 3 (22%) și genotipurile 2 și 4 (13% fiecare).⁷

Seroprevalența globală totală a anticorpilor anti-HCV (indicând expunerea anterioară la HCV) a fost estimată la 1.6%, ceea ce corespunde cu aproximativ 115 milioane de infecții anterioare.⁷ Prevalența pozitivității ARN HCV care indică infecția HCV activă a fost calculată la 1%, corespunzătoare cu 71.1 milioane de infecții viremice.⁸ Apar anual 1.7 milioane de infecții noi.⁹ Prevalența infecției HCV prezintă o variație semnificativă la nivel mondial. Cele mai afectate regiuni sunt Europa de Est, Africa de Nord și Asia Centrală, cea mai ridicată rată a infecției fiind identificată în țările cu un istoric anterior sau actual de infecții, ca urmare a activității unui medic sau a tratamentului medical.

Transmiterea HCV are loc prin expunerea percutanată la sânge, produse din sânge sau organe de la o persoană infectată. În țările dezvoltate, unde programele de screening al donatorilor de sânge se desfășoară de mai mulți ani, principalul mod de transmitere HCV este prin utilizarea medicamentelor intravenoase. În țările mai puțin dezvoltate, principalele căi de transmitere sunt reprezentate de tratamentul medical cu echipamente nesterilizate sau sânge netestat.^{5,8,9}

Infecția cu HCV poate duce la inflamații hepatice acute și cronice (hepatită). Aproximativ 70-85% din infecțiile cu HCV evoluează și devin boli cronice, deși acest lucru variază în funcție de sexul, vârsta, grupul etnic și statusul imun al pacientului.^{2,3,4,5,9} În infecția acută, perioada medie de incubare este de 6-7 săptămâni și 70-85% din pacienți nu prezintă niciun simptom; pentru restul, sunt observate simptome nespecifice și icter în această perioadă. Simptomele durează timp de mai multe săptămâni înainte de rezolvarea spontană, care are loc la 15-30% din pacienți.^{2,3,4,5,9,10} Pacienții care dezvoltă o infecție HCV cronică prezintă o probabilitate mult mai mică de a prezenta simptome, dar pot dezvolta complicații pe termen lung. Dacă nu este tratată, 20% din pacienți dezvoltă ciroză hepatică, iar la o fracțiune din aceștia evoluează și devine carcinom hepatocelular (HCC). Anual, 400000 de pacienți mor din cauza infecției cu HCV.^{5,11,12}

Terapiile de combinație a antiviralelor cu acțiune directă (AAD) avansate, cu eficiență ridicată, vindecă mai mult de 95% din pacienții tratați.¹²

Infecția cu HCV poate fi detectată prin măsurarea cantității de alanin aminotransferazei (ALT), imunoglobulinelor specifice HCV (anti-HCV), a cantității de ARN HCV și/sau a antigenilor virali din probele de ser sau plasmă ale pacienților. De asemenea, acest lucru poate indica dacă infecția

este acută sau cronică.^{5,11,13} Ghidurile internaționale recomandă screening inițial prin testare anti-HCV. Este recomandat ca un rezultat pozitiv să fie monitorizat prin măsurarea cantității de ARN HCV sau a antigenului HCV ca markeri ai infecției active.^{3,14,15,16} Testul Elecsys Anti-HCV II este un test de generația a treia.^{17,18} Testul Elecsys Anti-HCV II folosește peptide și proteine recombinante care reprezintă antigeni HCV core, NS3 și NS4 pentru determinarea anticorpilor anti-HCV.

Metoda de măsurare

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

- Prima incubare: 30 μ l de probă, un reactiv care conține antigeni HCV specifici biotinilați și un reactiv care conține antigeni HCV specifici etichetați 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 chemiluminescentă care este măsurată cu un fotomultipliator.
- Rezultatele sunt măsurate automat de soft prin compararea semnalului electrochemiluminiscent obținut de la produsul de reacție al probei cu semnalul valorii cut-off obținut anterior prin calibrare.

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

Reactivi – soluții de lucru

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

- M Microparticule învelite în streptavidină, 1 flacon, 14.1 ml:
Microparticule învelite în streptavidină 0.72 mg/ml; conservant.
- R1 Antigeni specifici HCV-biotină, 1 flacon, 14.8 ml:
Antigeni specifici HCV biotinilați, soluție tampon HEPES^{b)}, pH 7.4;
conservant.
- R2 Antigeni specifici HCV-Ru(bpy)₃²⁺, 1 flacon, 14.8 ml:
Antigeni specifici HCV marcați cu complex de ruteniu \geq 0.3 mg/l,
soluție tampon HEPES, pH 7.4; conservant.

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

- AHCV 2 Cal1 Calibrator negativ 1, 2 flacoane de 1.3 ml fiecare:
Ser uman, negativ pentru anticorpi anti-HCV; conservant.
- AHCV 2 Cal2 Calibrator pozitiv 2, 2 flacoane de 1.3 ml fiecare:
Ser uman pozitiv pentru anticorpi anti-HCV Ab; conservant.
Nereactiv pentru HBsAg, anti-HIV 1/2.

Precauții și avertismente

A se utiliza pentru diagnosticul in vitro.

Luăți 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

Elecsys Anti-HCV II

H317 Poate provoca o reacție alergică a pielii.

H319 Provoacă iritație severă la nivelul ochilor.

Prevenire:

P261 Nu inhalați ceața sau vaporii.

P280 Purtați mănuși de protecție/ ochelari de protecție/ mască de protecție.

Răspuns:

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

P337 + P313 Dacă iritația la nivelul pielii persistă: 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 separat și care nu prezintă HBsAg sau anticorpi anti-HCV (doar AHCv 2 Cal1) 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 anti-HCV (AHCv 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.^{19,20}

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

Testul Elecsys Anti-HCV II prezintă sensibilitate la diluții mari. Evitați orice contaminare încrucișată a probei în timpul fazei preanalitice.

Manipularea reactivilor

Punga trebuie să rămână sigilată până imediat înainte de utilizare.

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	31 zile

Stabilitatea calibratorilor:	
nedeschis, la 2-8 °C	până la data expirării indicată
după deschidere, la 2-8 °C	8 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 probelor

Pot fi utilizate speciamele 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 speciamele de sânge cadaverice (specimene colectate port-mortem, în absența băților inimii) a fost stabilită în conformitate cu recomandarea Institutului Paul Ehrlich¹ pe probe obținute în interval de 24 ore de la deces.²¹ Nu au fost observate diferențe calitative ale speciamele simple (nereactive) sau îmbogățite (reactive) de la donatori cadaverici comparativ cu cele de la donatori în viață.

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

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, CPDA, CPD, CP2D și citrat de sodiu.

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

Criteriu: Alocarea corectă a probelor pozitive și negative într-o marjă de recuperare de 80-120% din valoarea serică pentru probele pozitive și în intervalul ±0.2 ICO pentru probele negative.

Stabilitate:

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

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 Anti-HCV 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] 03290379190, PreciControl Anti-HCV, 16 x 1.3 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

Elecsys Anti-HCV II

- [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.

Calibratori:

Poziționați calibratorii în zona pentru probe.

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

Calibrarea

Nu există standarde acceptate internațional pentru anti-HCV.

Frecvența calibrării: Calibrarea trebuie efectuată o singură dată per lot de reactivi folosind AHCV 2 Cal1, AHCV 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, utilizați PreciControl Anti-HCV.

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 cutoff-ul, luând în considerare determinările pentru AHCV 2 Cal1 și AHCV 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 ^{c)} < 0.9	Nereactiv	Negativ pentru anti-HCV, nu sunt necesare teste suplimentare.
ICO ≥ 0.9 la < 1.0	La limită	Toate probele inițial reactive sau la limită trebuie testate din nou în duplicat utilizând testul Elecsys Anti-HCV II.
ICO ≥ 1.0	Reactiv	

c) ICO = Indice cutoff

Rezultatul retestării	Rezultatul final/ interpretarea	Etapele următoare
Una sau ambele retestări duplicat au un ICO ≥ 0.9.	Repetat reactiv	Confirmare prin metode suplimentare (de ex. imunoblot sau detectarea ARN-ului HCV). Dacă una sau ambele determinări rămân la limită se recomandă testarea unei probe complementare.
Ambele retestări duplicat au un ICO < 0.9.	Negativ pentru anti-HCV	Nu mai sunt necesare teste suplimentare.

Redeterminarea probelor cu un indice cutoff inițial ≥ 0.9 poate fi efectuată automat (consultați secțiunea „**cobas e** flows”).

cobas e flows

cobas e flows 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 ≥ 0.9. Vor fi raportate ambele subrezultate 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	≤ 1129 μmol/l sau ≤ 66 mg/dl
Hemoglobină	≤ 0.621 mmol/l sau ≤ 1000 mg/dl
Intralipid	≤ 2000 mg/dl
Biotină	≤ 172 nmol/l sau ≤ 42 ng/ml
Factori reumatoizi	≤ 1200 UI/ml
Albumină	≤ 7 g/dl
IgG	≤ 7 g/dl
IgA	≤ 1.6 g/dl
IgM	≤ 1 g/dl

Criteriu: Probele cu ICO ≥ 1.0: recuperare ±20%; probele cu ICO < 1.0: recuperare ICO ±0.2.

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 C. Nu s-a constatat nicio interferență cu testul.

Medicamente speciale

Medicament	Concentrație testată
Peginterferon alfa-2a	≤ 0.18 mg/l
Interferon alfa	20 UI/l
Ribavirină	1200 mg/l

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

Au fost efectuate studii pentru a analiza efectul hook la doze mari. Din 765 probe pozitive nu a fost găsit niciun rezultat fals-negativ. Apariția efectului hook la doze mari nu poate fi exclusă complet.

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

Elecsys Anti-HCV II

Din cauza intervalului mare de timp de la infectare la seroconversie, putem avea rezultate negative la testarea anticorpilor anti-HCV la scurt timp după infectare. Dacă este suspectată infecția acută cu virusul hepatitei C, determinarea ARN-ului HCV prin reacția de polimerizare în lanț cu revers transcriptază (RT-PCR de ex. testul cobas HCV pentru utilizarea în sistemele cobas 6800/8800) poate aduce dovezi privind infecția cu HCV.

Detectarea anticorpilor anti-HCV indică prezența unei infecții prezente sau anterioare cu HCV, dar nu diferențiază între infecție acută, cronică sau remisă. Este recunoscut în comunitatea științifică faptul că metodele disponibile în prezent pentru detectarea anticorpilor anti-HCV nu sunt suficient de sensibile pentru a detecta toate unitățile de sânge potențial infecțioase sau posibilele cauze de infecție cu HCV. Concentrația anticorpilor poate fi sub limita de detecție a acestui test sau anticorpii pacientului pot să nu reacționeze cu antigenii folosiți în acest test. În plus, rezultatele nespecifice nu pot fi eliminate cu testul Elecsys Anti-HCV II.

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 ICO	Repetabilitate ^{d)}		Precizie intermediară ^{e)}	
		SD ICO	CV %	SD ICO	CV %
SU ^{f)} , negativ	0.035	0.0005	1.4	0.0005	1.5
SU, negativ	0.885	0.012	1.3	0.016	1.8
SU, slab pozitiv	1.12	0.016	1.4	0.025	2.3
SU, slab pozitiv	1.36	0.014	1.0	0.018	1.3
SU, pozitiv	7.66	0.089	1.2	0.146	1.9
PC ^{g)} Anti-HCV 1	0.045	0.0007	1.5	0.001	2.3
PC Anti-HCV 2	3.46	0.088	2.5	0.235	6.8

d) Repetabilitate = precizie în cadrul aceluiași ciclu de funcționare

e) Precizie intermediară = precizie în cadrul laboratorului

f) SU = ser uman

g) PC = PreciControl

Specificitatea analitică

1037 probe conținând substanțe cu potențial de interferență sau care au fost derivate din grupe cu risc crescut au fost testate cu speciamele incluse în testul Elecsys Anti-HCV II:

- conținând anticorpi anti-HBV, HAV, HEV, EBV, CMV, HSV, HIV, VZV, parvovirus, oreion, Dengue, virusul encefalitei de căpușă (TBEV), rușeolă, Toxoplasma gondii, Treponema pallidum
- conținând autoanticorpi și titruri crescute de factor reumatoid, anticorpi IgG, IgM sau IgA
- pozitiv pentru HBsAg și E. coli
- după vaccinarea împotriva HBV și a gripei
- afecțiuni hepatice non-virale
- boală hepatică alcoolică
- grup cu risc crescut: hemofilici, homosexuali și persoane dependente de droguri intravenoase

	N	Reactiv Elecsys Anti-HCV II	Pozitiv sau echivoc la imunoblot	Negativ prin imunoblot
Specimene conținând substanțe cu potențial de interferență	1037	59	58 pozitive	1 ^{h)}

h) Pacienți cu EBV IgM pozitiv: 1 din 69 de probe

Sensibilitatea clinică

Dintre 765 probe de la pacienți infectați cu HCV în diferite stadii ale bolii și infectați cu diferite genotipuri HCV (tipurile 1, 2, 3, 4, 5 și 6), toate au fost reactive la testul Elecsys Anti-HCV II.

Grup	N	Reactiv
Persoane infectate cu HCV în diferite stadii ale bolii	224	224
Genotipuri HCV (tipurile 1, 2, 3, 4, 5, 6)	541	541

În studiul de mai sus s-a constatat că sensibilitatea testului a fost de 100%. Limita inferioară de încredere la 95 % a fost 99.61 %.

Sensibilitatea de seroconversie

Sensibilitatea de seroconversie a testului Elecsys Anti-HCV II a fost dovedită prin testarea a 60 paneluri de seroconversie comerciale. Elecsys Anti-HCV II a detectat mai multe rezultate pozitive decât toate celelalte teste anti-HCV înregistrate încercate și a fost mai sensibil la recunoașterea infecțiilor timpurii cu HCV decât Elecsys Anti-HCV și alte teste de screening anti-HCV înregistrate.

Specificitatea clinică

Într-un grup de donatori de sânge europeni selectați aleator, specificitatea testului Elecsys Anti-HCV II a fost de 99.85% (RRⁱ⁾). Intervalul de încredere 95 % (bilateral) a fost 99.73-99.93 %.

Specificitatea diagnostică a testului Elecsys Anti-HCV II într-un grup de pacienți spitalizați a fost de 99.66 %. Intervalul de încredere 95 % (bilateral) a fost 99.41-99.82 %.

	N	Elecsys Anti-HCV II IR ^{j)} ICO ≥ 1	Elecsys Anti-HCV II RR ICO ≥ 1	Pozitiv sau echivoc la imunoblot și/sau ARN HCV
Donatori de sânge europeni	6850	15	15	2 confirmați pozitiv, 3 echivoc
Pacienți spitalizați	3922	153 ^{l)}	152 ^{k)}	128 confirmați pozitiv, 8 echivoc
Pacienți dializați	731	19	18	12 confirmați pozitiv
Femei însărcinate	629	3	3	2 confirmați pozitiv

i) IR = inițial reactiv

j) 4 probe (pozitive) au fost excluse din calculație din cauza „qns” pentru testul imunoblot; qns = cantitate insuficientă

k) 4 probe (pozitive) au fost excluse din calcul din cauza „qns” pentru testul imunoblot

l) RR = repetat reactiv

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.
- Knipe D and Howley P (2013). Fields Virology, Wolters Kluwer.
- Manns MP, Buti M, Gane E, et al. Hepatitis C virus infection. Nat Rev Dis Prim 2017;3:17006.
- Ahmad J. Hepatitis C. BMJ 358:j2861.

Elecsys Anti-HCV II

- 5 Mauss S, Berg T, Rockstroh J, et al. (2018). Hepatology. A Clinical Textbook. Ninth Edition. Available at: <https://www.hepatologytextbook.com> Last accessed: Jan 2020.
- 6 Smith D, Bukh J, Kuiken C, et al. (2019). A web resource to manage the classification and genotype and subtype assignments of hepatitis C virus. https://talk.ictvonline.org/ictv_wikis/Flaviviridae/w/sg_flavi/56/hcv-classification
- 7 Gower E, Estes C, Blach S, et al. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2014;61:S45-S57.
- 8 Razzawi H. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017;2:161-176
- 9 World Health Organization (2020). Hepatitis C factsheet. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/> Last accessed Feb 2021.
- 10 Kamal SM. Acute Hepatitis C: A Systematic Review. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1283-1297.
- 11 Hoofnagle J H. Course and outcome of hepatitis C. *Hepatology* 2002;36:S21-29.
- 12 Pietschmann T and Brown RJP. Hepatitis C Virus. *Trends in Microbiology* 2020;27(4):379-380.
- 13 Dufour DR. Diagnosis and Monitoring of Hepatic Injury. II. Recommendations for Use of Laboratory Tests in Screening, Diagnosis, and Monitoring. *Clin Chem* 2000;46:2050-2068.
- 14 European Association for the Study of the Liver (2020). EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series. *J Hepatol*. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.08.018>.
- 15 Centers for Disease Control and Prevention. Testing for HCV Infection: An Update of Guidance for Clinicians and Laboratorians. *MMWR* 2013;62(18):362-365.
- 16 AASLD-IDS. HCV Guidance: Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. Available: <http://hcvguidelines.org>
- 17 Couroucé A-M. Development of Screening and Confirmation Tests for Antibodies to Hepatitis C Virus. In: Reesink HW (ed.): *Hepatitis C Virus*. *Curr Stud Hematol Blood Transf* 1998;62:64-75.
- 18 Vernelen K, Claeys H, Verhaert H, et al. Significance of NS3 and NS5 antigens in screening for HCV antibody. *The Lancet* 1994;343(8901):853.
- 19 Occupational Safety and Health Standards: Bloodborne pathogens. (29 CFR Part 1910.1030). Fed. Register.
- 20 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.
- 21 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):

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

CE 0123



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



REF			SYSTEM
07026935190	07026935500	300	cobas e 402 cobas e 801

Română

Informații despre sistem

Denumire scurtă	ACN (număr de cod aplicație)
ATPO	10066

Scopul utilizării

Test imunologic pentru determinarea cantitativă in vitro a anticorpilor anti-tireoperoxidază în serul și plasma umane. Determinarea anti-TPO este utilizată ca adjuvant în diagnosticarea afecțiunilor tiroidiene autoimune.

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

Prezentare generală

Peroxidaza specifică tiroidei (TPO) este sintetizată în reticulul endoplasmatic, unde este adunată în forma sa nativă și supusă glicolizării centrale, înainte de a fi transportată în membrana plasmatică apicală a tirocitelor.^{1,2}

În sinergie cu tiroglobulina (Tg), această enzimă deține o funcție esențială în iodizarea L-tirozinei și combinația chimică a moniodotirozinei și diiodotirozinei care rezultă pentru a forma hormonii tiroidieni T4, T3 și rT3.³

TPO este un potențial autoantigen. Titrurile serice crescute de anticorpi de TPO se găsesc în câteva forme de tiroidită cauzate de autoimunitate.^{4,5} TPO a fost identificat ca antigenul cauzator în 1985, când studiile au demonstrat că antiserul uman care reacționează la „antigenul microzomal” a precipitat TPO preparat din țesut tiroidian cu boala lui Graves.^{6,7} În sens clinic, cei doi termeni, anti-TPO și anticorp microzomal, pot fi utilizați ca sinonime; există totuși diferențe în ceea ce privește metodele de testare.

Titrurile crescute anti-TPO se găsesc în până la 90 % din pacienții cu tiroidită Hashimoto cronică. În boala lui Graves, 70 % dintre pacienți prezintă un titru crescut.^{4,8,9} Deși sensibilitatea procedurii poate fi sporită prin determinarea simultană a altor anticorpi tiroidieni (anti-Tg, anticorp receptor TSH - TRAb), un rezultat negativ nu exclude posibilitatea unei afecțiuni autoimune. Magnitudinea titrului de anticorpi nu se corelează cu activitatea clinică a bolii.^{8,9,10} Titrurile inițiale crescute pot deveni negative după perioade mai lungi de boală sau în timpul remisie. În cazul în care după remisie reapar anticorpii, înseamnă că este probabilă recidivarea.¹¹

În timp ce testele obișnuite cu anticorp microzomal folosesc microzomi nepurificați pe post de preparare a antigenului, testele anti-TPO utilizează o peroxidază purificată. Cele două proceduri au o funcționalitate comparabilă în ceea ce privește sensibilitatea clinică, dar o consecvență de un lot la altul și o specificitate clinică mai mare pot fi așteptate de la testele anti-TPO, datorită calității mai bune a antigenului utilizat.

În cadrul testului Elecsys Anti-TPO se utilizează antigen recombinant și anticorpi anti-TPO policlonali.

Metoda de măsurare

Principiul competiției. Durata totală a testului: 18 minute.

- Prima incubare: 12 μl din probă sunt incubati cu anticorpi anti-TPO marcați cu un complex de ruteniu^{a)}.
- A doua incubare: După adăugarea de TPO biotilat și microparticulelor învelite în streptavidină, anticorpii anti-TPO din probă concurează cu anticorpii anti-TPO marcați cu ruteniu pentru antigenul TPO biotilat. 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**.

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

Reactivi – soluții de lucru

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

- M Microparticule învelite în streptavidină, 1 flacon, 13.2 ml:
Microparticule învelite în streptavidină 0.72 mg/ml; conservant.
- R1 Anti-TPO-Ab~Ru(bpy)₃²⁺, 1 flacon, 18.8 ml:
Anticorp policlonal anti-TPO (ovine) marcat cu complex de ruteniu 1.0 mg/l; soluție tampon TRIS 100 mmol/l, pH 7.2; conservant.
- R2 TPO-biotină, 1 flacon, 19.7 ml:
TPO biotilat (recombinant) 0.15 mg/l; soluție tampon TRIS 30 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.

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 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.

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

Criteriu: Panta 0.9-1.1 + interceptare $\leq \pm 10$ UI/ml + coeficient de corelație ≥ 0.95 .

Stabil timp de 8 zile la 20-25 °C, 8 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 analizare trebuie analizate/măsurate în maxim 2 ore.

Materialele furnizate

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

Materialele necesare (nefurnizate)

- REF 06472931190, Anti-TPO CalSet, pentru 4 x 1.5 ml
- REF 05042666191, PreciControl ThyroAB, pentru 4 x 2.0 ml
- REF 07299001190, Diluent Universal, solvent pentru probă 45.2 ml
- Echipament general de laborator
- Analizorul **cobas e**

Materiale suplimentare pentru analizarele **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

Trasabilitate: Această metodă a fost standardizată conform standardului 66/387 al NIBSC (Institutul Național pentru Standarde Biologice și Control).

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 8 săptămâni atunci când folosiți același lot de reactiv
- după 7 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 ThyroAB.

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 (în UI/ml sau în kUI/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	$\leq 0.50 \text{ mmol/l}$ sau $\leq 800 \text{ mg/dl}$
Intralipid	$\leq 1500 \text{ mg/dl}$
Biotină	$\leq 40.9 \text{ nmol/l}$ sau $\leq 10 \text{ ng/ml}$
Factori reumatoizi	$\leq 1350 \text{ UI/ml}$

Criteriu: Recuperare în intervalul $\pm 10\%$ din valorile inițiale.

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 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 µg/ml
Iodură	0.040
Carbimazol	6.00
Metimazol	16.0
Propiltiouracil	60.0
Perclorat	400
Propranolol	48.0
Amiodaronă	40.0
Prednisolon	20.0
Hidrocortizon	40.0
Flucortolon	20.0
Octreotidă	0.060
Levotiroxină	0.143
Liotironină	0.015

În cadrul studiilor in vitro, medicamentul itraconazol a determinat rezultate crescute ale concentrației anti-TPO la doza terapeutică zilnică.

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

9-600 UI/ml (definit prin limita de detecție și maximul curbei etalon). Valorile inferioare limitei de detecție sunt exprimate ca < 9 UI/ml. Valorile care depășesc intervalul de măsurare sunt exprimate ca > 600 UI/ml.

Limitele inferioare de măsurare

Limita de blank, Limita de detecție și Limita de cuantificare

Limita de blank = 8 UI/ml

Limita de detecție = 9 UI/ml

Limita de cuantificare = 15 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 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 ≤ 20 %.

Diluție

Probele cu concentrații anti-TPO peste intervalul de măsurare pot fi diluate manual cu Diluent Universal. Diluția recomandată este 1:5. Concentrația probei diluate trebuie să fie ≥ 200 UI/ml. După diluție, înmulțiți rezultatele cu factorul de diluție.

Rețineți: Autoanticorpii sunt heterogeni, iar acest fapt dă naștere unor fenomene de diluție non-lineară la anumite probe individuale.

Valori așteptate

Într-un studiu detaliat efectuat cu testul Elecsys Anti-TPO, pe probe de la 208 subiecți de testare sănătoși, în 3 centre clinice din Austria și Germania, percentila superioară 95 a fost de 34 UI/ml.

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 reacții 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 UI/ml	Repetabilitate		Precizie inter- mediară	
		SD UI/ml	CV %	SD UI/ml	CV %
Ser uman 1	14.7	1.14	7.7	1.73	11.7
Ser uman 2	37.0	1.98	5.3	2.66	7.2
Ser uman 3	553	22.3	4.0	30.6	5.5
PC ^{b)} THYRO1	27.7	1.49	5.4	2.63	9.5
PC THYRO2	72.4	3.44	4.8	4.79	6.6

b) PC = PreciControl

Compararea metodelor

a) O comparație a testului Elecsys Anti-TPO, [REF] 07026935190 (analizor **cobas e 801**; y) cu testul Elecsys Anti-TPO, [REF] 06368590190 (analizor **cobas e 601**; x) a dus la următoarele corelații (UI/ml):

Numărul de probe măsurate: 122

Passing/Bablok¹²

$$y = 0.909x - 0.786$$

$$\tau = 0.899$$

Regresie liniară

$$y = 0.894x + 0.468$$

$$r = 0.998$$

Concentrațiile probelor au fost între 9.36 și 578 UI/ml.

b) O comparație a testului Elecsys Anti-TPO, [REF] 07026935190 (analizor **cobas e 402**; y) cu testul Elecsys Anti-TPO, [REF] 07026935190 (analizor **cobas e 801**; x) a dus la următoarele corelații (UI/ml):

Numărul de probe măsurate: 120

Passing/Bablok¹²

$$y = 1.02x - 0.474$$

$$\tau = 0.950$$

Regresie liniară

$$y = 0.999x + 0.842$$

$$r = 0.997$$

Concentrațiile probelor au fost între 9.95 și 567 UI/ml.

Specificitatea analitică

A fost găsită o reactivitate încrucișată de 0.3 % cu autoanticorpii umani la tiroglobulină (4000 UI/ml), testată cu concentrații anti-TPO de aproximativ 50 UI/ml și 250 UI/ml.

Referințe

- Fayadat L, Niccoli-Sire P, Lanet J, et al. Human thyroperoxidase is largely retained and rapidly degraded in the endoplasmic reticulum. Its N-glycans are required for folding and intracellular trafficking. *Endocrinology* 1998;139(10):4277-4285.

- 2 Kuliawat R, Ramos-Castañeda J, Liu Y, et al. Intracellular trafficking of thyroid peroxidase to the cell surface. *J Biol Chem* 2005;280(30):27713-27718.
- 3 Suzuki K, Kawashima A, Yoshihara A, et al. Role of thyroglobulin on negative feedback autoregulation of thyroid follicular function and growth. *J Endocrinol* 2011;209:169-174.
- 4 Effraimidis G, Wiersinga WM. Autoimmune thyroid disease: old and new players. *Eur J Endocrinol* 2014;170(6):241-252.
- 5 McIntosh RS, Asghar MS, Weetman AP. The antibody response in human autoimmune thyroid disease. *Clin Sci* 1997;(92)6:529-541.
- 6 Czarnocka B, Ruf J, Ferrand M, et al. Purification of the human thyroid peroxidase and its identification as the microsomal antigen involved in autoimmune thyroid diseases. *FEBS Letters* 1985;190:147-152.
- 7 Portmann L, Hamada N, Heinrich G, et al. Antithyroid peroxidase antibody in patients with autoimmune thyroid disease: possible identity with anti-microsomal antibody. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;61:1001-1003.
- 8 Volpé R. Rational Use of Thyroid Function Tests. *Crit Rev Clin Lab Sci* 1997;34(5):405-438.
- 9 Feldt-Rasmussen U. Analytical and clinical performance goals for testing autoantibodies to thyroperoxidase, thyroglobulin, and thyrotropin receptor. *Clin Chem* 1996;42(1):160-163.
- 10 Utiger RD. The pathogenesis of autoimmune thyroid disease. *N Eng J Med* 1991;325:278-279.
- 11 Schott M, Eckstein A, Willenberg HS, et al. Improved prediction of relapse of Graves' thyrotoxicosis by combined determination of TSH receptor and thyroperoxidase antibodies. *Horm Metab Res* 2007;39(1):56-61.
- 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.



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



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):

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

REF			SYSTEM
07027028190*	07027028500	300	cobas e 402
07027028214*			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)
CA 19-9	10019

Rețineți

Valoarea măsurată a CA 19-9 din proba de la pacient poate varia în funcție de metoda de testare utilizată. De aceea, rezultatul de laborator trebuie să conțină întotdeauna o informare privind metoda de testare CA 19-9 utilizată. Valorile CA 19-9 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 CA 19-9 suferă modificări în cursul monitorizării terapiei, atunci valorile CA 19-9 obținute în timpul tranziției la noua metodă trebuie confirmate prin măsurarea în paralel cu ambele metode.

Scopul utilizării

Test imunologic pentru măsurarea cantitativă in vitro a CA 19-9 în serul și plasma umane.

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

Prezentare generală

CA 19-9 (antigenul carbohidrat 19-9 sau antigenul Lewis (a) sialilat) este un biomarker care este utilizat în principal în managementul pacienților cu cancer pancreatic alături de alte metode de diagnosticare.¹ Anticorpul CA 19-9 se leagă de antigenul Lewis (a) pe mucină.^{2,3} Concentrațiile crescute sunt frecvent prezente în sângele pacienților cu diferite afecțiuni gastrointestinale, cum ar fi carcinoamele pancreatice-, colorectale-, gastrice-, hepatocelulare- și colangiocelulare.⁴

În prezent nu există date care să susțină utilizarea CA 19-9 în screeningul pentru malignități⁵ și cu privire la faptul că aproximativ 6 % din populație aparține grupei de sânge Lewis (a-/b-), fără factorul determinant antigenic CA 19-9 și, prin urmare, nu va elibera CA 19-9 chiar și atunci când este prezentă o malignitate. Acest fapt trebuie luat în considerare la interpretarea constatărilor.⁶

Dintre afecțiunile nemaligne, icterul obstructiv este frecvent asociat cu creșterea CA 19-9⁷ și creșterea nespecifică a CA 19-9 în ser reflectă atât hipersecreția inflamatorie, cât și scurgerea mucinelor biliare în ser.⁸ Nivelurile de CA 19-9 au fost, de asemenea, raportate în boli benigne cum ar fi fibroza chistică, hidronefroza și tiroidita Hashimoto.⁹

În plus, există o corelație puternică între concentrația serică CA 19-9 și gradul de colestază, precum și nivelurile fosfatazei alcaline și ale bilirubinei în timpul insuficienței hepatice acute, hepatitei acute sau afecțiunilor hepatice cronice.^{10,11} Mecanismul de bază comun pentru creșterea valorilor în afecțiunile nemaligne este probabil hipersecreția inflamatorie de CA 19-9 de către celulele epiteliale.

În cancerul pancreatic, nivelurile > 100 U/ml sunt foarte sugestive pentru nerezecabilitate sau boala metastatică și nivelurile < 100 U/ml implică o boală probabil rezecabilă.¹²

Grupul European de Marker Tumorali (European Group of Tumor Markers - EGTM) recomandă folosirea CA 19-9 drept ajutor de diagnosticare și pentru monitorizarea terapiei la pacienții cu adenocarcinom pancreatic.¹³ S-a constatat că CA 19-9 are valoare prognostică pentru supraviețuire după rezecția adenocarcinomului ductal pancreatic.¹⁴

În carcinomul hepatobiliar, CA 19-9 a prezis independent o mortalitate crescută de 2.6 ori într-un grup adunat prospectiv de pacienți cu HCC într-o analiză multivariabilă.¹⁵ În cancerul colorectal, CA 19-9 este descris ca un marker suplimentar pentru monitorizarea bolii la pacienții fără o creștere a CEA.¹⁶

Metoda de măsurare

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

- Prima incubare: 6 μl din probă, un anticorp monoclonal, biotinitat, specific CA 19-9 și un anticorp monoclonal specific CA 19-9-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 chemiluminiscentă 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 CA19-9.

- M Microparticule învelite în streptavidină, 1 flacon, 14.1 ml:
Microparticule învelite în streptavidină 0.72 mg/ml; conservant.
- R1 Anti-CA 19-9-Ab-biotină, 1 flacon, 18.8 ml:
Anticorp monoclonal anti-CA 19-9 biotinitat (șoarece) 3 mg/l; soluție tampon fosfat 100 mmol/l, pH 6.5; conservant.
- R2 Anti-CA 19-9-Ab-Ru(bpy)₃²⁺, 1 flacon, 21.0 ml:
Anticorp monoclonal anti-CA 19-9 biotinitat (șoarece) marcat cu un complex de ruteniu 4 mg/l; soluție tampon fosfat 100 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.

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:

Elecsys CA 19-9

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.

Nu folosiți plasmă citrat de sodiu.

Criteriu: Panta 0.9-1.1 + coeficient de corelare ≥ 0.95.

Stabil timp de 14 zile la 2-8 °C, 5 zile la 20-25 °C, 3 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] 11776215122, CA 19-9 CalSet, pentru 4 x 1.0 ml
- [REF] 11776452122, PreciControl Tumor Marker, 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

- [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 metodei Enzymun-Test CA 19-9.

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

Pentru controlul calității folosiți PreciControl Tumor Marker.

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 (fie în U/ml sau kU/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	≤ 1130 μmol/l sau ≤ 66 mg/dl
Hemoglobină	≤ 0.621 mmol/l sau ≤ 1000 mg/dl
Intralipid	≤ 1500 mg/dl
Biotină	≤ 409 nmol/l sau ≤ 100 ng/ml
Factori reumatoizi	≤ 1200 UI/ml

Criteriu: Recuperare în intervalul ± 4.5 U/ml din valoarea inițială pentru probele ≤ 30 U/ml și ± 15% din valoarea inițială pentru probele > 30 U/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 pentru concentrații ale CA 19-9 de până la 500000 U/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
Doxorubicină	75
Ciclofosamidă	1000
Cisplatin	225
5-Fluorouracil	500
Metotrexat	1000
Tamoxifen	50
Mitomycină	25
Carboplatin	1000
Etopozidă	400
Flutamidă	1000
Taxol	5.5

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

2-1000 U/ml (definit prin limita de detecție și maximul curbei etalon). Valorile inferioare limitei de detecție sunt exprimate ca < 2 U/ml. Valorile care depășesc intervalul de măsurare sunt exprimate ca > 1000 U/ml (sau până la 10000 U/ml pentru probele diluate de 10 ori).

Limitele inferioare de măsurare

Limita de blank, Limita de detecție și Limita de cuantificare

Limita de blank = 1.5 U/ml

Limita de detecție = 2 U/ml

Limita de cuantificare = 9 U/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 reproductibil cu o precizie intermediară cu CV de ≤ 20 %.

S-a efectuat un studiu intern pe baza îndrumărilor CLSI, protocol EP17-A2. Limita de blank și limita de detecție au fost calculate, fiind următoarele:

Limita de blank = 0.876 U/ml

Limita de detecție = 1.89 U/ml

Pentru Limita de cuantificare ≥ 4 probe de ser uman au fost măsurate pe durata a 5 zile în replici de 5 pe un analizor. Limita de cuantificare a fost de 2.72 U/ml, cu o precizie intermediară de ≤ 20 %.

Diluție

Probele cu concentrații ale CA 19-9 care depășesc intervalul 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 > 50 U/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.

Notă: Antigenul CA 19-9 are tendința de agregare.¹⁷ Aceasta poate duce la un comportament neliniar al diluției în cazul anumitor probe individuale.

Valori așteptate

În cazul probelor de la 381 subiecți sănătoși de testare (n = 187) și donatori de sânge (n = 194), s-au obținut următoarele valori:

27 U/ml (percentila 95)

34 U/ml (percentila 97.5)

39 U/ml (percentila 99)

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 U/ml	Repetabilitate		Precizie intermediară	
		SD U/ml	CV %	SD U/ml	CV %
Ser uman 1	4.00	0.106	2.7	0.119	3.0
Ser uman 2	8.69	0.143	1.6	0.150	1.7
Ser uman 3	21.0	0.235	1.1	0.287	1.4
Ser uman 4	34.1	0.405	1.2	0.435	1.3
Ser uman 5	498	5.90	1.2	7.15	1.4
Ser uman 6	910	11.6	1.3	15.7	1.7
PreciControl TM ^{b)} 1	22.2	0.278	1.3	0.361	1.6
PreciControl TM2	89.9	0.999	1.1	1.15	1.3

b) TM = marker tumoral

Compararea metodelor

a) O comparație a testului Elecsys CA 19-9, [REF] 07027028190 (analizor **cobas e 801**; y) cu testul Elecsys CA 19-9, [REF] 11776193122 (analizor **cobas e 601**; x) a dus la următoarele corelații (U/ml):

Numărul de probe serice măsurate: 198

Elecsys CA 19-9

Passing/Bablok¹⁸

Regresie liniară

$$y = 0.968x - 0.359$$

$$y = 0.960x + 0.213$$

$$\tau = 0.988$$

$$r = 0.999$$

Concentrațiile probelor au fost între 4.00 și 981 U/ml.

b) O comparație a testului Elecsys CA 19-9, [REF] 07027028190 (analizor **cobas e 402**; y) cu testul Elecsys CA 19-9, [REF] 07027028190 (analizor **cobas e 801**; x) a dus la următoarele corelații (U/ml):

Numărul de probe serice măsurate: 117

Passing/Bablok¹⁸

Regresie liniară

$$y = 0.971x - 0.221$$

$$y = 0.975x - 0.760$$

$$\tau = 0.988$$

$$r = 1.00$$

Concentrațiile probelor au fost între 5.38 și 985 U/ml.

Specificitatea analitică

Testul markerului tumoral Elecsys CA 19-9 are la bază anticorpii monoclonali 1116-NS-19-9, care este disponibil numai de la Fujirebio Diagnostics, reprezentanții săi și deținătorii de licență. Caracteristicile de funcționalitate ale procedurilor de testare care utilizează acești anticorpi nu pot fi luate în considerare pentru metode de testare care folosesc alți anticorpi.

Referințe

- Ritts RE, Pitt HA. CA 19-9 in Pancreatic Cancer. Surg Oncol Clin N M 1998;7(1):93-101.
- Magnani JL, Steplewski Z, Koprowski H, et al. Identification of the gastrointestinal and pancreatic cancer-associated antigen detected by monoclonal antibody 19-9 in the sera of patients as a mucin. Cancer Res 1983;43(11):5489-5492.
- Hansson GC, Zopf D. Biosynthesis of the cancer-associated sialyl-Lea antigen. J Biol Chem 1985;260:9388-9392.
- Lamerz R. Role of tumor markers, cytogenetics. Ann Oncol 1999;10(4):145-149.
- Duffy MJ, van Dalen A, Haglund C. et al. Clinical Utility of Biochemical Markers in Colorectal Cancer: European Group on Tumour Markers (EGTM) Guidelines. Eur J Cancer 2003;39(6):718-727.
- Orntoft TF, Holmes EH, Johnson P, et al. Differential Tissue Expression of the Lewis Blood Group Antigens: Enzymatic, Immunohistologic, and Immunochemical Evidence for Lewis a and b Antigen Expression in Le(a-b-) Individuals. Blood 1991;77(6):1389-1396.
- Mann DV, Edwards R, Ho S, et al. Elevated tumor marker CA19.9: clinical interpretation and influence of obstructive jaundice. Eur J Surg Oncol 2000;26(5):474-479.
- von Ritter C, Eder MI, Stieber P, et al. Biliary mucin secreted by cultured human gallbladder epithelial cells carries the epitope of CA 19-9. Anticancer Res 1997;17(4B):2931-2934.
- Parra JL, Kaplan S, Barkin JS, et al. Elevated CA 19-9 Caused by Hashimoto's Thyroiditis: Review of the Benign Causes of Increased CA 19-9 Level. Dig Dis Sci 2005;50(4):694-695.
- Maestranzi S, Przemioslo R, Mitchell H, et al. The effect of benign and malignant liver disease on the tumour markers CA19.9 and CEA. Ann Clin Biochem 1998;35(1):99-103.
- Halme L, Karkkainen P, Isoniemi H, et al. Carbohydrate 19-9 antigen as a marker of non-malignant hepatocytic ductular transformation in patients with acute liver failure. A comparison with alpha-fetoprotein and carcinoembryonic antigen. Scand J Gastroenterol 1999;34(4):426-431.
- Ballehaninna UK, Chamberlain RS. The clinical utility of serum CA 19-9 in the diagnosis, prognosis and management of pancreatic adenocarcinoma: An evidence based appraisal. Journal of Gastrointestinal Oncology 2012;3(2):105-119.
- Duffy MJ, Sturgeon C, Lamerz R, et al. Tumor markers in pancreatic cancer: a European Group on Tumor Markers (EGTM) status report. Annals of Oncol 2010;21: 441-447.
- NCCN Guidelines 2.2015 Pancreatic Adenocarcinoma; http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/pancreatic.pdf

- Hsu CC, Goyal A, Iuga A, et al. Elevated CA19-9 Is Associated With Increased Mortality In A Prospective Cohort Of Hepatocellular Carcinoma Patients. Clin Transl Gastroenterol 2015; 6: e74.
- Stikma J, Grootendorst DC, van den Linden PW. CA19-9 As a Marker in Addition to CEA to Monitor Colorectal Cancer. Clin Colorectal Cancer 2014;13(4): 239-244.
- Suresh MR. Immunoassays for cancer-associated carbohydrate antigens. Semin Cancer Biol 1991 Dec;2(6):367-377.
- 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.



FUJIREBIO
Diagnostics, Inc.

CA 19-9 este marcă comercială înregistrată a Fujirebio Diagnostics, Inc.

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):

CONTENT	Conținutul titlului
SYSTEM	Analizor/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

0123



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

+800 5505 6606



REF			SYSTEM
09005706190	09005706500	300	cobas e 402 cobas e 801

Română

Informații despre sistem

Denumire scurtă	ACN (număr de cod aplicație)
CA 72-4	10225

Rețineți

Valoarea măsurată a CA 72-4 din proba de la pacient poate varia în funcție de metoda de testare utilizată. De aceea, rezultatul de laborator trebuie să conțină întotdeauna o informare privind metoda de testare CA 72-4 utilizată. Valorile CA 72-4 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 CA 72-4 suferă modificări în cursul monitorizării terapeuției, atunci valorile CA 72-4 obținute în timpul tranziției la noua metodă trebuie confirmate prin măsurarea în paralel cu ambele metode.

Scopul utilizării

Test imunologic pentru măsurarea cantitativă in vitro a CA 72-4 în serul și plasma umană. Testul servește în special ca adjuvant în monitorizarea terapeutică a carcinoamelor de stomac și ovare.

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

Prezentare generală

Glicoproteina asociată tumorii (TAG) 72, cunoscută și drept CA 72-4, este o proteină mucină cu greutate moleculară mare (aproximativ 200-400 kD) care se găsește pe suprafața multor celule canceroase, incluzând celulele stomacului, ovarului, sânelui, colonului și celulele pancreatice.¹ Un construct de anticorpi îndreptat împotriva TAG 72 a fost propus ca agent anti-tumoral împotriva cancerului ovarian și de prostată.²

Nivelurile serice crescute se regăsesc în primul rând la pacienții cu cancer gastric,^{3,4} dar pot fi, de asemenea, găsite în anumite boli nemaligne precum pneumonia, pancreatita, ciroza hepatică și chisturile ovariene.⁵ Cel mai important avantaj al CA 72-4 este capacitatea sa de a face diferența între bolile gastrice și ovariene maligne și cele nemaligne.^{3,6}

Cancer gastric și ovarian:

Pentru cancerul gastric, a fost raportată o sensibilitate de diagnosticare de 33 % pentru CA 72-4.⁷ Monitorizarea tratamentului și a evoluției bolii la pacienții cu cancer gastric și ovarian reprezintă principala indicație pentru CA 72-4. După intervenția chirurgicală, nivelurile CA 72-4 revin la normal și rămân în intervalul normal dacă țesutul tumoral nu mai este prezent.⁸

În cancerul ovarian, a fost raportată o sensibilitate a testului de 47-76 %.⁹ În special pentru cancerul ovarian mucinos, sensibilitatea diagnostică a CA 72-4 este mai mare decât cea a CA 125.

Testul Elecsys CA 72-4 folosește următorii doi anticorpi monoclonali pentru a detecta mucina, TAG 72:¹⁰

- Anticorpul monoclonal B72.3, care a fost îndreptat împotriva unui extras de metastaze de carcinom mamar îmbogățit cu membrană¹¹ și
- Anticorpul monoclonal CC49, specific TAG 72 înalt purificată.

Procedura de măsurare

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

- Prima incubare: 18 μl de probă, un anticorp monoclonal biotinitat specific CA 72-4 (CC49) și un anticorp monoclonal specific CA 72-4 (B72.3) 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

Pachetul **cobas e** este etichetat ca CA72-4.

- M Microparticule învelite în streptavidină, 1 flacon, 14.1 ml: Microparticule învelite în streptavidină 0.72 mg/ml; conservant.
- R1 Anti-CA 72-4-Ab~biotin, 1 flacon, 16.7 ml: Anticorp monoclonal biotinitat anti-CA 72-4 (CC49; șoarece) 1 mg/l; soluție tampon fosfat 100 mmol/l, pH 6.8; conservant.
- R2 Anti-CA 72-4-Ab~Ru(bpy)₃²⁺, 1 flacon, 16.7 ml: Anticorp monoclonal anti CA 72-4 (B72.3; șoarece) marcat cu complex de ruteniu 6 mg/l; soluție tampon fosfat 100 mmol/l, pH 6.8; 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.

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.

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 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.

Criteriu: Panta 0.9-1.1 + coeficient de corelare ≥ 0.95.

Stabil timp de 30 zile la 2-8 °C, 24 ore la 20-25 °C, 90 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.

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 09175130190, CA 72-4 CalSet, pentru 4 x 1.0 ml
- REF 11776452122, PreciControl Tumor Marker, 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 metodei Enzymun-Test CA 72-4.

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 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 Tumor Marker.

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 (fie în U/ml sau kU/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	≤ 1130 μmol/l sau ≤ 66 mg/dl
Hemoglobină	≤ 0.621 mmol/l sau ≤ 1000 mg/dl
Intralipid	≤ 1500 mg/dl
Biotină	≤ 4912 nmol/l sau ≤ 1200 ng/ml

Compus	Concentrație testată
Factori reumatoizi	≤ 1200 UI/ml

Criteriu: Recuperare în intervalul ± 0.4 U/ml din valoarea inițială pentru probele ≤ 4 U/ml, în intervalul $\pm 10\%$ din valoarea inițială pentru probele > 4 la 100 U/ml, și în intervalul $\pm 12\%$ din valoarea inițială pentru probele > 100 U/ml.

Nu există efect „hook” la doze mari pentru concentrații ale CA 72-4 de până la 15000 U/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 $\mu\text{g/ml}$
Carboplatin	1000
Cisplatin	225
Ciclofosamidă	1000
Doxorubicină	75
Etopozidă	400
5-Fluorouracil	500
Metotrexat	1000
Mitomycină	25
Taxol	5.5
Tamoxifen	50

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.

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

0.5-250 U/ml (definit prin limita de blank și maximul curbei etalon). Valorile inferioare limitei de blank sunt exprimate ca < 0.5 U/ml. Valorile care depășesc intervalul de măsurare sunt exprimate ca > 250 U/ml (sau până la 500 U/ml pentru probele diluate de 2 ori).

Limitele inferioare de măsurare

Limita de blank, Limita de detecție și Limita de cuantificare

Limita de blank = 0.5 U/ml

Limita de detecție = 1.0 U/ml

Limita de cuantificare = 1.5 U/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 $n \geq 60$ 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 CA 72-4 deasupra intervalului de măsurare pot fi diluate cu Diluent Universal. Diluția recomandată este 1:2 (automat de către analizoare sau manual). Concentrația probei diluate trebuie să fie > 110 U/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.

Rețineți: O non-linearitate a diluțiilor, dependentă de probă, a fost observată pentru probele situate în afara intervalului de măsurare.

Valori așteptate

Studiile externe efectuate cu testul Elecsys CA 72-4 în centre clinice din Belgia și Germania și cu mijloace proprii de către Roche, implicând un total de 635 subiecți sănătoși, au furnizat următoarele rezultate:

6.9 U/ml (percentila 95 %)

5.6-8.2 U/ml (intervalul de încredere la 95 % din percentilă)¹²

Stare: Evaluare multicentrică Elecsys CA 72-4; Studiu Nr. B99P026, 7/2001

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 reacții 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 mUI/ml	Repetabilitate		Precizie intermediară	
		SD mUI/ml	CV %	SD mUI/ml	CV %
Ser uman 1	3.79	0.051	1.3	0.112	3.0
Ser uman 2	5.31	0.082	1.5	0.136	2.6
Ser uman 3	5.89	0.115	2.0	0.155	2.6
Ser uman 4	124	1.20	1.0	2.26	1.8
Ser uman 5	203	2.75	1.4	3.88	1.9
PreciControl TM ^b 1	4.91	0.078	1.6	0.113	2.3
PreciControl TM2	54.3	0.555	1.0	1.10	2.0

b) TM = marker tumoral

Compararea metodelor

O comparație a testului Elecsys CA 72-4, [REF] 09005706190 (analizor **cobas e 801**; y) cu testul Elecsys CA 72-4, [REF] 07324910190 (analizor **cobas e 801**; x) a dus la următoarele corelații (U/ml):

Numărul de probe serice măsurate: 141

Passing/Bablok¹³

$$y = 0.945x + 0.0564$$

$$\tau = 0.963$$

Regresie liniară

$$y = 0.936x + 0.223$$

$$r = 0.996$$

Concentrațiile probelor au fost între 0.766 și 223 U/ml.

O comparație a testului Elecsys CA 72-4, [REF] 09005706190 (analizor **cobas e 402**; y) cu testul Elecsys CA 72-4, [REF] 09005706190 (analizor **cobas e 801**; x) a dus la următoarele corelații (U/ml):

Numărul de probe serice măsurate: 143

Passing/Bablok¹³

$$y = 1.067x + 0.0262$$

$$\tau = 0.972$$

Regresie liniară

$$y = 1.047x + 0.220$$

$$r = 0.999$$

Concentrațiile probelor au fost între 0.531 și 229 U/ml.

Specificitatea analitică

Testul markerului tumoral Elecsys CA 72-4 are la bază anticorpii monoclonali B72.3 și CC49, care sunt disponibili numai de la Fujirebio Diagnostics, reprezentanții săi și deținătorii de licență. Caracteristicile de funcționalitate ale procedurilor de testare care utilizează acești anticorpi nu pot fi luate în considerare pentru metode de testare care folosesc alți anticorpi.

Referințe

- Muraro R, Kuroki M, Wunderlich D, et al. Generation and characterization of B72.3 2nd generation monoclonal antibodies reactive with the tumor-associated glycoprotein 72 antigen. *Cancer Res* 1988;48(16):4588-4596.
- Scott MA, Akhurst T, Lee F-T, et al. Phase I safety and biodistribution study of 124I-PEG-AVP0458 diabody in patients with TAG-72 positive ovarian and prostate cancer. In: *Proceedings of the 106th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research*; 2015 Apr 18-22; Philadelphia, PA. Philadelphia (PA): AACR; *Cancer Res* 2015;75(15):Abstract nr CT238.
- Guadagni F, Roselli M, Cosimelli M, et al. CA 72-4 Serum Marker - A New Tool in the Management of Carcinoma Patients. *Cancer Invest* 1995;13(2):227-238.
- Filella X, Fuster J, Molina R, et al. TAG-72, CA 19-9 and CEA as tumor markers in gastric cancer. *Acta Oncologica* 1994;33(7):747-751.
- Filella X, Molina R, Jo J, et al. Tumor associated glycoprotein 72 (TAG 72) levels in patients with non-malignant and malignant disease. *Bull Cancer* 1992;79:271-277.
- Heptner G, Domschke S, Domschke W. Comparison of CA 72-4 with CA 19-9 and Carcinoembryonic Antigen in the Serodiagnosis of Gastrointestinal Malignancies. *Scand J Gastroenterol* 1989;24:745-750.
- Yang A-P, Liu J, Lei H-Y, et al. CA 72-4 combined with CEA, CA-125 and CA 19-9 improves the sensitivity for the early diagnosis of gastric cancer. *Clin Chim Acta* 2014;437:183-86.
- Reiter W, Stieber P, Reuter C, et al. Prognostic Value of Preoperative Serum Levels of CEA, CA 19-9 and 72-4 in Gastric Carcinoma. *Anticancer Res* 1997;17:2903-2907.
- Hasholzner U, Baumgartner L, Stieber P, et al. Clinical significance of the tumor markers CA 125 II and CA 72-4 in ovarian carcinoma. *Int J Cancer (Pred Oncol)* 1996;69(4):329-334.
- Johnson VG, Schlom J, Paterson AJ, et al. Analysis of a human tumor-associated glycoprotein (TAG-72) identified by monoclonal antibody B72.3. *Cancer Res* 1986;46:850-857.
- Colcher D, Horan Hand P, Nuti M, et al. A Spectrum of monoclonal antibodies reactive with human mammary tumor cells. *Proc Natl Acad Sci* 1981;78(5):3199-3208.
- Hahn GJ, Meeker WQ. *Statistical Intervals: A Guide for Practitioners*. John Wiley & Sons, Inc. New York 1991.
- 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 separatoarele pentru mii.



Anticorpii CA 72-4 folosiți în produsele Roche CA 72-4 sunt brevetati de Fujirebio Diagnostics, Inc.

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):

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

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



© 2020, Roche Diagnostics



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

+800 5505 6606



REF			SYSTEM
07026986190*			cobas e 402
07026986214*	07026986500	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)
CA125 2	10018

Rețineți

Valoarea măsurată a CA 125 din proba de la pacient poate varia în funcție de metoda de testare utilizată. De aceea, rezultatul de laborator trebuie să conțină întotdeauna o informare privind metoda de testare CA 125 utilizată. Valorile CA 125 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 CA 125 suferă modificări în cursul monitorizării terapiei, atunci valorile CA 125 obținute în timpul tranziției la noua metodă trebuie confirmate prin măsurarea în paralel cu ambele metode.

Scopul utilizării

Test imunologic pentru măsurarea cantitativă in vitro a determinațiilor reactivi OC 125 în serul și plasma umane.

Acești determinanți sunt asociați cu o glicoproteină cu greutate moleculară mare, de la nivelul serului și plasmii, la femeile cu cancer ovarian primar epitelial invaziv (excluzând pacientele cu cancer cu potențial malign scăzut).

Acest test este indicat ca adjuvant în detectarea carcinoamelor ovariene reziduale sau recurente, la pacientele care au efectuat terapie de primă linie și sunt vizate pentru modificarea procedurilor. Testul este indicat în continuare pentru determinări seriale ale CA 125, ca adjuvant în managementul pacienților cu cancer.

Se vizează utilizarea testului împreună cu testul Elecsys HE4, ca parte integrantă a ROMA (algoritm de risc de malignitate ovariană), ca adjuvant în estimarea riscului de cancer ovarian la femeile în pre- și postmenopauză, care prezintă o formațiune pelvină.

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

Prezentare generală

CA 125 este un epitop peptidic repetitiv al mucinei MUC16,^{1,2} care promovează prolifeerarea celulelor canceroase și inhibă răspunsurile imune anti-cancer.^{3,4,5,6}

MAB OC 125 a fost un anticorp obținut din șoareci care au fost imunizați cu OVCA 433 (linii de celule de carcinom ovarian), o linie de celule adenocarcinomatose din ovar.⁷ Ulterior, a fost dezvoltat anticorpul MAB M11 împotriva CA 125.⁸ În cadrul testului Elecsys, CO 125 este utilizat ca anticorp de detecție. MAB M 11 este utilizat pe post de anticorp de captură (anticorp de fază solidă); acesta este întrebuințat în testele CA 125 de generația a doua din anul 1992.

CA 125 a fost descoperit în lichidul amniotic și în epiteliul celomic; ambele țesuturi sunt de origine fetală. În cazul țesuturilor de origine adultă, prezența CA 125 a fost demonstrată la nivelul epiteliului oviductelor, endometrului și endocervixului.⁹

CA 125 se găsește într-un procent ridicat de tumori ovariene de origine epitelială și poate fi detectat în ser.^{10,11} Valori crescute se regăsesc uneori în numeroase afecțiuni ginecologice benigne, precum chisturile ovariene, și endometrioza.¹² Creșteri ușoare ale acestui marker pot apărea și în primele luni de sarcină și în numeroase afecțiuni benigne (de ex., pancreatită, ciroză, hepatită, boli gastrointestinale benigne, insuficiență renală și altele).¹³ Deși cele mai ridicate niveluri de CA 125 apar la pacientele cu carcinom ovarian, valori crescute se înregistrează și în cazul malignității endometrului, sânelui, tractului gastrointestinal, precum și în cazul altor malignități.

Descoperirile recente indică faptul că o combinație de CA 125 și HE4 poate ajuta la identificarea caracterului benign sau malign al unei mase tumorale

la femeile în pre- și postmenopauză. Combinarea duală a markerilor CA 125 și HE4 este un factor de predicție al malignității mai precis decât fiecare luat separat.¹⁴ Huhtinen et al. a raportat o sensibilitate de 78.6 % la o specificitate de 95 % în cancerule ovariene vs. chisturi endometriale.¹⁵ Moore et al. au raportat o acuratețe de 94 % în identificarea caracterului malign sau benign al maselor tumorale prin combinarea CA 125 și HE4 în algoritmul ROMA.¹⁶

Procedura de măsurare

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

- prima incubare: 12 μl din probă, un anticorp monoclonal, biotinitat, specific CA 125 și un anticorp monoclonal specific CA 125 marcat cu un complex de ruteniu⁹ 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**.

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

Reactivi - soluții de lucru

Pachetul **cobas e** este etichetat ca CA125 2.

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

Microparticule învelite în streptavidină 0.72 mg/ml; conservant.

R1 Anti-CA 125-Ab-biotin, 1 flacon, 18.8 ml:

Anticorpi monoclonali biotinilați anti-CA 125 (M 11; șoarece) 1 mg/l; soluție tampon fosfat 100 mmol/l, pH 7.4; conservant.

R2 Anti-CA 125-Ab-Ru(bpy)₃²⁺, 1 flacon, 18.8 ml:

Anticorpi monoclonali anti-CA 125 (OC 125; șoarece) marcați cu complex de ruteniu 1 mg/l; soluție tampon fosfat 100 mmol/l, pH 7.4; 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.

Deșuri 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.

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 8 ore la 20-25 °C, 5 zile la 2-8 °C, 24 săptămâni 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 07030207190, CA 125 II CalSet II, pentru 4 x 1.0 ml
- REF 11776452122, PreciControl Tumor Marker, pentru 4 x 3.0 ml
- REF 07299001190, Diluent Universal, diluant pentru probă 36 ml

Echipment general de laborator

Analizorul **cobas e**

Pentru evaluarea riscului de cancer ovarian cu ROMA (Algoritmul pentru Riscul de Malignitate Ovariană):

- REF 07027478190, Elecsys HE4, 100 teste
 - REF 05950945190, HE4 CalSet, pentru 4 x 1 ml
 - REF 05950953190, PreciControl HE4, pentru 4 x 1 ml
 - REF 07299010190, Diluent MultiAssay, diluant pentru probă 36 ml
- 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.

Aștezați **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

Această metodă a fost standardizată conform cu standardul Enzymun-Test CA 125 II. Acesta la rândul său a fost standardizată conform cu testul CA 125 II RIA de la Fujirebio Diagnostics.

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 Tumor Marker.

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 U/ml, U/l sau kU/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	≤ 1130 μmol/l sau ≤ 66 mg/dl
Hemoglobină	≤ 2.0 mmol/l sau ≤ 3200 mg/dl
Intralipid	≤ 2000 mg/dl
Biotină	≤ 287 nmol/l sau ≤ 70 ng/ml
Factori reumatoizi	≤ 1200 UI/ml

Principii: Pentru concentrații de 0.6-12 U/ml, deviația este ± 1.2 U/ml. Pentru concentrații > 12 U/ml, deviația este ± 10 %.

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 CA 125 de până la 50000 U/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
Carboplatin	1000
Cisplatin L	225
Ciclofosamidă	1000
Dexametazonă	20
Doxorubicin	75
Leucovorin	750
Melfalan	15
Metotrexat	1000
Paclitaxel	265
5-FU	500
Avastin	750
Tarceva	150
MabThera	750
Herceptin	600
Tamoxifen	50
Mitomycin	25
Etoposidă	400
Flutamidă	1000

Medicament	Concentrație testată mg/l
Taxol	5.5
Gemcitabină	1500
Docetaxel	112
PEG lip.Doxorubicin	75
Lynparza	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

0.6-5000 U/ml (definit prin limita de blank și maximul curbei etalon). Valorile inferioare limitei de blank sunt exprimate ca < 0.6 U/ml. Valorile care depășesc intervalul de măsurare sunt exprimate ca > 5000 U/ml (sau până la 25000 U/ml pentru probele diluate de 5 ori).

Limitele inferioare de măsurare

Limita de blank, Limita de detecție și Limita de cuantificare

Limita de blank = 0.6 U/ml

Limita de detecție = 1.2 U/ml

Limita de cuantificare = 2.0 U/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 %.

S-a efectuat un studiu intern pe baza îndrumărilor CLSI, protocol EP17-A2. Limita de blank, limita de detecție și limita de cuantificare au fost determinate ca fiind:

Limita de blank = 0.505 U/ml

Limita de detecție = 0.567 U/ml

Pentru Limita de cuantificare ≥ 4 probe de ser uman au fost măsurate pe durata a 5 zile în replici de 5 pe un analizor. Limita de cuantificare a fost de 0.694 U/ml, cu o precizie intermediară de ≤ 20 %.

Diluție

Probele cu concentrații ale CA 125 deasupra intervalului de măsurare pot fi diluate cu Diluent Universal. Diluția recomandată este 1:5 (automat de către analizor sau manual). Concentrația probei diluate trebuie să fie ≥ 1000 U/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

Studii cu ajutorul testului Elecsys CA 125 II pe 593 probe provenind de la femei sănătoase (pre- și postmenopauză) a conferit o valoare de 35 U/ml (percentila 95). Valorile > 35 U/ml indică o probabilitate crescută de carcinom rezidual sau recurent la pacientele tratate pentru cancer primar ovarian epitelial invaziv.

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

Estimarea riscului la pacientele cu formațiune pelvină

Elecsys CA 125 II

Pentru estimarea riscului cu ajutorul ROMA, consultați prospectul testului Elecsys HE4.

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					
		Repetabilitate		Precizie intermediară	
Probă	Medie U/ml	SD U/ml	CV %	SD U/ml	CV %
Ser uman 1	1.58	0.0427	2.7	0.0541	3.4
Ser uman 2	2.38	0.0457	1.9	0.0654	2.8
Ser uman 3	34.3	0.384	1.1	0.650	1.9
Ser uman 4	2338	33.9	1.5	56.2	2.4
Ser uman 5	3975	42.8	1.1	112	2.8
PreciControl TM ^b 1	29.1	0.452	1.6	0.619	2.1
PreciControl TM2	90.4	1.29	1.4	1.70	1.9

b) TM = marker tumoral

Compararea metodelor

O comparație a testului Elecsys CA125 II, [REF] 07026986190 (analizor **cobas e 801**; y) cu testul Elecsys CA125 II, [REF] 11776223190 (analizor **cobas e 601**; x) a dus la următoarele corelații (U/ml):

Numărul de probe măsurate: 163

Passing/Bablok¹⁷ Regresie liniară
 $y = 0.962x - 0.647$ $y = 1.012x - 11.1$
 $\tau = 0.993$ $r = 0.999$

Concentrațiile probelor au fost între 1.50 și 4695 U/ml.

O comparație a testului Elecsys CA125 II, [REF] 07026986190 (analizor **cobas e 402**; y) cu testul Elecsys CA125 II, [REF] 07026986190 (analizor **cobas e 801**; x) a dus la următoarele corelații (U/ml):

Numărul de probe măsurate: 179

Passing/Bablok¹⁷ Regresie liniară
 $y = 0.971x - 0.099$ $y = 0.978x - 1.94$
 $\tau = 0.994$ $r = 1.00$

Concentrațiile probelor au fost între 0.809 și 4938 U/ml.

Specificitatea analitică

Testul markerului tumoral Elecsys CA 125 II are la bază anticorpii monoclonali M 11 și CO 125, care sunt disponibili numai de la Fujirebio Diagnostics, reprezentanții săi și deținătorii de licență. Caracteristicile de funcționalitate ale procedurilor de testare care utilizează acești anticorpi nu pot fi luate în considerare pentru metode de testare care folosesc alți anticorpi.

Referințe

- O'Brien TJ, Beard JB, Underwood LJ, et al. The CA 125 gene: an extracellular superstructure dominated by repeat sequences. *Tumor Biol* 2001;22(6):348-366.
- Yin BW, Lloyd KO. Molecular cloning of the CA125 ovarian cancer antigen: identification as a new mucin, MUC16. *J Biol Chem* 2001;276(29):27371-27375.
- Rump A, Morikawa Y, Tanaka M, et al. Binding of ovarian cancer antigen CA125/MUC16 to mesothelin mediates cell adhesion. *J Biol Chem* 2004;279(10):9190-9198.

- Hattrup CL, Gendler SJ. Structure and function of the cell surface (Tethered) Mucins. *Annu Rev Physiol* 2007;70:431-457.
- Comamala M, Pinar M, Theriault C, et al. Downregulation of cell surface CA125/MUC16 induces epithelial-to-mesenchymal transition and restores EGFR signalling in NIH: OVCAR3 ovarian carcinoma cells. *Br J Cancer* 2011;104(6):989-999.
- Bast RC Jr, Spriggs DR. More than a biomarker: CA125 may contribute to ovarian cancer pathogenesis. *Gynecol Oncol* 2011;121:429-430.
- Davis HM, Zurawski VR Jr, Bast RC Jr, et al. Characterization of the CA 125 antigen associated with human epithelial ovarian carcinomas. *Cancer Research* 1986;46:6143-6148.
- O'Brien TJ, Raymond LM, Bannon GA, et al. New monoclonal antibodies identify the glycoprotein carrying the CA 125 epitope. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165(6):1857-1864.
- Kabawat SE, Bast RC Jr, Bhan AK, et al. Tissue distribution of a coelomic epithelium related antigen recognized by the monoclonal antibody OC 125. *Int J Gyn Path* 1983;2:275-285.
- Bast RC, Klug TL, St. John E, et al. A radioimmunoassay using a monoclonal antibody to monitor the course of epithelial ovarian cancer. *N Engl J Med* 1983;309:883-887.
- Klug TL, Bast RC Jr, Niloff JM, et al. Monoclonal antibody immunoradiometric assay for an antigenic determinant (CA 125) associated with human epithelial ovarian carcinomas. *Cancer Res* 1984;44:1048-1053.
- Moore RG, Miller MC, Steinhoff MM, et al. Serum HE4 levels are less frequently elevated than CA125 in women with benign gynecologic disorders. *Am J Obstet Gynecol*. 2012;206(4): 351.e1-8.
- Daoud E, Bodor G, Weaver Ch, et al. (Washington University Case Conference) CA-125 Concentrations in Malignant and Nonmalignant Disease. *Clin Chem* 1991;37(11):1968-1974.
- Moore RG, Brown AK, Miller MC, et al. The use of multiple novel tumor biomarkers for the detection of ovarian carcinoma in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol* 2008;108(2):402-408.
- Huhtinen K, Suvitie P, Hiissa J, et al. Serum HE4 concentration differentiates malignant ovarian tumours from ovarian endometriotic cysts. *Br J Cancer* 2009;100(8):1315-1319.
- Moore RG, Miller MC, Skates SJ, et al. Evaluation of the Diagnostic Accuracy of the Risk of Ovarian Malignancy Algorithm in Women With a Pelvic Mass. *Obstet Gynecol*. 2011;118 (2, Part 1):280-288.
- 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.



CA 125 este marcă comercială înregistrată a Fujirebio Diagnostics, Inc.

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):

CONTENT

Conținutul titlului

SYSTEM

Analizoare/instrumente pe care pot fi folosiți reactivii

07026986500V8.0


Elecsys CA 125 II

cobas®

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
09005676190	09005676500	100	cobas e 402 cobas e 801

Română

Informații despre sistem

Denumire scurtă	ACN (număr de cod aplicație)
HCT	10191

Scopul utilizării

Test imunologic pentru determinarea cantitativă in vitro a calcitoninei umane (tirocalcitonină) în ser și plasmă. Măsurarea calcitoninei va fi utilizată pentru a facilita diagnosticul și tratamentul bolilor care implică glandele tiroidiene și paratiroidiene, inclusiv carcinoamele și hiperparatiroidismul împreună cu alte constatări clinice și de laborator.

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

Prezentare generală

Calcitonina umană (hCT) este un hormon peptid cu 32 de aminoacizi cu o masă moleculară de 3418 daltoni, secretat în principal de celulele C parafoliculare ale glandei tiroide.¹ Este metabolizată în ficat și rinichi și este reglată de nivelurile de calciu din ser. Fiziologic, hCT afectează metabolismul calciului și fosforului. Este un inhibitor al resorbției osoase pentru a preveni pierderile osoase în momentele de stres pentru calciu (de exemplu, sarcina, lactația și creșterea).^{2,3}

Nivelurile hCT din ser sunt relativ ridicate la sugari, scad rapid și sunt relativ stabile din copilărie până la vârsta adultă. În general nivelurile hCT din ser sunt mai ridicate la bărbați decât la femei, în timp ce fumatul poate determina o creștere suplimentară a nivelurilor calcitoninei din ser.^{4,5,6}

Cel mai proeminent sindrom clinic asociat cu o hipersecție dezordonată a hCT este carcinomul tiroidian medular (CTM), o tumoră a celulelor secretoare de calcitonină ale tiroidei, care cuprinde 5-10 % din toate cazurile de cancer tiroidian. 75-80 % apar sporadic, iar celelalte apar în bolile autozomal dominante, în care CTM este una dintre caracteristicile clinice ale sindroamelor neoplaziei endocrine multiple (NEM) de tip 2 și CTM familial. Ghidurile de Management al CTM au fost dezvoltate de către American Thyroid Association (Asociația Americană a Tiroidei) și recomandă măsurări ale calcitoninei în stratificarea riscurilor/selectarea tratamentului în CTM și în evaluarea și tratamentul post tiroidectomie.^{7,8} Aceste recomandări au fost aprobate de European Thyroid Association (Asociația Europeană a Tiroidei) și extinse de un Grup european de experți la măsurări de rutină ale calcitoninei serice la pacienții cu noduli tiroidieni.⁹ Nivelurile ridicate de calcitonină ridicată pot fi fals pozitive fie din motive tehnice, fie ca urmare a prezenței altor afecțiuni patologice rare (adică alte tumori neuroendocrine, hiperparatiroidism, insuficiență renală etc.). Prin urmare, Grupul european de experți recomandă ca subiecții cu calcitonină bazală ridicată să fie supuși unui test de stimulare, fie prin injectarea de pentagastrină, fie prin perfuzarea rapidă a calciului. Majoritatea cazurilor de CTM reacționează cu o creștere semnificativă a nivelurilor hCT la stimulare.^{10,11}

Testul Elecsys Calcitonin utilizează anticorpi monoclonali de șoarece marcați cu complex de ruteniu^{a)}, direcționați specific împotriva hCT.

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

Metoda de măsurare

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

- Prima incubare: 30 μl din probă, un anticorp monoclonal specific hCT biotilnat și un anticorp monoclonal specific hCT 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 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 este etichetat ca HCT.

- M Microparticule învelite în streptavidină, 1 flacon, 5.8 ml:
Microparticule învelite în streptavidină 0.72 mg/ml; conservant.
- R1 Anti-hCT-Ab~biotină, 1 flacon, 7.2 ml:
Anticorp monoclonal anti-hCT biotilnat (șoarece) 1.50 mg/l; soluție tampon fosfat 100 mmol/l, pH 7.2; conservant.
- R2 Anti-hCT-Ab~Ru(bpy)₃²⁺, 1 flacon, 7.2 ml:
Anticorp monoclonal anti-hCT (șoarece) marcat cu complex de ruteniu 1.0 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 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.

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

Criteriu: Recuperare cu o deviație totală $\leq \pm 2.0$ pg/ml de la valoarea inițială la concentrații ≤ 10 pg/ml; recuperare în intervalul $\pm 20\%$ din valoarea inițială la concentrații > 10 pg/ml și panta 0.9-1.1 + segment în intervalul $\leq \pm 0.6$ pg/ml + coeficient de corelație ≥ 0.95 .

Stabil timp de 4 ore la 20-25 °C, 1 zi 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 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 09005684190, Calcitonin CalSet, pentru 4 x 1.0 ml
- REF 05618860190, PreciControl Varia, pentru 4 x 3.0 ml
- REF 07299010190, Diluent MultiAssay, diluant 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 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

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 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 Standardului de Referință IRP 89/620 al OMS.

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 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 fie în pg/ml, fie în pmol/l (selectabil).

Factori de conversie: $\text{pg/ml} \times 0.2926 = \text{pmol/l}$
 $\text{pmol/l} \times 3.4176 = \text{pg/ml}$

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	$\leq 1128 \mu\text{mol/l}$ sau $\leq 66 \text{ mg/dl}$
Hemoglobină	$\leq 0.124 \text{ mmol/l}$ sau $\leq 200 \text{ mg/dl}$
Intralipid	$\leq 2000 \text{ mg/dl}$
Biotină	$\leq 4912 \text{ nmol/l}$ sau $\leq 1200 \text{ ng/ml}$
Factori reumatoizi	$\leq 1200 \text{ UI/ml}$

Compus	Concentrație testată
IgG	≤ 4 g/dl
IgA	≤ 0.7 g/dl
IgM	≤ 0.4 g/dl

Criteriu: Pentru concentrații de 0.5-10 pg/ml, deviația este ≤ 1 pg/ml. Pentru concentrații > 10 pg/ml, deviația este ≤ 10 %.

Nu există efect „hook” la doze mari la concentrații de hCT de până la 1 μg/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 pentru tiroidă. Nu s-a constatat nicio interferență cu testul.

Medicamente speciale pentru tiroidă

Medicament	Concentrație testată μg/ml
Iodură	0.2
Levotiroxină	0.25
Carbimazol	30
Tiamazol	16
Propiltiouracil	60
Perclorat	2000
Propranolol	240
Amiodaronă	200
Prednisolon	100
Hidrocortizon	200
Fluocortolon	100
Octreotidă	0.3

Criteriu: Recuperare în intervalul ± 10 % din valoarea inițială.

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.

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

0.5-2000 pg/ml (definit prin limita de detecție și maximul curbei etalon). Valorile inferioare limitei de detecție sunt exprimate ca < 0.5 pg/ml. Valorile care depășesc intervalul de măsurare sunt exprimate ca > 2000 pg/ml (sau până la 200000 pg/ml pentru probele diluate de 100 ori).

Limitele inferioare de măsurare

Limita de blank, Limita de detecție și Limita de cuantificare

Limita de blank = 0.3 pg/ml

Limita de detecție = 0.5 pg/ml

Limita de cuantificare = 1 pg/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

celeii 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 ≤ 20 %.

Diluție

Probele cu concentrații ale hCT peste intervalul de măsurare pot fi diluate Diluent MultiAssay. Diluția recomandată este 1:100 (fie automat de către analizoare fie manual). Concentrația probei diluate trebuie să fie ≥ 20 pg/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

Limitele superioare ale intervalelor de referință sunt furnizate ca percentila 97.5.

Cohortă	N	percentila 97.5	Limita inferioară de 95 % CI ^{b)}	Limita superioară a IC 95 %
Femei aparent sănătoase	193	6.40 pg/ml	5.17 pg/ml	9.82 pg/ml
Bărbați aparent sănătoși	162	9.52 pg/ml	8.31 pg/ml	14.3 pg/ml

b) CI = interval de încredere

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 pg/ml	Repetabilitate		Precizie inter-mediară	
		SD pg/ml	CV %	SD pg/ml	CV %
Ser uman 1	1.14	0.040	3.5	0.054	4.7
Ser uman 2	10.3	0.200	1.9	0.253	2.5
Ser uman 3	64.2	2.30	3.6	2.47	3.8
Ser uman 4	1021	18.5	1.8	25.6	2.5
Ser uman 5	1905	30.8	1.6	101	5.3
PreciControl Varia 1	9.79	0.139	1.4	0.173	1.8
PreciControl Varia 2	88.5	1.16	1.3	1.74	2.0

Compararea metodelor

a) O comparație a testului Elecsys Calcitonin, [REF] 09005676190 (analizor **cobas e 801**; y) cu testul Elecsys Calcitonin, [REF] 07027044190 (analizor **cobas e 801**; x) a dus la următoarele corelații (pg/ml):

Numărul de probe măsurate: 124

Passing/Bablok¹²

y = 1.02x + 0.430

τ = 0.983

Regresie liniară

y = 1.01x - 1.23

r = 0.999

Concentrațiile probelor au fost între 0.572 și 1913 pg/ml.

b) O comparație a testului Elecsys Calcitonin, [REF] 09005676190 (analizor **cobas e 402**; y) cu testul Elecsys Calcitonin, [REF] 09005676190 (analizor **cobas e 801**; x) a dus la următoarele corelații (pg/ml):

Elecsys Calcitonin

Numărul de probe măsurate: 127

Passing/Bablok¹²

Regresie liniară

$y = 1.00x - 0.024$

$y = 0.995x + 2.15$

$T = 0.984$

$r = 1.00$

Concentrațiile probelor au fost între 0.693 și 1996 pg/ml.

Specificitatea analitică

Au fost găsite următoarele reactivități încrucișate, testate cu concentrații hCT de aproximativ 8 pg/ml:

Reactivi încrucișați	Concentrație testată ng/ml	Reactivitate încrucișată %
Calcitonină de somon	100	0.000
Calcitonină porcină	500	0.000
Calcitonină de pui	500	0.000
ACTH (1-39) uman	100	0.000
Peptida C	40000	0.000
Peptid asociat cu gena calcitoninei	1000	0.000
PTH (1-84) uman	150	0.000
TSH	175	0.000
Insulină	33500	0.000
Prolactină	1000	0.000
Gastrină I	2000	0.000
Elcatonină	100000	0.000
Katacalcină	40000	0.000

Referințe

- Zaidi M, Moonga BS, Bevis PJ, et al. Expression and function of the calcitonin gene products. *Vit Horm* 1991;46:87-164.
- Inzerillo AM, Zaidi M, Huang CL. Calcitonin: physiological actions and clinical applications. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2004;17(7):931-940.
- Austin LA, Heath H 3rd. Calcitonin: physiology and pathophysiology. *New Engl J Med* 1981;304(5):269-278.
- Mitchell DM, Jüppner H. Regulation of calcium homeostasis and bone metabolism in the fetus and neonate. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2010;17:25-30.
- Machens A, Hoffmann F, Sekulla C, et al. Importance of gender-specific calcitonin thresholds in screening for occult sporadic medullary thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer* 2009;16:1291-1298.
- d'Herbomez M, Caron P, Bauters C, et al. Reference range of serum calcitonin levels in humans: influence of calcitonin assays, sex, age, and cigarette smoking. *Eur J Endocrinol* 2007;157(6):749-755.
- Kloos RT, Eng C, Evans DB, et al. Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid* 2009;19(6):565-612.
- Wells SA Jr, Asa SL, Dralle H, et al. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid* 2015;25(6):567-610.
- Elisei R, Romei C. Calcitonin estimation in patients with nodular goiter and its significance for early detection of MTC: European comments to the guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid Res* 2013;6(Suppl 1):S2.
- Kratzsch J, Petzold A, Raue F, et al. Basal and stimulated calcitonin and procalcitonin by various assays in patients with and without medullary thyroid cancer. *Clin Chem* 2011;3:467-474.
- Kudo T, Miyauchi A, Ito Y, et al. Serum calcitonin levels with calcium loading tests before and after total thyroidectomy in patients with thyroid diseases other than medullary thyroid carcinoma. *Endocr J* 2011;58(3):217-221.

- 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.

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.

© 2021, Roche Diagnostics





Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim

www.roche.com

+800 5505 6606



REF			SYSTEM
07027079190*	07027079500	300	cobas e 402
07027079214*			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)
CEA	10003

Rețineți

Valoarea măsurată a CEA din proba de la pacient poate varia în funcție de metoda de testare utilizată. De aceea, rezultatul de laborator trebuie să conțină întotdeauna o informare privind metoda de testare a CEA utilizată. Valorile CEA 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 CEA suferă modificări în cursul monitorizării terapiei, atunci valorile CEA obținute în timpul tranziției la noua metodă trebuie confirmate prin măsurarea în paralel cu ambele metode.

Scopul utilizării

Test imunologic pentru determinarea cantitativă in vitro a antigenului carcinoembrionic în serul și plasma umane. Testul este indicat în continuare pentru determinări seriale ale CEA, 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 carcinoembrionic (CEA) este o moleculă puternic glicolizată cu o greutate moleculară de aproximativ 180 kDa.¹ CEA, ca și AFP, aparține grupului de antigeni carcinofetali care se produc în timpul vieții embrionare și fetale. S-a afirmat că CEA joacă un rol într-o serie de procese biologice, inclusiv adeziunea celulară, imunitatea și apoptoza.² Formarea CEA dispare după naștere și prezintă o exprimare redusă în țesuturile adulte normale.² Prin urmare, în sângele adulților sănătoși pot fi observate numai niveluri foarte reduse de CEA.² Familia genelor CEA constă din aproximativ 17 gene active, împărțite în două subgrupe. Primul grup conține CEA și antigenii non-specificali cu reactivitate încrucișată (NCA); al doilea grup conține glicoproteinele specifice sarcinii (PSG).³ Concentrațiile mari de CEA se găsesc frecvent în cazurile de adenocarcinom colorectal.⁴ Creșterea de CEA poate duce până la o moderată pot apărea și în afecțiunile benigne ale intestinului, pancreasului, ficatului și plămânilor (de ex., ciroza hepatică, hepatita cronică, pancreatita, colita ulcerosă, boala lui Crohn).⁵ Și fumatul poate duce la valori crescute ale CEA și trebuie luat în calcul în interpretarea nivelurilor CEA.⁶ Determinările CEA nu se recomandă în screening-ul cancerului la populația generală, iar concentrațiile CEA situate în intervalele normale nu exclud posibilitatea prezentei unei afecțiuni maligne. Indicația principală pentru determinările CEA este monitorizarea tratamentului pentru carcinomul colorectal, pentru a identifica recurențele după tratament sau după rezecția chirurgicală și ca adjuvant pentru determinarea stadiului și evaluarea metastazelor.⁷

Este de dorit măsurarea preoperatorie a CEA, deoarece aceasta poate oferi informații independente referitoare la pronostic, poate contribui la gestionarea chirurgicală și poate furniza un nivel de bază pentru determinările ulterioare. Pentru pacienții în stadiul II și III, nivelurile CEA trebuie măsurate la intervale de 2-3 luni, timp de cel puțin 3 ani după diagnosticare. Pentru monitorizarea bolii avansate, CEA trebuie testate la intervale de 2-3 luni.^{8,9} Anticorpii din interiorul testului Elecsys CEA reacționează cu CEA și cu antigenul de meconiu NCA-2^{10,11} și s-a stabilit că în special reacția încrucișată cu NCA-2 este utilă pentru detecția timpurie a metastazelor și recidivei cancerului colorectal.¹²

Determinanții antigenici ai CEA au fost caracterizați, iar anticorpii monoclonali disponibili au fost clasificați în 5 grupe de epitopi.^{2,11} Anticorpii utilizați în cadrul testului Elecsys CEA reacționează cu epitopii 2 și 5.

Principiul testului

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

- Prima incubare: 6 μl din probă, un anticorp monoclonal biotinitat specific CEA și un anticorp monoclonal specific CEA 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

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

- M Microparticule învelite în streptavidină, 1 flacon, 16.0 ml:
Microparticule învelite în streptavidină 0.72 mg/ml; conservant.
- R1 Anti-CEA-Ab~biotină, 1 flacon, 21.0 ml:
Anticorp monoclonal anti-CEA biotinitat (șoarece/uman) 3.0 mg/l;
soluție tampon fosfat 100 mmol/l, pH 6.0; conservant.
- R2 Anti-CEA-Ab~Ru(bpy)₃²⁺, 1 flacon, 15.8 ml:
Anticorp monoclonal anti-CEA (șoarece) marcat cu complex de ruteniu 4.0 mg/l; soluție tampon fosfat 100 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.

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.

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

Principiu: Panta 0.9-1.1 + coeficient de corelare ≥ 0.95.

Stabil timp de 7 zile la 20-25 °C, 14 zile la 2-8 °C, 6 luni la -20 °C (± 5 °C). Probele pot fi congelate de 3 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] 11731645322, CEA CalSet, 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 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

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 a fost standardizată conform Standardului de Referință 1 IRP 73/601 al OMS.

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 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.

Calcul

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

1 ng/ml CEA corespunde la 16.9 mU/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	≤ 1130 μmol/l sau ≤ 66 mg/dl
Hemoglobină	≤ 0.621 mmol/l sau ≤ 1000 mg/dl
Intralipid	≤ 2000 mg/dl
Biotină	≤ 286 nmol/l sau ≤ 70 ng/ml
Factori reumatoizi	≤ 1200 UI/ml

Principiu: Recuperare ± 1 ng/ml din valoarea inițială ≤ 10 ng/ml și în intervalul ± 10 % din valoarea inițială > 10 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 CEA de până la 200000 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
Carboplatin	1000
Cisplatin	225
Ciclofosfamidă	1000
Doxorubicină	75
Etopozidă	400
Fluorouracil	500
Flutamida	1000
Metotrexat	1000
Mitomycină	25
Tamoxifen	50
Taxol	5.5

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

0.3-1000 ng/ml (definit prin limita de blanc și maximul curbei etalon). Valorile inferioare limitei de blanc sunt exprimate ca < 0.3 ng/ml. Valorile care depășesc intervalul de măsurare sunt exprimate ca > 1000 ng/ml (sau până la 50000 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 = 0.3 ng/ml

Limita de detecție = 0.6 ng/ml

Limita de cuantificare = 1.8 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 %.

S-a efectuat un studiu intern pe baza îndrumărilor CLSI, protocol EP17-A2. Limita de blanc și limita de detecție au fost calculate, fiind următoarele:

Limita de blanc = 0.134 ng/ml

Limita de detecție = 0.269 ng/ml

Pentru Limita de cuantificare, au fost măsurate ≥ 4 probe de ser uman timp de 5 zile cu 5 repetări pe zi, pe un analizor. Limita de cuantificare a fost de 0.403 ng/ml, cu o precizie intermediară cu CV de ≤ 20 %.

Diluție

Probele cu concentrații ale CEA 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 ≥ 20 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

Studiile cu testul Elecsys CEA au fost efectuate pe 352 de subiecți sănătoși. Au fost obținute următoarele rezultate:

	Toți subiecții		Nefumători (foști fumători/nu au fumat niciodată)		Fumători (în prezent)	
	20-69	40-69	20-69	40-69	20-69	40-69
Vârsta (ani)	20-69	40-69	20-69	40-69	20-69	40-69
percentila 95 (ng/ml)	4.7	5.2	3.8	5.0	5.5	6.5
N	352	203	242	154	110	49

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	0.863	0.0209	2.4	0.0227	2.6
Ser uman 2	1.77	0.0486	2.8	0.0581	3.3
Ser uman 3	3.77	0.0659	1.7	0.0823	2.2
Ser uman 4	522	10.8	2.1	12.1	2.3
Ser uman 5	930	20.5	2.2	21.3	2.3
PreciControl TM [®] 1	4.96	0.0797	1.6	0.103	2.1
PreciControl TM2	47.6	0.710	1.5	0.979	2.1
PreciControl U [®] 1	4.63	0.0758	1.6	0.104	2.2
PreciControl U2	47.6	0.744	1.6	0.851	1.8

b) TM = marker tumoral

c) U = Universal

Compararea metodelor

O comparație a testului Elecsys CEA, [REF] 07027079190 (analizor **cobas e 801**; y) cu testul Elecsys CEA, [REF] 11731629322 (analizor **cobas e 601**; x), a dus la următoarele corelații (ng/ml):

Numărul de probe serice măsurate: 141

Passing/Bablok ¹³	Regresie liniară
$y = 1.02x + 0.021$	$y = 1.01x + 1.09$
$\tau = 0.993$	$r = 1.00$

Concentrațiile probelor au fost între 0.641 și 965 ng/ml.

O comparație a testului Elecsys CEA, [REF] 07027079190 (analizor **cobas e 402**; y) cu testul Elecsys CEA, [REF] 07027079190 (analizor **cobas e 801**; x), a dus la următoarele corelații (ng/ml):

Numărul de probe măsurate: 139

Passing/Bablok ¹³	Regresie liniară
$y = 0.979x + 0.183$	$y = 0.975x + 0.818$
$\tau = 0.984$	$r = 1.00$

Concentrațiile probelor au fost între 0.488 și 986 ng/ml.

Specificitatea analitică

Nu au fost efectuate investigații despre posibilele reactivități încrucișate cu glicoproteinele din plămân sau ficat.

Referințe

- Thompson J, Zimmermann W. The carcinoembryonic antigen gene family: structure, expression and evolution. *Tumour Biol* 1988;9(2-3):63-83.
- Hammarström S. The carcinoembryonic antigen (CEA) family: structures, suggested functions and expression in normal and malignant tissues. *Semin Cancer Biol* 1999;9(2):67-81.
- Thompson JA. Molecular cloning and expression of carcinoembryonic antigen gene family members. *Tumour Biol* 1995;16:10-16.
- Ballesta AM, Molina R, Filella X, et al. Carcinoembryonic Antigen in Staging and Follow-up of Patients with Solid Tumors. *Tumour Biol* 1995;16:32-41.
- Ruibal Morell A. CEA serum levels in nonneoplastic disease. *Int J Biol Markers* 1992;7(3):160-166.
- Fukuda I, Yamakado M, Kiyose H. Influence of Smoking on Serum Carcinoembryonic Antigen Levels in Subjects Who Underwent Multiphasic Health Testing and Services. *J Med Syst* 1998;22(2):89-93.
- Duffy MJ. Carcinoembryonic antigen as a marker for colorectal cancer. Is it clinically useful? *Clin Chem* 2001; 47(4): 624-630.
- Duffy MJ, Van Dalen A, Haglund C, et al. Clinical utility of biochemical markers in colorectal cancer: European Group on Tumour Markers (EGTM) guidelines. *Eur J Cancer* 2003;39(6): 718-727.
- Sturgeon CM, Duffy MJ, Stenman UH, et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines for Use of Tumor Markers in Testicular, Prostate, Colorectal, Breast and Ovarian Cancers. *Clin Chem* 2008;54(12): e11-e79.
- Kuroki M, Haruno M, Arakawa F, et al. Reaction profiles of seven enzyme immunoassay kits for carcinoembryonic antigen (CEA) analyzed with purified preparations of CEA and related normal antigens. *Clin Biochem* 1992;25:29-35.
- Bormer OP, Thrane-Steen K. Epitope group specificity of six immunoassays for carcino-embryonic antigen. *Tumour Biol* 1991;12:9-15.
- Hanada H, Muggi S, Takeoka K, et al. Early detection of colorectal cancer metastasis and relapse by recognizing non-specific cross-reacting antigen 2 in commercial carcinoembryonic antigen assays. *Clin Chem* 2009;55(9):1747-1748.

- 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.

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

0123



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

+800 5505 6606



REF			SYSTEM
07682808190	07682808500	300	cobas e 402 cobas e 801

Română

Informații despre sistem

Denumire scurtă	ACN (număr de cod aplicație)
CORT 3 U	10248

Scopul utilizării

Test imunologic pentru determinarea cantitativă in vitro a cortizolului în urina umană. Determinarea cortizolului este utilizată pentru recunoașterea și tratamentul disfuncțiilor funcționale ale glandei suprarenale.

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

Prezentare generală

Din punct de vedere cantitativ, cortizolul este principalul produs de glucocorticoizi al cortexului suprarenal.¹ Principalul motiv pentru a măsura cortizolul este de a diagnostica bolile umane care sunt cauzate de supraproducția de cortizol în cazul sindromului Cushing, deficiența excreției de steroizi suprarenali în cazul bolii Addison și pentru monitorizarea terapiei în cazul sindromului Cushing și al bolii Addison.¹ Cortizolul joacă un rol important în reglarea multor procese fiziologice esențiale, inclusiv în metabolismul energetic, în menținerea echilibrului electrolitic și a tensiunii arteriale, în imunomodulare și răspunsurile la stres, în proliferarea celulară, precum și în funcțiile cognitive. Frația principală a cortizolului circula legată de proteinele plasmatiche, sub formă de corticosteroidi care se leagă de globulină și albumină.² Frația liberă activă biologic cuprinde doar 2-5% din concentrația totală de hormoni.^{1,2}

Anumite tulburări psihice (depresie, tulburare de anxietate), un control slab al diabetului zaharat și alcoolismul pot fi asociate cu un hipercortizolism ușor și pot produce rezultate ale testelor care să sugereze sindromul Cushing.³ Nivelurile scăzute de cortizol sunt prezente la pacienții cu defecte rare ale enzimei suprarenale și după perioade stresante de lungă durată.

Testarea inițială pentru sindromul Cushing este recomandată cu unul dintre următoarele teste: cortizol liber urinar (UFC) în 24 de ore, cortizol salivar nocturn sau testul de supresie la dexametazonă.³

Cortizolul excretat în urină fără modificări este denumit UFC. În general, există o relație direct proporțională între UFC și cortizolul nelegat, adică cortizolul activ biologic din sânge.⁴ Unul dintre avantajele măsurării UFC este că excreția de cortizol în urină colectată pe o perioadă de 24 de ore nu este supusă ritmului diurn al secreției de cortizol, ceea ce permite o evaluare integrată pentru a face diferența între indivizii sănătoși și pacienții cu sindromul Cushing.³

Secreția de cortizol este controlată în principal de axa hipotalamo-hipofizo-suprarenală (HPA). Atunci când nivelurile de cortizol din sânge sunt scăzute, un grup de celule dintr-o regiune a creierului numită hipotalamus eliberează hormonul eliberator de corticotropină (CRH), care determină glanda pituitară să secrete un alt hormon, hormonul adrenocorticotropic (ACTH), în fluxul sanguin. Nivelurile crescute de ACTH sunt detectate în glandele suprarenale și stimulează secreția de cortizol, determinând creșterea nivelurilor de cortizol din sânge. Pe măsură ce nivelurile de cortizol cresc, acestea încep să blocheze eliberarea de CRH din hipotalamus și de ACTH din glanda pituitară.²

În mod normal, cea mai ridicată secreție de cortizol are loc în a doua jumătate a nopții, iar producția maximă de cortizol are loc dimineața devreme. După acest punct maxim atins, nivelurile de cortizol scad în timpul zilei, nivelurile cele mai scăzute având loc în prima jumătate a nopții.⁵ Prin urmare, variațiile circadiene ale secreției de cortizol și influența stresului trebuie luate în considerare în ceea ce privește condițiile de recoltare din ser, plasmă și salivă.³

Testul Elecsys Cortisol III utilizează un principiu de testare competitiv, folosind un anticorp monoclonal, care este direcționat în mod special către cortizol. Cortizolul endogen care a fost eliberat de proteinele de legare cu danazol intră în competiție cu derivatul de cortizol exogen din test, care a fost marcat cu un complex de ruteniu^{a)} pentru siturile 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: Prin incubarea probei (6 µl) cu un anticorp monoclonal biotinitat specific cortizolului, se formează imunocomplexe, a căror cantitate depinde de concentrația de analit din proba furnizată.
- A doua incubare: După adăugarea de microparticule învelite în streptavidină și a unui derivat de cortizol marcat cu un complex de ruteniu, spațiile încă libere ale anticorpilor biotinitați vor fi ocupate, cu formarea unui complex anticorp-hapten. 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 este etichetat ca CORT 3.

- M Microparticule învelite în streptavidină, 1 flacon, 12.4 ml:
Microparticule învelite în streptavidină 0.72 mg/ml; conservant.
- R1 Anti-cortizol-Ab~biotină, 1 flacon, 21.0 ml:
Anticorp anti-cortizol monoclonal biotinitat (șoarece) 18 ng/ml;
danazol 20 µg/ml; MES^{b)} soluție tampon 100 mmol/l, pH 6.0;
conservant.
- R2 Cortizol-peptidă~Ru(bpy)₃²⁺, 1 flacon, 21.0 ml:
Derivat de cortizol (sintetic), marcat cu complex de ruteniu, 5 ng/ml;
danazol 20 µg/ml; soluție tampon MES 100 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 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 probelor

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

Recoltați urina din 24 de ore în recipiente curate, fără conservanți și măsurați volumul (l/24 h).

Urina de 24 de ore se poate utiliza direct, nu necesită extracție.

Înainte de măsurare, transferați proba într-un recipient compatibil pentru utilizarea în analizor.

Centrifugați probele care conțin sedimente înainte de efectuarea testului.

Înainte de măsurare, omogenizați și centrifugați probele congelate.

Stabile timp de 24 ore la 20-25 °C, 4 zile la 2-8 °C, 3 luni la -20 °C (±5 °C). Congelați o singură dată.

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] 09290940190, CalSet Cortisol III Urine, pentru 4 x 1.0 ml
- [REF] 06687776190, PreciControl Cortisol Urine, pentru 4 x 1.0 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 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.

Calibrarea

Trasabilitate: Aplicația de urină a testului Elecsys Cortisol III a fost standardizată printr-o metodă bazată pe diluția izotopilor-cromatografie lichidă cuplată cu spectrometrie de masă (ID-LC-MS/MS). Metoda poate fi urmărită în materialul de referință standard certificat SRM 921a Cortisol al Institutului Național de Standarde și Tehnologie (NIST).

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 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, utilizați PreciControl Cortisol Urine.

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 nmol/l, μg/dl sau μg/l).

Factori de conversie:	nmol/l x 0.03625 = μg/dl
	nmol/l x 0.3625 = μg/l
	μg/dl x 27.586 = nmol/l
	μg/l x 2.7586 = nmol/l

Calculul manual pentru cortizolul liber urinar, excreția de cortizol din 24 de ore (concentrația de cortizol/24 de ore): Înmulțiți rezultatele analizorului cu volumul urinei din 24 de ore (l/24 h). Dacă rezultatul analizorului este indicat în μg/dl, înmulțiți din nou cu 10 pentru a obține un rezultat în μg/24 h.

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	≤ 1130 μmol/l sau ≤ 66 mg/dl
Hemoglobină	≤ 0.621 mmol/l sau ≤ 1000 mg/dl
Intralipid	≤ 2000 mg/dl
Biotină	≤ 14735 nmol/l sau ≤ 3600 ng/ml
Factori reumatoizi	≤ 1200 UI/ml
IgG	≤ 7.0 g/dl
IgA	≤ 1.6 g/dl
IgM	≤ 1.0 g/dl
Albumină serică umană	≤ 4.9 g/dl
Creatinină	≤ 5 mmol/l
Glucoză	≤ 5 mmol/l
NaCl	≤ 750 mmol/l
Uree	≤ 350 mmol/l

Criteriu: Pentru concentrații de 7.5-42 nmol/l, deviația este ≤ 4.2 nmol/l. Pentru concentrații > 42-500 nmol/l, deviația este ≤ 10%.

Substanțe farmaceutice

Testele in vitro au fost efectuate pe 12 substanțe farmaceutice de uz curent. Nu s-a constatat nicio interferență cu testul.

La concentrații corespunzătoare dozei terapeutice zilnice, medicamentele speciale prednisolon și hidrocortizon au determinat concentrații crescute de cortizol.

În cazul medicamentului special 6-metilprednisolon, nu au fost observate interferențe pentru concentrațiile ≤ 0.157 mg/dl.

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

Medicamente speciale

Medicament	Concentrație testată mg/dl
Amlodipină	0.008
Betametazonă	0.0345
Beclometazonă	0.000631
Budesonidă	0.00063
Canrenon	0.075
Dexametazonă	1.20
Fludrocortizon	0.120
Propionat de fluticazonă	0.0003
HCT (hidroclorotiazidă)	0.113
Lisinopril	0.025
Losartan potasic	0.092
Metformină	1.20
Metoprolol	0.150
Mometazonă	0.000045
Prednison	0.010
Spironolactonă	0.0555
Triamteren	0.059
Valsartan	1.17

Medicament	Concentrație testată mg/dl
Verapamil	0.160
Triamcinolon	0.003
Atorvastatină	0.075
Danazol	0.030
Diclofenac	2.40
Beta-sitosterol	1.00

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.

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.

Sarcina, anticoncepționalele și terapia cu estrogen duc la o creștere a concentrațiilor de cortizol.

În timpul testelor cu metirapon, nivelurile de 11-deoxicortizol sunt ridicate. Valorile fals ridicate de cortizol pot fi înregistrate din cauza reactivității încrucișate (consultați secțiunea „Specificitatea analitică”).

Pacienții care suferă de deficiență de 21-hidroxilază prezintă niveluri ridicate de 21-deoxicortizol și acest aspect poate duce la rezultate fals ridicate ale cortizolului.

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

7.50-500 nmol/l sau 0.272-18.1 μg/dl (definit prin limita de detecție și maximul curbei etalon). Valorile inferioare limitei de detecție sunt exprimate ca < 7.50 nmol/l (< 0.272 μg/dl). Valorile care depășesc intervalul de măsurare sunt exprimate ca > 500 nmol/l (> 18.1 μg/dl).

Limitele inferioare de măsurare

Limita de blanc, Limita de detecție și Limita de cuantificare

Limita de blanc = 4.00 nmol/l (0.145 μg/dl)

Limita de detecție = 7.50 nmol/l (0.272 μg/dl)

Limita de cuantificare = 10.0 nmol/l (0.363 μg/dl)

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 definită ca fiind cantitatea minimă de analit dintr-o probă care poate fi măsurată cu precizie cu o eroare totală permisă de ≤ 30%.

Valori așteptate

31.7-282 nmol/24 h (11.5-102 μg/24 h)

Aceste valori corespund centilelor 2.5 și 97.5 din cadrul rezultatelor de la un total de 202 subiecți aparent sănătoși care au fost studiați, cu vârsta de 18 ani sau mai mare. Criteriile de excludere au fost sarcina, lactația, utilizarea contraceptivelor orale, medicația cu cortizon/cortizol, fără infecții sau vaccinări recente (studiu Roche nr. RD002296, 2022).

Limitele de încredere inferioare și superioare corespunzătoare (95% CI^(c)) ale centilelor 2.5 și 97.5:

Percentila 2.5	95% CI al centilei 2.5	Percentila 97.5	95% CI al centilei 97.5	Unitate
31.7	≤ 22.4-35.5	282	225-435	nmol/24 h

Elecsys Cortisol III

Percentila 2.5	95% CI al percentilei 2.5	Percentila 97.5	95% CI al percentilei 97.5	Unitate
11.5	≤ 8.13-12.9	102	81.4-158	µg/24 h

c) CI = interval de încredere

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 reactivi Elecsys, urină umană de 24 h 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 nmol/l	Repetabilitate		Precizie intermediară	
		SD nmol/l	CV %	SD nmol/l	CV %
Urină umană 1	10.9	0.341	3.1	0.492	4.5
Urină umană 2	88.7	2.41	2.7	3.34	3.8
Urină umană 3	236	5.46	2.3	6.90	2.9
Urină umană 4	296	5.86	2.0	9.37	3.2
Urină umană 5	453	9.39	2.1	14.5	3.2
PreciControl Urine 1	204	4.04	2.0	5.00	2.5
PreciControl Urine 2	374	8.98	2.4	11.3	3.0

Analizoarele cobas e 402 și cobas e 801					
Probă	Medie µg/dl	Repetabilitate		Precizie intermediară	
		SD µg/dl	CV %	SD µg/dl	CV %
Urină umană 1	0.394	0.0124	3.1	0.0178	4.5
Urină umană 2	3.22	0.0873	2.7	0.121	3.8
Urină umană 3	8.56	0.198	2.3	0.250	2.9
Urină umană 4	10.7	0.212	2.0	0.340	3.2
Urină umană 5	16.4	0.340	2.1	0.525	3.2
PreciControl Urine 1	7.39	0.147	2.0	0.181	2.5
PreciControl Urine 2	13.6	0.325	2.4	0.408	3.0

Compararea metodelor

a) O comparație a aplicației de urină a testului Elecsys Cortisol III, [REF] 07682808190 (analizor **cobas e 801**; y) cu ID-LC/MS (x), utilizând numai probe de urină nativă de 24 h, a dus la următoarele corelații (nmol/l):
Numărul de probe măsurate: 187

Passing/Bablok⁶ Regresie liniară
 $y = 1.272x - 6.52$ $y = 1.351x - 8.01$
 $\tau = 0.888$ $r = 0.954$

Concentrațiile probelor au fost între 9.88 și 488 nmol/l sau 0.358 și 17.7 µg/dl (testul Elecsys Cortisol III).

Când se compară cu spectrometria de masă, se pot observa rezultate crescute în cazul probelor de urină nativă, din cauza prezenței reactivilor încrucișați potențiali (consultați secțiunea „Specificitatea analitică”).^{7,8}

b) O comparație a aplicației de urină a testului Elecsys Cortisol III, [REF] 07682808190 (analizor **cobas e 801**; y) cu ID-LC/MS (x), utilizând

numai probe de urină de 24 h, îmbogățite cu cortizol sintetic, a dus la următoarele corelații (nmol/l):

Numărul de probe măsurate: 139

Passing/Bablok⁶ Regresie liniară
 $y = 1.017x - 7.53$ $y = 1.030x - 8.71$
 $\tau = 0.958$ $r = 0.996$

Concentrațiile probelor au fost între 9.53 și 484 nmol/l sau 0.345 și 17.5 µg/dl (testul Elecsys Cortisol III).

c) O comparație a aplicației de urină a testului Elecsys Cortisol III, [REF] 07682808190 (analizor **cobas e 402**; y), cu aplicația de urină a testului Elecsys Cortisol III, [REF] 07682808190 (analizor **cobas e 801**; x), a dus la următoarele corelații (nmol/l):

Numărul de probe măsurate: 122

Passing/Bablok⁶ Regresie liniară
 $y = 0.997x - 0.800$ $y = 1.020x - 2.96$
 $\tau = 0.984$ $r = 0.999$

Concentrațiile probelor au fost între 9.90 și 475 nmol/l sau 0.359 și 17.2 µg/dl (analizorul **cobas e 801**).

d) O comparație a aplicației de urină a testului Elecsys Cortisol III, [REF] 07682808190 (analizor **cobas e 801**; y) cu o metodă disponibilă pe piață (x), utilizând probe de urină nativă de 24 h, a dus la următoarele corelații (nmol/l):

Numărul de probe măsurate: 126

Passing/Bablok⁶ Regresie liniară
 $y = 1.049x - 21.9$ $y = 1.091x - 27.4$
 $\tau = 0.934$ $r = 0.991$

Concentrațiile probelor au fost între 19.2 și 488 nmol/l sau 0.696 și 17.7 µg/dl (testul Elecsys Cortisol III).

Specificitatea analitică

În cazul aplicației de urină a testului Elecsys Cortisol III, au fost găsite următoarele reactivități încrucișate (în %) la concentrația respectivă de reactiv încrucișat, testată cu o concentrație de cortizol de aproximativ 17 nmol/l (0.6 µg/dl):

Reactiv încrucișat	Concentrație testată µg/dl	Reactivitate încrucișată %
11-deoxicorticosteron	100	0.174
11-deoxicortizol	50	24.3
17α-hidroxiprogesteron	1000	0.412
21-deoxicortizol	100	2.33
Corticosteron	750	0.368
Cortizon	500	1.49
Androstendion	100	n. d. ^{d)}
DHEAS	1000	n. d.
DHEA	1000	n. d.
Progesteron	1000	0.00930
Testosteron	1000	n. d.
Estradiol	1000	n. d.
Estriol	1000	n. d.
Estronă	1000	n. d.
Aldosteron	1000	n. d.
Pregnenolon	1000	n. d.
17α-hidroxipregnenolon	1000	0.0417
11β-hidroxiprogesteron	1000	0.0173

Reactiv încrucișat	Concentrație testată μg/dl	Reactivitate încrucișată %
Pregnantriol	1000	n. d.
6α-hidroxicortizol	100	n. d.
6β-hidroxicortizol	100	0.0698
Cortizol-21-glucuronidă	1000	0.0301
Alotetrahidrocortizol	10	11.3
Cortizol-21-sulfat	1000	n. d.
β-cortol	1000	n. d.
β-cortolon	1000	n. d.
Pregnanediol	1000	n. d.
Tetrahidrocortizol	10	n. d.

d) n. d. = nu poate fi detectat

Referințe

- Turpeinen U, Hämäläinen E. Determination of cortisol in serum, saliva and urine. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2013;27(6):795-801.
- Gatti R, Antonelli G, Prearo M, et al. Cortisol assays and diagnostic laboratory procedures in human biological fluids. *Clin Biochem* 2009;42(12):1205-1217.
- Nieman, LK, Biller BMK, Findling JW, et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(5):1526-1540.
- Carroll TB, Aron DC, Findling JW, et al. Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology, 10th edition. 2018;chapter 9:299-342.
- Tsigos C, Chrousos GP. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, neuroendocrine factors and stress. *Journal of Psychosomatic Research* 2002;53:865-871.
- 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.
- McCann SJ, Gillingwater S, Keevil BG. Measurement of urinary free cortisol using liquid chromatography-tandem mass spectrometry: comparison with the urine adapted ACS: 180 serum cortisol chemiluminescent immunoassay and development of a new reference range. *Ann Clin Biochem* 2005 Mar;42(Pt 2):112-118.
- Fong BMW, Tam S, Leung KSY. Improved liquid chromatography-tandem mass spectrometry method in clinical utility for the diagnosis of Cushing's syndrome. *Anal Bioanal Chem* 2010 Jan;396(2):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

GTIN

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

+800 5505 6606



REF			SYSTEM
07027168190*	07027168500	100	cobas e 402
07027168214*			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)
CPEPTID	10081

Scopul utilizării

Test imunologic pentru măsurarea cantitativă in vitro a peptidei C în serul, plasma și urina umană.

Testul este indicat ca adjuvant în diagnosticul și tratamentul pacienților cu o secreție anormală de insulină.

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

Prezentare generală

Peptida C este o polipeptidă cu un singur lanț de 31 de aminoacizi (AA 33-63) care leagă lanțul A de insulină cu lanțul B în molecula de proinsulină. Are o greutate moleculară de aprox. 3021 Da.^{1,2}

Clivajul proteolitic al proinsulinei precursorare are ca rezultat cele două molecule de insulină și peptidă C. Ambele se secretă în cantități echimolare și eliberate în circulație prin vena portă. Jumătate din insulină, dar aproape deloc din peptida C nu se extrage în ficat, peptida C are un timp de înjumătățire mai lung decât insulina (aproximativ 35 minute). O concentrație de 5 până la 10 ori mai mare de peptidă C rămâne în circulația periferică, iar aceste niveluri fluctuează mai puțin decât insulina. Peptida C este eliminată din circulație de către rinichi și degradată, cu o fracțiune excretată nemodificată în urină. Concentrația din urină este de aproximativ 10-20 de ori mai mare decât în ser.³

În trecut, peptida C era considerată inactivă din punct de vedere biologic. Cu toate acestea, studii recente au demonstrat că este capabilă de a exercita efecte moleculare și fiziologice care sugerează că peptida C este în realitate o peptidă bioactivă.⁴ Există dovezi că înlocuirea peptidei C, împreună cu administrarea de insulină, pot preveni dezvoltarea sau întârzierea progresia complicațiilor pe termen lung ale diabetului de tip 1.^{5,6,7,8,9,10}

Măsurările peptidei C, insulinei și glucozei sunt utilizate ca adjuvante în diagnosticul diferențial al hipoglicemiei (hipoglicemie artificială și hipoglicemie cauzată de hiperinsulinism), pentru a asigura o gestionare și o terapie corespunzătoare a pacienților. Pentru a cuantifica secreția endogenă de insulină, peptida C se măsoară bazal, à jeun și după teste de stimulare și supresie.³ Din cauza prevalenței mari a anticorpilor anti-insulină endogeni, concentrațiile de peptidă C reflectă secreția de insulină pancreatică endogenă cu mai mare precizie în cazul diabeticii tratați cu insulină decât nivelurile de insulină în sine.^{2,11} Astfel, este posibil ca măsurările peptidei C să fie un adjuvant în evaluarea unei funcții reziduale ale celulei β, în stadiile timpurii ale diabetului zaharat de tip 1 și în diagnosticul diferențial al diabetului autoimun latent la adulți (LADA) și al diabetului de tip 2.^{2,11,12,13,14}

Măsurările peptidei C sunt utilizate de asemenea pentru a evalua reușita transplantului de țesut insular și pentru monitorizarea după pancreatectomie.^{2,13,15,16}

Peptida C urinară este măsurată atunci când se dorește o evaluare continuă a funcției celulei β, pentru a determina raportul creatininei urinare peptidă C (UCPCR), la pacienții cu control glicemic instabil, la diabetul zaharat insulino-dependent sau când prelevarea frecventă de sânge nu este practică (de exemplu, la copii).^{2,3,17}

Deși testarea pentru peptida C nu este necesară pentru monitorizarea de rutină a diabetului, este totuși un instrument de valoare pentru deciziile de tratament individual care sunt esențiale pentru controlul metabolic optim pe termen lung.^{3,18}

Nivelurile ridicate de peptidă C pot proveni și din insuficiența renală și obezitate.^{3,18}

Metoda de măsurare

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

- Prima incubare: 12 μl din probă, un anticorp monoclonal specific peptidei C biotinitat și un anticorp monoclonal specific peptidei C 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) Tris(2,2'-bipiridil)ruteniu(II) (Ru(bpy)₃²⁺)

Reactivi – soluții de lucru

cobas e pack este etichetat ca CPEPTID.

- M Microparticule învelite în streptavidină, 1 flacon, 5,8 ml:
Microparticule învelite în streptavidină 0.72 mg/ml; conservant.
- R1 Anti-C-peptide-Ab~biotină, 1 flacon, 9,9 ml:
Anticorp monoclonal biotinitat anti-peptida C (șoarece) 1 mg/l; soluție tampon fosfat 50 mmol/l, pH 6.0; conservant.
- R2 Anti-C-peptide-Ab~Ru(bpy)₃²⁺, 1 flacon, 9,9 ml:
Anticorp monoclonal anti-peptida C (șoarece) marcat cu complex de ruteniu 0.4 mg/l; soluție tampon fosfat 50 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:

Avvertisment: 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):



Avvertisment

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 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.

Principiu: Panta 0.9-1.1 + coeficient de corelație ≥ 0.95.

Urina pe 24 de ore (trebuie prediluată 1:10 cu Diluent MultiAssay înainte de măsurare).

Stabilitatea urinei din 24 de ore (după recoltare), a probelor de ser și plasmă: 4 ore la 15-25 °C, 24 ore la 2-8 °C, 30 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.

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 03184919190, C-Peptide CalSet, pentru 4 x 1.0 ml
- REF 05341787190, PreciControl Multimarker, pentru 6 x 2.0 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 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 Referinței Internaționale OMS reactiv pentru peptida C din insulină umană pentru teste imunologice, IRR, cod 84/510, stabilită în 1986, a Institutului Național pentru Standarde Biologice și Control (NIBSC).¹⁹

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 Multimarker.

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 nmol/l, ng/ml sau pmol/l (selectabile).

Factori de conversie:

$$\text{ng/ml } (\mu\text{g/l}) \times 0.33333 = \text{nmol/l}$$

$$\text{ng/ml} \times 333.33 = \text{pmol/l}$$

$$\text{nmol/l} \times 3.0 = \text{ng/ml}$$

$$\text{pmol/l} \times 0.003 = \text{ng/ml}$$

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	≤ 855 μmol/l sau ≤ 50 mg/dl
Hemoglobină	≤ 0.186 mmol/l sau ≤ 300 mg/dl
Intralipid	≤ 2000 mg/dl
Biotină	≤ 246 nmol/l sau ≤ 60 ng/ml
Factori reumatoizi	≤ 1200 UI/ml

Principiu: Pentru concentrații ≤ 0.5 ng/ml, deviația este ≤ 0.2 ng/ml din valoarea inițială. Pentru concentrații > 0.5 ng/ml, deviația este ≤ 10 % din valoarea inițială.

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 efectul hook la valori mari pentru concentrații ale peptidei C de până la 60.0 nmol/l (180 ng/ml).

Substanțe farmaceutice

Testele in vitro au fost efectuate pe 16 produse farmaceutice de uz curent pentru ser și pe 12 produse farmaceutice de uz curent pentru urină. 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.

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

Ser și plasmă: 0.007-13.3 nmol/l sau 0.02-40 ng/ml (definit prin limita de detecție și maximul curbei etalon). Valorile inferioare limitei de detecție sunt exprimate ca < 0.007 nmol/l (< 0.02 ng/ml). Valorile care depășesc intervalul de măsurare sunt exprimate ca > 13.3 nmol/l (> 40 ng/ml) (sau până la 133 nmol/l sau 400 ng/ml pentru probele diluate de 10 ori).

Urină: 0.067-133 nmol/l sau 0.2-400 ng/ml (definită de 10 x Limita de detecție pentru ser/plasmă și 10 x maximul curbei etalon pentru ser/plasmă, luând astfel în considerare prediluția de 1:10 a probelor de urină cu Diluent MultiAssay). Valorile inferioare limitei de detecție sunt exprimate ca < 0.067 nmol/l (< 0.2 ng/ml). Valorile care depășesc intervalul de măsurare sunt exprimate ca > 133 nmol/l (> 400 ng/ml) sau retestate într-o diluție mai mare a probei.

Limitele inferioare de măsurare

Limita de blanc, Limita de detecție și Limita de cuantificare

Ser și plasmă:

Limita de blanc = 0.003 nmol/l (0.01 ng/ml)

Limita de detecție = 0.007 nmol/l (0.02 ng/ml)

Limita de cuantificare = 0.050 nmol/l (0.15 ng/ml)

Urină:

Consultați valorile pentru ser/plasmă, luând în considerare pre-diluția obligatorie de 1:10 a probelor de urină.

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 (valoarea 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

Ser și plasmă: Deși necesitatea diluției este improbabilă datorită intervalului de măsurare mare, probele cu concentrații ale peptidei C deasupra intervalului de măsurare pot fi diluate cu Diluent MultiAssay. Diluția recomandată este 1:10 (fie automat de către analizoare, fie manual). Concentrația probei diluate trebuie să fie ≥ 1.3 nmol/l (≥ 4 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.

Urină: Toate probele de urină trebuie prediluate 1:10 cu Diluent MultiAssay înainte de măsurare (fie automat de către analizoare, fie manual).

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

Probele de urină cu concentrații de peptidă C peste intervalul de măsurare pot fi retestate folosind o diluție de 1:20 sau mai mare cu ajutorul Diluent MultiAssay (fie automat de către analizoare, fie manual). Concentrația probei diluate trebuie să fie ≥ 1.3 nmol/l (≥ 4 ng/ml).

După diluția manuală, înmulțiți rezultatul cu factorul de diluție.

Valori așteptate

Studiile pe testul Elecsys C-Peptide au fost efectuate utilizând probe de ser de la subiecți aparent sănătoși, femei și bărbați, à jeun și probe de urină din 24 h de la indivizi aparent sănătoși.

Au fost obținute următoarele rezultate:

	N	Mediană	Percentila 5-95	Unitate
Peptida C în ser/plasmă	96	1.96	1.1-4.4	ng/ml
		0.65	0.37-1.47	nmol/l
Peptida C în urină 24 h	79	54.8	17.2-181	μg/24 h
		18.3	5.74-60.3	nmol/24 h

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

Ser și plasmă:

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 nmol/l	Repetabilitate		Precizie inter-mediară	
		SD nmol/l	CV %	SD nmol/l	CV %
Ser uman 1	0.041	0.001	2.9	0.001	3.5
Ser uman 2	0.337	0.003	0.9	0.008	2.3
Ser uman 3	1.34	0.028	2.1	0.044	3.3
Ser uman 4	6.37	0.128	2.0	0.211	3.3
Ser uman 5	12.1	0.343	2.8	0.440	3.6
PC ^{b)} Multimarker 1	0.670	0.009	1.3	0.017	2.6
PC Multimarker 2	3.40	0.062	1.8	0.109	3.2

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	0.124	0.004	2.9	0.004	3.5
Ser uman 2	1.01	0.009	0.9	0.023	2.3
Ser uman 3	4.01	0.084	2.1	0.133	3.3
Ser uman 4	19.1	0.385	2.0	0.632	3.3
Ser uman 5	36.4	1.03	2.8	1.32	3.6
PC Multimarker 1	2.01	0.027	1.3	0.052	2.6
PC Multimarker 2	10.2	0.186	1.8	0.327	3.2

Urină:

Precizia a fost calculată folosind reactivi Elecsys și probe de urină umană 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 nmol/l	Repetabilitate		Precizie inter- mediară	
		SD nmol/l	CV %	SD nmol/l	CV %
Urină 1	0.357	0.020	5.5	0.022	6.2
Urină 2	3.37	0.128	3.8	0.160	4.8
Urină 3	12.8	0.231	1.8	0.277	2.2
Urină 4	63.7	0.917	1.4	2.46	3.9
Urină 5	130	2.55	2.0	3.14	2.4

Analizoarele cobas e 402 și cobas e 801					
Probă	Medie ng/ml	Repetabilitate		Precizie inter- mediară	
		SD ng/ml	CV %	SD ng/ml	CV %
Urină 1	1.07	0.059	5.5	0.067	6.2
Urină 2	10.1	0.384	3.8	0.480	4.8
Urină 3	38.5	0.692	1.8	0.831	2.2
Urină 4	191	2.75	1.4	7.38	3.9
Urină 5	391	7.64	2.0	9.43	2.4

Compararea metodelor

a) O comparație a testului Elecsys C-Peptide, [REF] 07027168190 (analizor **cobas e 801**; y) cu testul Elecsys C-Peptide, [REF] 03184897190 (analizor **cobas e 601**; x) a dus la următoarele corelații (ng/ml):

Numărul de probe serice măsurate: 169

Passing/Bablok²⁰

Regresie liniară

$$y = 1.00x - 0.002$$

$$y = 1.00x + 0.014$$

$$r = 0.994$$

$$r = 1.00$$

Concentrațiile probelor au fost între 0.091 și 39.0 ng/ml.

b) O comparație a testului Elecsys C-Peptide, [REF] 07027168190 (analizor **cobas e 402**; y) cu testul Elecsys C-Peptide, [REF] 07027168190 (analizor **cobas e 801**; x) a dus la următoarele corelații (ng/ml):

Numărul de probe măsurate: 147

Passing/Bablok²⁰

Regresie liniară

$$y = 0.971x - 0.004$$

$$y = 0.968x + 0.035$$

$$r = 0.995$$

$$r = 1.00$$

Concentrațiile probelor au fost între 0.036 și 38.2 ng/ml.

Specificitatea analitică

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

Substanță	Concentrație testată μg/ml	Reactivitate încrucișată %
Proinsulină, umană ^{c)}	0.10	28.6
Insulină, umană ^{d)}	8.66	n. d. ^{e)}
Insulină, porcină ^{d)}	7.50	n. d.
Insulină, bovină ^{g)}	7.69	n. d.
Somatomedină ^{h)} (Factor de creștere insulin-like 1 - IGF-I)	1.0	n. d.
Hormon de creștere uman ⁱ⁾	10.0	n. d.
Glucagon ^{j)}	10.0	n. d.

c) Preparare OMS 09/296

d) Preparare OMS 66/304

e) n. d. = nu poate fi detectat

f) Preparare OMS 83/515

g) Preparare OMS 83/511

h) cod NIBSC 02/254

i) Cod NIBSC 98/574

j) cod NIBSC 69/194

Testul Elecsys C-Peptide utilizează doi anticorpi monoclonali direcționați specific împotriva peptidei C umane. Anticorpii prezintă reactivitate încrucișată cu lanțul C al proinsulinei umane și probabil cu proinsulinele parțial procesate (produși de separare). Concentrațiile la jeun de proinsulină și de produși de separare la subiecții sănătoși sunt de 100 de ori mai scăzute decât concentrațiile de peptidă C și astfel reactivitatea încrucișată nu prezintă nicio semnificație clinică. La pacienții cu insulinom, concentrațiile de proinsulină sunt raportate ca fiind de până la 60 de ori mai mari decât cele de la subiecții sănătoși la jeun.^{21,22}


Referințe

- Clark PM. Assays for insulin, proinsulin(s) and C-peptide. Ann Clin Biochem 1999;36(5):541-564.
- Sacks DB. Chapter 24: Carbohydrates. In: Burtis CA, Ashwood ER (eds). Tietz Textbook of Clinical Chemistry, WB Saunders, Philadelphia, 3rd edition;1999:750-808.
- Jones AG, Hattersley AT. The clinical utility of C-peptide measurement in the care of patients with diabetes. Diabetic Medicine 2013;30:803-817.
- Yosten GLC, Grant KR. The Physiology of Proinsulin C-Peptide: Unanswered Questions and a Proposed Model. Physiology 2015;30(4):327-332.
- Johansson J, Ekberg K, Shafqat J, et al. Molecular effects of proinsulin C-peptide. Biochem Biophys Res Commun 2002;295:1035-1040.
- Kobayashi T, Maruyama T, Shimada A, et al. Insulin Intervention to Preserve β Cells in Slowly Progressive Insulin-Dependent (Type 1) Diabetes Mellitus. Ann N Y Acad Sci 2002;958(4):117-130.
- Forst T, Rave K, Pfuetzner A, et al. Effect of C-Peptide on Glucose Metabolism in Patients With Type 1 Diabetes. Diabetes Care 2002;25(6):1096-1097.
- Shapiro AMJ. Islet Transplants and Impact on Secondary Diabetic Complications: Does C-Peptide Protect the Kidney? J Am Nephrol 2003;14:2214-2216.
- Sima AAF. C-peptide and diabetic neuropathy. Expert Opin Investig Drugs 2003;12(9)1471-1488.
- Wahren J, Jörnvall H. C-peptide makes a comeback. Diabetes Metab Res Rev 2003;19:345-347.

Elecsys C-Peptide

- 11 Törn C. C-peptide and Autoimmune Markers in Diabetes. Clin Lab 2003;49:1-10.
- 12 Pourmotabbed G, Kitabchi AE. Hypoglycemia. Obst Gynecol Clin North Am 2001;28(2):383-400.
- 13 Batstra MR, Aanstoot H-J, Herbrink P. Prediction and Diagnosis of Type 1 Diabetes Using β -cell Autoantibodies. Clin Lab 2001;47:497-507.
- 14 Meier CH, Ladewig A, Keller U, et al. Clinical Value of the C-Peptide Measurement. Schweiz Rundsch Med Prax 1997;86(34):1289-1295.
- 15 Gottsäter A, Landin-Olsson M, Fernlund P, et al. β -Cell Function in Relation to Islet Cell Antibodies During the First 3 Yr After Clinical Diagnosis of Diabetes in Type II Diabetic Patients. Diabetes Care 1993;16(6):902-910.
- 16 VanBuecken DE, Greenbaum CJ. Residual C-peptide in type 1 diabetes: what do we really know? Pediatric Diabetes 2014;15(2):84-90.
- 17 Cha T, Tahara Y, Ikegami H, et al. Urinary C-peptide as an index of unstable glycemic control in insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM). Diabetes Res Clin Pract 1991;13:181-188.
- 18 Sacks DB, Bruns DE, Goldstein DE, et al. Guidelines and Recommendations for Laboratory Analysis in the Diagnosis and Management of Diabetes Mellitus. Clin Chem 2002;48(3):436-472.
- 19 Bristow AF, Gaines-Das RE. WHO international reference reagents for human proinsulin and human insulin C-peptide. J Biol Stand 1988;16:179-186.
- 20 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.
- 21 Houssa P, Dinesen B, Deberg M, et al. First direct assay for intact human proinsulin. Clin Chem 1998;44(7):1514-1519.
- 22 Zilkens TM, Eberle AM, Schmidt-Gayk H. Immunoluminometric assay (ILMA) for intact human proinsulin and its conversion intermediates. Clin Chem Acta 1996;247:23-37.

 0123

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








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 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

REF			SYSTEM
09005811190*			cobas e 402
09005811214*	09005811500	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)
FT3 3	10220

Scopul utilizării

Test imunologic pentru măsurarea cantitativă in vitro a triiodotironinei libere 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 de triiodotironină liberă (FT3), efectuate cu acest test, în serul și plasma umane, sunt utilizate ca adjuvant în diagnosticarea tulburărilor tiroidiene.

Hormonii tiroidieni triiodotironină (T3) și tiroxină (T4) sunt secretați în fluxul sanguin de glanda tiroidă și joacă un rol vital în reglarea ratei metabolice a organismului, influențând sistemul cardiovascular, creșterea și metabolismul osos și sunt importanți pentru dezvoltarea normală a funcțiilor gonadale și a sistemului nervos.¹

T3 circula în fluxul sanguin sub formă de amestec de echilibru de hormon liber și hormon seric legat. FT3 este forma nelegată și activă din punct de vedere biologic, care reprezintă numai 0.3% din T3 total. Restul de T3 este inactiv și legat de proteinele serice, precum globulina de legare a tiroxinei (TBG), prealbumina de legare a tiroxinei sau transtiretina (TTR) și albumina.²

Determinarea FT3 prezintă avantajul de a nu depinde de modificările în concentrațiile și proprietățile de legare ale proteinelor de legare; astfel, nu este necesară determinarea suplimentară a unui parametru de legare (T-uptake, TBG). FT3 este un instrument util în procedurile de rutină de diagnostic clinic pentru evaluarea funcției tiroidiene.³ Măsurătorile FT3 ajută la diagnosticarea diferențială a tulburărilor tiroidiene, de exemplu, la definirea gradului de hipertiroidism, la diferențierea hipertiroidismului clinic manifest (niveluri scăzute de TSH în ser și concentrații ridicate de hormoni tiroidieni) de hipertiroidismul subclinic (niveluri scăzute de TSH și concentrații normale de hormoni tiroidieni) sau la identificarea pacienților cu tireotoxicoză T3 (niveluri scăzute de TSH, niveluri ridicate de T3, niveluri normale de T4).^{2,4,5,6}

Sunt disponibile numeroase metode de estimare a nivelurilor de hormoni tiroidieni liberi.^{2,3} În testul Elecsys FT3 III, un anticorp anti-T3 specific etichetat cu un complex de ruteniu^{a)} este utilizat pentru a determina concentrația FT3.

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: 9 μl din probă și un anticorp specific anti-T3, marcat cu un complex de ruteniu.
- A doua incubare: După adăugarea de T3 biotinitat și de microparticule învelite în streptavidină, spațiile de legare încă libere ale anticorpului marcat vor fi ocupate, cu formarea unui complex anticorp-hapten. Întregul complex se leagă apoi 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 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 FT3 3.

- M Microparticule învelite în streptavidină, 1 flacon, 13.2 ml: Microparticule învelite în streptavidină 0.72 mg/ml; conservant.
- R1 Anti-T3-Ab-Ru(bpy)₃²⁺, 1 flacon, 19.7 ml: Anticorp monoclonal anti-T3 (ovine) marcat cu complex de ruteniu 18 ng/ml; soluție tampon fosfat 100 mmol/l, pH 7.0; conservant.
- R2 T3-biotină, 1 flacon, 19.7 ml: T3 biotinitat 2.4 ng/ml; 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.

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 analizare	16 săptămâni

Recoltarea și pregătirea probelor

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

Colectarea serului nediluat 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 ± 0.8 pmol/l + coeficient de corelație ≥ 0.95 .

Stabil timp de 5 zile la 20-25 °C, 7 zile la 2-8 °C, 30 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.

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 09077871190, FT3 III CalSet, 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

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 cu testul FT3 (REF 03051986190). Testul FT3 (REF 03051986190) poate fi urmărit cu testul FT3 (REF 11731386122), care a fost standardizat cu ajutorul dializei de echilibru.^{7,8}

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 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 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 analiză a fiecărei probe (în pmol/l, pg/ml sau ng/dl).

Factori de conversie: $\text{pmol/l} \times 0.651 = \text{pg/ml}$
 $\text{pg/ml} \times 1.536 = \text{pmol/l}$
 $\text{pg/ml} \times 0.1 = \text{ng/dl}$

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	$\leq 1128 \mu\text{mol/l}$ sau $\leq 66 \text{ mg/dl}$
Hemoglobină	$\leq 0.621 \text{ mmol/l}$ sau $\leq 1000 \text{ mg/dl}$
Intralipid	$\leq 2000 \text{ mg/dl}$
Biotină	$\leq 4912 \text{ nmol/l}$ sau $\leq 1200 \text{ ng/ml}$
Factori reumatoizi	$\leq 1200 \text{ UI/ml}$
IgG	$\leq 7 \text{ g/dl}$
IgA	$\leq 1.6 \text{ g/dl}$
IgM	$\leq 1 \text{ g/dl}$

Criteriu: Recuperare ± 0.4 pmol/l din valoarea inițială ≤ 4 pmol/l și în intervalul $\pm 10\%$ din valoarea inițială > 4 pmol/l.

Orice influență care ar putea afecta comportamentul de legare al proteinelor de legare poate afecta rezultatul testelor FT3 (de ex., medicamentele, NTI (afecțiunile netiroidiene) sau pacienții care suferă de FDH (hipertiroxinemie disalbuminemică familială)).^{9,10}

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 pentru tiroidă. Nu s-a constatat nicio interferență cu testul.

Medicamente speciale pentru tiroidă

Medicament	Concentrație testată μg/ml
Iodură	0.200
Carbimazol	30
Tiamazol	80
Propiltiouracil	60
Perclorat	2000
Propranolol	240
Amiodaronă	200
Prednisolon	100
Hidrocortizon	200
Flucortolon	100
Octreotidă	0.300

În cadrul studiilor in vitro, medicamentele furosemid, liotironină și levotiroxină au cauzat rezultate crescute ale FT3 la nivel de dozaj terapeutic zilnic.

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

0.6-50 pmol/l (definit prin limita de detecție și maximul curbei etalon). Valorile inferioare limitei de detecție sunt exprimate ca < 0.6 pmol/l. Valorile care depășesc intervalul de măsurare sunt exprimate ca > 50 pmol/l.

Limitele inferioare de măsurare

Limita de blank, Limita de detecție și Limita de cuantificare

Limita de blank = 0.4 pmol/l

Limita de detecție = 0.6 pmol/l

Limita de cuantificare = 1.5 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

Probele pentru determinările de FT3 nu pot fi diluate, deoarece T3 din sânge este prezentă sub forme libere și legate la proteine care se află în echilibru. Schimbarea concentrației proteinelor de legare modifică acest echilibru.

Valori așteptate

Eutiroida: 3.1-6.8 pmol/l (2.0-4.4 pg/ml)

Aceste valori corespund centilelor 2.5 și 97.5 din cadrul rezultatelor de la un total de 5366 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 criteriile 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 pmol/l	Repetabilitate		Precizie intermediară	
		SD pmol/l	CV %	SD pmol/l	CV %
Ser uman 1	1.62	0.0854	5.3	0.0862	5.3
Ser uman 2	3.59	0.0956	2.7	0.102	2.8
Ser uman 3	7.22	0.140	1.9	0.140	1.9
Ser uman 4	25.6	0.321	1.3	0.335	1.3
Ser uman 5	48.0	0.450	0.9	0.492	1.0
PreciControl U ^{b)} 1	5.43	0.102	1.9	0.110	2.0
PreciControl U2	22.9	0.339	1.5	0.351	1.5

b) U = Universal

Compararea metodelor

a) O comparație a testului Elecsys FT3 III, [REF] 09005811190 (analizor **cobas e 402**; y) cu testul Elecsys FT3 III, [REF] 07027362190 (analizor **cobas e 801**; x) a dus la următoarele corelații (pmol/l):

Numărul de probe măsurate: 175

Passing/Bablok¹¹

$y = 1.04x - 0.061$

$r = 0.981$

Regresie liniară

$y = 1.02x + 0.146$

$r = 0.998$

Concentrațiile probelor au fost între 1.48 și 49.5 pmol/l.

b) O comparație a testului Elecsys FT3 III, [REF] 09005811190 (analizor **cobas e 402**; y) cu testul Elecsys FT3 III, [REF] 09005811190 (analizor **cobas e 801**; x) a dus la următoarele corelații (pmol/l):

Numărul de probe măsurate: 172

Passing/Bablok¹¹

$y = 0.986x - 0.195$

$r = 0.964$

Regresie liniară

$y = 0.994x - 0.418$

$r = 0.997$

Concentrațiile probelor au fost între 1.31 și 49.9 pmol/l.

Specificitatea analitică

Au fost găsite următoarele reactivități încrucișate, testate cu concentrații FT3 de aproximativ 3.30 pmol/l (2.15 pg/ml) și 13.1 pmol/l (8.53 pg/ml):

Reactivi încrucișați	Concentrație testată pg/ml	Reactivitate încrucișată %
L-T4	300000	0.008
D-T4	625000	0.005
rT3	10000000	0.000
3-iodo-L-tirozină	100000000	0.000
3,5-diiodo-L-tirozină	100000000	0.000
3,3',5-acid triiodotiroacetic	6250	0.282
3,3',5,5'-acid tetraiodotiroacetic	1000000	0.000

Referințe

- Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, et al. Williams Textbook of Endocrinology. Saunders Elsevier, Philadelphia, 12th edition, 2011, chapter 10, p. 301-311.
- 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.
- Brent GA. Thyroid Function Testing. Springer, Berlin, 1st edition, 2010, chapter 5, p. 86-88.
- Kahaly GJ, Bartalena L, Hegedüs L, et al. 2018 European Thyroid Association Guideline for the Management of Graves' Hyperthyroidism. Eur Thyroid J 2018 Aug;7(4):167-186. doi: 10.1159/000490384.
- Bartalena L, Bogazzi F, Chiovato L, et al. 2018 European Thyroid Association (ETA) Guidelines for the Management of Amiodarone-Associated Thyroid Dysfunction. Eur Thyroid J 2018 Mar;7(2):55-66. doi: 10.1159/000486957.
- 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.
- Ekins RP. Measurement of free hormones in blood. Endocr Rev 1990;11(1):5-46.
- Ekins RP, Ellis SM. The radioimmunoassay of free thyroid hormones in serum. In Robbins J, Braverman LE (eds). Thyroid research, Proceedings of the Seventh International Thyroid Conference, Boston. Amsterdam, Excerpta Medica 1975:597.
- Wada N, Chiba H, Shimizu C, et al. A novel missense mutation in codon 218 of the albumin gene in a distinct phenotype of familial dysalbuminemic hyperthyroxinemia in a Japanese kindred. J Clin Endocrinol Metab 1997;82(10):3246-3250.
- Arevalo G. Prevalence of familial dysalbuminemic hyperthyroxinemia in serum samples received for thyroid testing. Clin Chem 1991;37(8):1430-1431.
- 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):

	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
09043284190	09043284500	300	cobas e 402 cobas e 801

Română

Informații despre sistem

Denumire scurtă	ACN (număr de cod aplicație)
FT4 4	10195

Scopul utilizării

Test imunologic pentru măsurarea cantitativă *in vitro* a tiroxinei libere în serul și plasma umană.

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

Prezentare generală

Măsurătorile tiroxinei libere (fT4), efectuate cu acest test, în serul și plasma umane, sunt utilizate ca adjuvant la diagnosticarea tulburărilor tiroidiene.

Tiroxina (T4) este principalul hormon tiroidian secretat în fluxul sanguin de glanda tiroidă. Împreună cu triiodotironina (T3), joacă un rol vital în reglarea ratei metabolice a organismului, influențează sistemul cardiovascular, creșterea și metabolismul osos și este importantă pentru dezvoltarea normală a funcțiilor gonadale și a sistemului nervos.¹

T4 circulează în fluxul sanguin sub formă de amestec de echilibru de hormon liber și hormon legat de proteine serice. FT4 este forma nelegată și activă din punct de vedere biologic, care reprezintă numai 0.03% din T4 total. Restul de T4 este inactiv și legat de proteinele serice precum globulina care leagă tiroxina (TBG), prealbumina de legare a tiroxinei sau transtiretina (TTR) și albumina.²

Determinarea fT4 prezintă avantajul de a nu depinde de modificările în concentrațiile și proprietățile de legare ale acestor proteine de legare; astfel, nu este necesară determinarea suplimentară a unui parametru de legare (T-uptake, TBG). FT4 este un instrument util în procedurile de rutină de diagnostic clinic pentru evaluarea funcției tiroidiene. Trebuie măsurată împreună cu TSH dacă se suspectează tulburări tiroidiene și, de asemenea, este adecvată pentru monitorizarea tratamentului hipotiroidismului secundar (din cauza bolilor la nivelul hipotalamusului și al glandelor pituitare)^{1,2,3,4,5,6}

Sunt disponibile numeroase metode de estimare a nivelurilor de hormoni tiroidieni liberi.^{2,3} În cadrul testului Elecsys FT4 IV, determinarea tiroxinei libere se realizează cu ajutorul unui anticorp specific anti-T4, marcat cu un complex de ruteniu^{a)}.

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

Principiul testului

Principiul competiției. Durata totală a testului: 18 minute.

- prima incubare: 9 μl din probă și un anticorp specific anti-T4, marcat cu un complex de ruteniu.
- a doua incubare: După adăugarea de T4 biotilnat și de microparticule învelite în streptavidină, spațiile de legare încă libere ale anticorpului marcat vor fi ocupate, cu formarea unui complex anticorp-hapten. 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 chemiluminiscentă 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 FT4 4.

- M Microparticule învelite în streptavidină, 1 flacon, 13.2 ml:
Microparticule învelite în streptavidină 0.72 mg/ml; conservant.

- R1 Anticorp anti-T4~Ru(bpy)₃²⁺, 1 flacon, 19.7 ml:
Anticorp monoclonal anti-T4 (iepure) marcat cu complex de ruteniu 75 ng/ml; soluție tampon fosfat 100 mmol/l, pH 7.0; conservant.
- R2 T4~biotină, 1 flacon, 19.7 ml:
T4 biotilnat 2.5 ng/ml; 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.

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.

Elecsys FT4 IV

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 + segment între $\leq \pm 0.6$ pmol/l + coeficient de corelație ≥ 0.95 .

Stabil timp de 5 zile la 20-25 °C, 7 zile la 2-8 °C, 30 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.

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 09043292190, CalSet FT4 IV, 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 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 metodei Elecsys FT4 III. Testul Elecsys FT4 III este trasabil până la Testul Elecsys FT4 II, care la rândul său este trasabil până la testul Enzymun-Test FT4, care a fost standardizat folosind dializa de echilibru.^{7,8}

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 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 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 analit a fiecărei probe fie în pmol/l, ng/dl sau ng/l.

Factori de conversie: $\text{pmol/l} \times 0.077688 = \text{ng/dl}$
 $\text{ng/dl} \times 12.872 = \text{pmol/l}$
 $\text{pmol/l} \times 0.77688 = \text{ng/l}$

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	$\leq 701 \mu\text{mol/l}$ sau $\leq 41 \text{ mg/dl}$
Hemoglobină	$\leq 0.621 \text{ mmol/l}$ sau $\leq 1000 \text{ mg/dl}$
Intralipid	$\leq 2000 \text{ mg/dl}$
Biotină	$\leq 4912 \text{ nmol/l}$ sau $\leq 1200 \text{ ng/ml}$
Factori reumatoizi	$\leq 1200 \text{ UI/ml}$
IgG	$\leq 7 \text{ g/dl}$
IgA	$\leq 1.6 \text{ g/dl}$
IgM	$\leq 1 \text{ g/dl}$

Criteriu: Recuperare $\leq \pm 0.6$ pmol/l din valoarea inițială ≤ 6 pmol/l și în intervalul $\pm 10\%$ din valoarea inițială > 6 pmol/l.

Orice influență care ar putea afecta comportamentul de legare al proteinelor de legare poate afecta rezultatul testelor FT4 (de ex., medicamentele, NTI (afecțiunile non-tiroidiene) sau pacienții care suferă de FDH (hipertiroxinemie disalbuminemică familială)).^{9,10}

Testul nu poate fi utilizat în cazul pacienților tratați cu agenți de reducere a lipidelor care conțin D-T4. În cazul în care funcția tiroidiană trebuie verificată la astfel de pacienți, mai întâi trebuie întrerupt tratamentul timp de 4-6 săptămâni, pentru a permite stării fiziologice să se restabilească.¹¹

Autoanticorpii hormonilor tiroidieni pot interfera cu testul.¹²

Substanțe farmaceutice

Testele *in vitro* au fost efectuate pe 14 substanțe farmaceutice de uz curent. Nu s-a constatat nicio interferență cu testul. Pentru fenilbutazonă, itraconazol și ibuprofen farmaceutice obișnuite, nu au fost observate interferențe pentru concentrațiile ≤ 80 μg/ml, ≤ 15 μg/ml și respectiv ≤ 109 μg/ml.

Au mai fost testate următoarele medicamente speciale pentru tiroidă. Nu s-a constatat nicio interferență cu testul pentru concentrațiile declarate. Medicamentele furosemidă, carbamazepină, fenitoină și levotiroxină sodică (L-T4, levotiroxină sintetică¹³) au determinat o recuperare crescută a fT4 la concentrația terapeutică zilnică.

Medicamente speciale pentru tiroidă

Medicament	Concentrație testată μg/ml
Iodură	0.2
Carbimazol	18
Tiamazol	80
Propiltiouracil	300
Perclorat	600
Propranolol	120
Amiodaronă	200
Prednisolon	100
Hidrocortizon	200
Octreotidă	0.3
Furosemidă	3.5
Liotironină	0.02
Iodură de potasiu (SSKI)	150
Litiu	540
Fenitoină	13.5
Carbamazepină	9

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.

În cazuri rare poate apărea interferența datorată titrurilor extrem de mari de anticorpi, anticorpi 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

0.5-100 pmol/l (definit prin limita de detecție și maximul curbei etalon). Valorile inferioare limitei de detecție sunt exprimate ca < 0.5 pmol/l. Valorile care depășesc intervalul de măsurare sunt exprimate ca > 100 pmol/l.

Limitele inferioare de măsurare

Limita de blank, Limita de detecție și Limita de cuantificare

Limita de blank = 0.3 pmol/l

Limita de detecție = 0.5 pmol/l

Limita de cuantificare = 1.3 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 ≥ 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 ≤ 20 %.

Diluție

Probele pentru determinările de fT4 nu pot fi diluate, deoarece T4 din sânge este prezentă sub forme libere și legate la proteine care se află în echilibru. Schimbarea concentrației proteinelor de legare modifică acest echilibru.

Valori așteptate

11.9-21.6 pmol/l (0.92-1.68 ng/dl)

Aceste valori corespund centilelor 2.5 și 97.5 din cadrul rezultatelor de la un total de 150 subiecți aparent sănătoși care au fost studiați (Studiu Roche Nr. RD005427, 2021).

Limitele de încredere inferioare și superioare corespunzătoare (95 % CI^b) ale centilelor 2.5 și 97.5:

percentila 2.5	95 % CI al centilei 2.5	percentila 97.5	95 % CI al centilei 97.5	Unitate
11.9	10.4-12.3	21.6	19.4-25.8	pmol/l
0.92	0.81-0.96	1.68	1.51-2.00	ng/dl

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.

b) CI = interval de încredere

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 pmol/l	Repetabilitate		Precizie intermediară	
		SD pmol/l	CV %	SD pmol/l	CV %
Ser uman 1	1.74	0.0795	4.6	0.130	7.5
Ser uman 2	12.2	0.205	1.7	0.321	2.6
Ser uman 3	22.6	0.248	1.1	0.546	2.4
Ser uman 4	54.2	0.820	1.5	1.58	2.9
Ser uman 5	90.3	3.02	3.3	4.20	4.6
PC ^c Universal 1	15.2	0.199	1.3	0.304	2.0
PC Universal 2	40.2	0.548	1.4	0.799	2.0

c) PC = PreciControl

Compararea metodelor

a) O comparație a testului Elecsys FT4 IV, [REF] 09043284190 (analizor **cobas e 801**; y) cu testul Elecsys FT4 III, [REF] 07976887190 (analizor **cobas e 801**; x) a dus la următoarele corelații (pmol/l):

Numărul de probe măsurate: 121

Passing/Bablok¹⁴ Regresie liniară
 $y = 0.976x + 0.294$ $y = 0.954x + 0.674$
 $T = 0.967$ $r = 0.998$

Concentrațiile probelor s-au situat între 1.18 și 95.4 pmol/l.

b) O comparație a testului Elecsys FT4 IV, [REF] 09043284190 (analizor cobas e 402; y) cu testul Elecsys FT4 IV, [REF] 09043284190 (analizor cobas e 801; x) a dus la următoarele corelații (pmol/l):

Numărul de probe măsurate: 121

Passing/Bablok¹⁴ Regresie liniară
 $y = 1.048x - 0.184$ $y = 1.065x - 0.402$
 $T = 0.978$ $r = 0.999$

Concentrațiile probelor s-au situat între 1.32 și 93.3 pmol/l.

Specificitatea analitică

Au fost găsite următoarele reactivități încrucișate, testate cu concentrații FT4 de aproximativ 19.4 pmol/l și 64.5 pmol/l:

Reactivi încrucișați	Concentrație testată ng/dl	Reactivitate încrucișată %
L-T3	50000	0.005
D-T3	50000	0.003
rT3	190000	0.002
3-iodo-L-tirozină	10000000	0.000
3,5-diiodo-L-tirozină	10000000	0.000
acid 3,3',5-triiodotiroacetic	100000	0.000
acid 3,3',5,5'-tetraiodotiroacetic	100000	0.003

Referințe

- Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, et al. Williams Textbook of Endocrinology. Saunders Elsevier, Philadelphia, 12th edition, 2011, chapter 10, p. 301-311.
- 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.
- Brent GA. Thyroid Function Testing. Springer, Berlin, 1st edition, 2010, chapter 5, p. 86-88.
- Bartalena L, Bogazzi F, Chiovato L, et al. 2018 European Thyroid Association (ETA) Guidelines for the Management of Amiodarone-Associated Thyroid Dysfunction. Eur Thyroid J 2018 Mar;7(2):55-66. doi: 10.1159/000486957.
- 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.
- Kahaly GJ, Bartalena L, Hegedüs L, et al. 2018 European Thyroid Association Guideline for the Management of Graves' Hyperthyroidism. Eur Thyroid J 2018 Aug;7(4):167-186. doi: 10.1159/000490384.
- Ekins RP. Measurement of free hormones in blood. Endocr Rev 1990;11(1):5-46.
- Ekins RP, Ellis SM. The radioimmunoassay of free thyroid hormones in serum. In Robbins J, Braverman LE (eds). Thyroid research, Proceedings of the Seventh International Thyroid Conference, Boston. Amsterdam, Excerpta Medica 1975:597.
- Wada N, Chiba H, Shimizu C, et al. A novel missense mutation in codon 218 of the albumin gene in a distinct phenotype of familial dysalbuminemic hyperthyroxinemia in a Japanese kindred. J Clin Endocrinol Metab 1997;82(10):3246-3250.

- Arevalo G. Prevalence of familial dysalbuminemic hyperthyroxinemia in serum samples received for thyroid testing. Clin Chem 1991;37(8):1430-1431.
- Bantle JP, Hunninghake DB, Frantz ID, et al. Comparison of effectiveness of thyrotropin-suppressive doses of D- and L-thyroxine in treatment of hypercholesterolemia. Am J Med 1984;77(3):475-481.
- Brent GA. Thyroid Function Testing. Springer, Berlin, 1st edition, 2010, chapter 5, p. 86-101.
- Hennessey JV. The emergence of levothyroxine as a treatment for hypothyroidism. Endocrine 2017;55(1):6-18.
- 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 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



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

+800 5505 6606



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 remisă (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 chemiluminescență 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 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, 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 seriată 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 mutanți diferiți viabili ai HBsAg (așa-numiții mutanți „de scăpare”). Unii mutanți 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 mutanți. 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 μl 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 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**.

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
Telvivudină	≤ 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 paneluri de seroconversie comerciale în comparație cu alte teste HBsAg. În toate panelurile 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 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.

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 reproductibil 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 alergia 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 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)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 blank, Limita de detecție și Limita de cuantificare

Limita de blank = 3.5 ng/ml

Limita de detecție = 7 ng/ml

Limita de cuantificare = 15 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 (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 ≤ 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.

10 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.

11 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.

12 Kharroubi AT, Darwish HM. Diabetes mellitus: The epidemic of the century. *World J Diabetes*. 2015;6(6):850-867.

13 Iglesias P, Díez JJ. Management of endocrine disease: a clinical update on tumor-induced hypoglycaemia. *Eur J Endocrinol* 2014;170(4):R147-157.

14 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.

15 Tietz NW. *Clinical Guide To Laboratory Tests*. 3rd ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders Co, 1995:366-367.

16 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.

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.

18 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.

19 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*	07027737500	300	cobas e 402
07027737214*			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}

Hiperprolactinemie (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 analit 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.

Elecsys Prolactin II

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 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.

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)

Referințe

- Souberbielle 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 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 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.

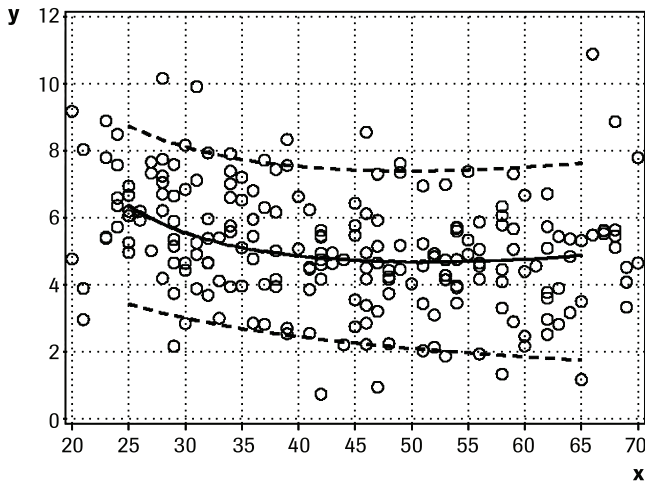
Au fost obținute următoarele rezultate:

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

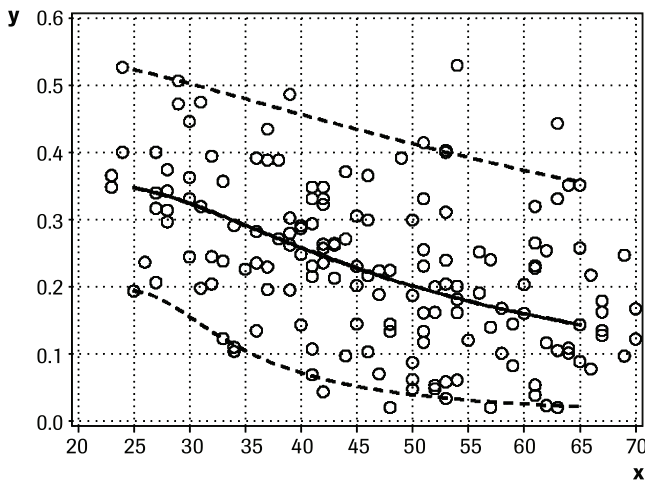
Distribuția valorilor de testosteron la grupul de bărbați aparent sănătoși, pe baza vârstei (n = 214). Linie continuă: percentila 50%, linie superioară: percentila 95%, linie inferioară: percentila 5%.



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

Regresie liniară

$$y = 1.02x - 0.006$$

$$y = 1.02x - 0.003$$

$$r = 0.984$$

$$r = 0.999$$

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

Regresie liniară

$$y = 1.02x - 0.027$$

$$y = 1.02x - 0.060$$

$$r = 0.980$$

$$r = 0.999$$

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

Regresie liniară

$$y = 0.999x - 0.039$$

$$y = 0.978x + 0.040$$

$$r = 0.979$$

$$r = 0.998$$

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 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 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 reproductibil 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 coortei 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

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 analizor, 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 (valoarea 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.

Deșeurii 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
+ P338 timp de câteva minute. Scoateți lentilele de contact, dacă
+ P310 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 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 deșeurii
 - [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 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.
- 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

