



Estradiol

For use on IMMULITE® 2000 systems

SIEMENS

IMMULITE® 2000 Estradiol

English

Intended Use: For *in vitro* diagnostic use with the IMMULITE® 2000 Systems Analyzers — for the quantitative measurement of estradiol (estradiol-17 β , E2) in serum, as an aid in the differential diagnosis of amenorrhea, and monitoring of ovulation induction with and without stimulation in assisted reproductive technology (ART).

Catalog Number: **L2KE22** (200 tests),

L2KE26 (600 tests)

Test Code: **E2** Color: **Dark Pink**

Summary and Explanation

Estradiol is a steroid hormone with a molecular mass of 272.3 daltons which circulates predominantly protein-bound. In addition to estradiol, other natural steroidal estrogens include estrone, estriol and their conjugates. Estrogens are hormones secreted principally by the ovarian follicles and also by the adrenals, corpus luteum, placenta and, in males, by the testes.

Estrogenic hormones are secreted at varying rates during the menstrual cycle throughout the period of ovarian activity. The gonadotropins of the anterior pituitary regulate secretion of the ovarian hormones, estradiol and progesterone; hypothalamic control of pituitary gonadotropin production is in turn regulated by plasma concentrations of the estrogens and progesterone. This complex feedback system results in the cyclic phenomenon of ovulation and menstruation.

During pregnancy, the placenta becomes the main source of estrogens. At the menopause, ovarian secretion of estrogens declines at varying rates.

Principle of the Procedure

IMMULITE 2000 Estradiol is a solid-phase, enzyme-labeled chemiluminescent competitive immunoassay. The solid phase (bead) is coated with polyclonal rabbit anti-estradiol

antibody. The liquid phase consists of alkaline phosphatase (bovine calf intestine) conjugated to estradiol.

The patient sample and the reagent are incubated together with the coated bead for 60 minutes. During this time, estradiol in the sample competes with enzyme conjugated estradiol in the reagent for a limited number of antibody binding sites on the bead. Unbound patient sample and enzyme conjugate are then removed by centrifugal washes. Finally, chemiluminescent substrate is added to the reaction tube containing the bead and the signal is generated in proportion to the bound enzyme.

Incubation Cycles: 1 $\times$ 60 minutes

Time to First Result: 65 minutes

Specimen Collection

Lipemia may interfere with the assay. An ultracentrifuge is recommended to clear lipemic samples.

Hemolyzed samples may indicate mistreatment of a specimen before receipt by the laboratory; hence the results should be interpreted with caution.

Centrifuging serum samples before a complete clot forms may result in the presence of fibrin. To prevent erroneous results due to the presence of fibrin, ensure that complete clot formation has taken place prior to centrifugation of samples. Some samples, particularly those from patients receiving anticoagulant therapy, may require increased clotting time.

Blood collection tubes from different manufacturers may yield differing values, depending on materials and additives, including gel or physical barriers, clot activators and/or anticoagulants. IMMULITE 2000 Estradiol has not been tested with all possible variations of tube types. Consult the section on Alternate Sample Types for details on tubes that have been tested.

Volume Required: 25 μ L serum

Storage: 2 days at 2–8°C, or
2 months at –20°C.¹⁸

Dilution: It is recommended that patient samples yielding results greater than 1200 pg/mL be diluted and reassayed. A clinically relevant result is obtained without dilution but the most accurate value is obtained when tested on the sensitive portion of the curve.

Warnings and Precautions

For *in vitro* diagnostic use.



CAUTION! POTENTIAL BIOHAZARD

Contains human source material. Each donation of human blood or blood component was tested by FDA-approved methods for the presence of antibodies to human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) and type 2 (HIV-2) as well as for hepatitis B surface antigen (HBsAg) and antibody to hepatitis C virus (HCV). The test results were negative (not repeatedly reactive). No test offers complete assurance that these or other infectious agents are absent; this material should be handled using good laboratory practices and universal precautions.²⁰⁻²²

CAUTION: This device contains material of animal origin and should be handled as a potential carrier and transmitter of disease.

Reagents: Store at 2–8°C. Dispose of in accordance with applicable laws.

Follow universal precautions, and handle all components as if capable of transmitting infectious agents. Source materials derived from human blood were tested and found nonreactive for syphilis; for antibodies to HIV 1 and 2; for hepatitis B surface antigen; and for antibodies to hepatitis C.

Sodium azide, at concentrations less than 0.1 g/dL, has been added as a preservative. On disposal, flush with large volumes of water to prevent the buildup of potentially explosive metal azides in lead and copper plumbing.

Chemiluminescent Substrate: Avoid contamination and exposure to direct sunlight. (See insert.)

Water: Use distilled or deionized water.

Materials Supplied

Components are a matched set. Labels on the inside box are needed for the assay.

Estradiol Bead Pack (L2E212)

With barcode. 200 beads, coated with polyclonal rabbit anti-estradiol. Stable at 2–8°C until expiration date.

L2KE22: 1 pack **L2KE26:** 3 packs

Estradiol Reagent Wedge (L2E2A2)

With barcode. 11.5 mL alkaline phosphatase (bovine calf intestine) conjugated to estradiol, in buffer with preservative. Stable at 2–8°C until expiration date.

L2KE22: 1 wedge **L2KE26:** 3 wedges

Before use, tear off the top of the label at the perforations, without damaging the barcode. Remove the foil seal from the top of wedge; snap the sliding cover down into the ramps on the reagent lid.

Estradiol Adjustors (LE2L, LE2H)

Two vials (Low and High), 2 mL each, of estradiol in processed human serum, with preservative. Stable at 2–8°C for 30 days after opening, or for 6 months (aliquotted) at –20°C.

L2KE22: 1 set **L2KE26:** 2 sets

Before running adjustors, place the appropriate Aliquot Labels (supplied with the kit) on test tubes, so that the barcodes can be read by the on-board reader.

Kit Components Supplied Separately

Estradiol Sample Diluent (L2E2Z)

For the on-board dilution of patient samples. One vial containing 25 mL of concentrated (ready-to-use) processed human serum (with preservative) containing undetectable to low levels of estradiol. Stable at 2–8°C for 30 days after opening, or for 6 months (aliquotted) at –20°C.

L2E2Z: 25 mL

Barcode labels are provided for use with the diluent. Before use, place an appropriate label on a 16 × 100 mm test tube, so that the barcodes can be read by the on-board reader.

L2E2Z: 3 labels

L2SUBM: Chemiluminescent Substrate

L2PWSM: Probe Wash

L2KPM: Probe Cleaning Kit

LRXT: Reaction Tubes (disposable)

L2ZT: 250 Sample Diluent Test Tubes (16 × 100 mm)

L2ZC: 250 Sample Diluent Tube Caps

E2TC: Estradiol Control (single level)

Also Required

Distilled or deionized water; test tubes; controls

Assay Procedure

Note that for optimal performance, it is important to perform all routine maintenance procedures as defined in the IMMULITE 2000 Systems Operator's Manual.

See the IMMULITE 2000 Systems Operator's Manual for preparation, setup, dilutions, adjustment, assay and quality control procedures.

Recommended Adjustment Interval:
2 weeks

Quality Control Samples Follow government regulations or accreditation requirements for quality control frequency.

Use controls or serum pools with at least two levels (low and high) of estradiol.

Siemens Healthcare Diagnostics recommends the use of commercially

available quality control materials with at least 2 levels (low and high). A satisfactory level of performance is achieved when the analyte values obtained are within the Acceptable Control Range for the system, or within an established range determined by an appropriate internal laboratory quality control scheme.

Expected Values

Based on its relationship to IMMULITE Estradiol (see Method Comparison), the assay can be expected to have essentially the same reference ranges.

Reference ranges were generated using IMMULITE Estradiol in a multi-national study involving women in apparent good health (age: 16–44 years), who volunteered to have blood samples drawn, on a daily basis, throughout one complete ovulatory cycle. (See "Menstrual Cycle Graph.")

		Estradiol, pg/mL		
Ovulatory Cycles	n*	Median	Central	95%
Follicular Phase	54 (708)	42	ND	160
Follicular Phase, Days 2 to 3	54 (108)	31	ND	84
Periovulatory, ± 3 days	54 (378)	133	34	400
Luteal Phase	54 (604)	93	27	246

*Number of subjects (total number of results)

		Estradiol, pmol/L		
Ovulatory Cycles	n*	Median	Central	95%
Follicular Phase	54 (708)	154	ND	587
Follicular Phase, Days 2 to 3	54 (108)	114	ND	308
Periovulatory, ± 3 days	54 (378)	489	124	1468
Luteal Phase	54 (604)	343	101	905

*Number of subjects (total number of results)

Another study performed with IMMULITE Estradiol yielded the following results.

Group	n	Estradiol, pg/mL		
		Mean	Median	90% Range
Adult males	50	30.5	29.7	ND–56
Adult females:				
Untreated Postmenopausal	27	ND	ND	ND–30
Treated Postmenopausal	27	ND	ND	ND–93
Oral Contraceptives	61	35.2	24.5	ND–102

ND: not detectable

Group	n	Estradiol, pmol/L		
		Mean	Median	90% Range
Adult males	50	112	109	ND–206
Adult females:				
Untreated Postmenopausal	27	ND	ND	ND–110
Treated Postmenopausal	27	ND	ND	ND–341
Oral Contraceptives	61	129	90	ND–374

ND: not detectable

Pediatric: Reference intervals for the pediatric population (children and adolescents) were established for the IMMULITE Estradiol assay in accordance with CLSI guideline EP28-A3C.²³ Samples were collected prospectively from apparently healthy pediatric subjects, using predefined inclusion criteria. Reference values were generated for subpopulations based on age and Tanner stage subgroups based on physiological development. The study was designed to establish reference values across genders, and to include approximately equal numbers of males and females within each age or Tanner stage subgroup. The subject's Tanner stage was assessed based on pubic hair and genitalia/breast development. The scale proposed by Neinstein and Kaufman was used for the determination of the Tanner stages.²⁴

The reference intervals and Tanner values are based on the central 90% (5th and 95th percentiles). Where sample sizes were insufficient to calculate the 5th or 95th percentile, the minimum or maximum observed values are presented in the Reference Intervals and Reference Values tables.

IMMULITE 2000/2000 XPi Estradiol Pediatric Reference Intervals

Male

Age (Years)	n	Median	Range
		pg/mL	
2–3	10	< 20.0	< 20.0*→ 28.0†
4–9	57	< 20.0	< 20.0–41.9
10–13	119	< 20.0	< 20.0–34.7
14–21	117	26.9	< 20.0–59.2

Age (Years)	n	Median	Range
		pmol/L	
2–3	10	< 73.4	< 73.4*→ 102.8†
4–9	57	< 73.4	< 73.4–53.9
10–13	119	< 73.4	< 73.4–127.3
14–21	117	98.7	< 73.4–217.4

Female

Age (Years)	n	Median	Range
		pg/mL	
2–3	17	< 20.0	< 20.0*→ 34.5†
4–9	44	20.9	< 20.0–40.7
10–11	55	27.5	< 20.0–176.0
12–21	162	60.0	< 20.0–235.2

Age (Years)	n	Median	Range
		pmol/L	
2–3	17	< 73.4	< 73.4*→ 126.6†
4–9	44	76.7	< 73.4–149.4
10–11	55	100.9	< 73.4–645.9
12–21	162	220.2	< 73.4–863.0

*Value presented is the minimum reportable value observed; insufficient sample size to calculate a 5th percentile limit.

† Value presented is the maximum value observed; insufficient sample size to calculate a 95th percentile limit.

**IMMULITE 2000/2000 XPI Estradiol
Pediatric Reference Values by Tanner
Stage**

Male

Tanner Stage	n	Median	Range
		µg/dL	
1	73	< 20.0	< 20.0–38.0
2	63	< 20.0	< 20.0–30.9
3	63	< 20.0	< 20.0–54.2
4	58	26.4	< 20.0–51.8
5	46	30.0	< 20.0–62.3

Tanner Stage	n	Median	Range
		µmol/L	
1	73	< 73.4	< 73.4–139.5
2	63	< 73.4	< 73.4–113.4
3	63	< 73.4	< 73.4–199.0
4	58	96.7	< 73.4–190.2
5	46	110.1	< 73.4–228.7

Female

Tanner Stage	n	Median	Range
		µg/dL	
1	72	< 20.0	< 20.0–54.2
2	46	34.3	< 20.0–177.2
3	64	47.5	< 20.0–203.5
4	46	56.7	< 20.0–227.5
5	50	89.7	< 20.0–363.5

Tanner Stage	n	Median	Range
		µmol/L	
1	72	< 73.4	< 73.4–199.1
2	46	125.7	< 73.4–650.3
3	64	174.1	< 73.4–746.8
4	46	207.9	< 73.4–834.7
5	50	329.0	< 73.4–1334.0

Consider these limits as *guidelines* only. Each laboratory should establish its own reference ranges.

Limitations

Pregnancy Samples: Exercise caution when assaying pregnancy samples, since estriol levels may be high enough to interfere.

Neonatal Samples: The assay has not been validated for use on neonatal samples. Crossreacting steroids, including estriol, circulating at high concentrations during this period may cause spuriously elevated results.

Heterophilic antibodies in human serum can react with the immunoglobulins included in the assay components causing interference with *in vitro* immunoassays. [See Boscato LM, Stuart MC. Heterophilic antibodies: a problem for all immunoassays. *Clin Chem* 1988;34: 27-33.] Samples from patients routinely exposed to animals or animal serum products can demonstrate this type of interference potentially causing an anomalous result. These reagents have been formulated to minimize the risk of interference; however, potential interactions between rare sera and test components can occur. For diagnostic purposes, the results obtained from this

assay should always be used in combination with the clinical examination, patient medical history, and other findings.

The drug Fulvestrant (FASLODEX®)* may cause falsely elevated estradiol results in immunoassays. For patients being treated with Fulvestrant, an alternate method that is not expected to show cross reactivity to Fulvestrant, such as Liquid Chromatography-Mass Spectrometry (LC-MS), should be used.

With the advent of new steroid based medications (analogues) with similar chemical structures to estradiol, there is the possibility of cross-reactivity and results inconsistent with the patients clinical history. For diagnostic purposes, the results should always be assessed in conjunction with the patient's medical history, clinical examination and other findings. If the estradiol results are inconsistent with clinical evidence, additional testing is suggested to confirm the result.

* FASLODEX® is a registered trademark of AstraZeneca

Performance Data

See Tables and Graphs for data *representative* of the assay's performance. Results are expressed in pg/mL. (Unless otherwise noted, all were generated on serum samples collected in tubes without gel barriers or clot-promoting additives.)

Conversion Factor:

pg/mL $\times$ 3.671 $\rightarrow$ pmol/L

Reportable Range: 20 to 2000 pg/mL (73–7342 pmol/L)

The assay is traceable to an internal standard manufactured using qualified materials and measurement procedures.

Analytical Sensitivity: 15 pg/mL (55 pmol/L)

Precision: Samples were assayed in duplicate over the course of 20 days, two runs per day, for a total of 40 runs and 80 replicates. (See "Precision" table.)

Precision Profile: In a series of studies involving 10 kit lots, samples spanning the working range were assayed in 10 or 20

replicates per run. (See "Precision Profile" graph.)

Linearity: Samples were assayed under various dilutions. (See "Linearity" table for representative data.)

Recovery: Samples spiked 1 to 19 with three estradiol solutions (800, 1440 and 4020 pg/mL) were assayed. (See "Recovery" table for representative data.)

Specificity: The antiserum was generated with estradiol derivative at 6- position, and is highly specific for estradiol. (See "Specificity" table.)

Bilirubin: Presence of bilirubin in concentrations up to 200 mg/L has no effect on results, within the precision of the assay.

Biotin: Specimens that contain biotin at a concentration of 1500 ng/mL demonstrate a less than or equal to 10% change in results. Biotin concentrations greater than this may lead to incorrect results for patient samples.

Hemolysis: Presence of packed red blood cells in concentrations up to 30 μ L/mL has no effect on results, within the precision of the assay.

Lipemia: Presence of triglycerides in concentrations up to 3000 mg/dL may interfere with the assay. (See "Lipemia" table.)

Alternate Sample Type: To assess the effect of alternate sample types, blood was collected from 33 volunteers into plain, heparinized, and Becton Dickinson SST® Vacutainer tubes. Equal volumes of the matched samples were spiked with various concentrations of estradiol, to obtain values throughout the calibration range of the assay, and then assayed by the IMMULITE 2000 Estradiol procedure.

(Heparin) = 0.98 (Serum) + 11 pg/mL
 $r = 0.996$

(SST) = 0.98 (Plain Tubes) + 15 pg/mL
 $r = 0.994$

Means:
476 pg/mL (Serum)
477 pg/mL (Heparin)
482 pg/mL (SST)

Method Comparison: The assay was compared to IMMULITE Estradiol on 97 samples. (Concentration range: approximately 20 to 1800 pg/mL. See graph.) By linear regression:

(IML 2000) = 0.90 (IML) + 18 pg/mL
 $r = 0.990$

Means:

337 pg/mL (IMMULITE 2000)

354 pg/mL (IMMULITE)

References

- 1) Batzer F. Hormonal evaluation of early pregnancy. *Fertil Steril* 1980;34:1–13.
- 2) Bergquist C, Nilius SJ, Wide L. Human gonadotropin therapy: 1. Serum estradiol and progesterone patterns during conceptual cycles. *Fertil Steril* 1983;39:761–5. 3) Erickson GF. Normal ovarian function. *Clin Obstet Gynecol* 1978;21:31–52. 4) Garcia JE, Jones GS, Wright GL. Prediction of the time of ovulation. *Fertil Steril* 1981;36:308–15. 5) Gautray JP, et al. Clinical investigation of the menstrual cycle: 3. Clinical, endometrial, and endocrine aspects of luteal defect. *Fertil Steril* 1981;35:296–303.
- 6) Goebelsmann U, Mishell DR. The menstrual cycle. In: Mishell DR, Davajan V, editors. *Reproductive endocrinology, infertility and contraception*. Philadelphia: Davis FA, 1979: 67–89. 7) Goldstein D, et al. Correlation between estradiol and progesterone in cycles with luteal phase deficiency. *Fertil Steril* 1982;37:348–54.
- 8) Haning RV, et al. Plasma estradiol is superior to ultrasound and urinary estriol glucuronide as a predictor of ovarian hyperstimulation during induction of ovulation with menotropins. *Fertil Steril* 1983;40:31–6. 9) Judd HL, Korenman SG. Effects of aging on reproductive function in women. In: Korenman SG, editor. *Endocrine aspects of aging*. New York: Elsevier Biomedical, 1982:163–97. 10) Landgren BM, Aedo AR, Diczfalussy E. Hormonal changes associated with ovulation and luteal function. In: Flamigni C, Givens JR, editors. *The gonadotropins: basic science and clinical aspects in females*. London: Academic Press, 1982:187–201. 11) March CM, Goebelsmann U, Nakamura RM, Mishell DR. Roles of estradiol and progesterone in eliciting the midcycle luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone surges. *J Clin Endocrinol Metab* 1979;49:507–12. 12) Polan ML, et al. Abnormal ovarian cycles as diagnosed by ultrasound and serum estradiol levels. *Fertil Steril* 1982; 37:342–7. 13) Radwanska E, et al. Plasma progesterone and oestradiol estimation in the diagnosis and treatment of luteal insufficiency in menstruating infertile women. *Acta Eur Fertil* 1976;39–47. 14) Radwanska E, et al. Correlation between preovulatory serum estradiol and

midluteal progesterone levels during induction of ovulation with clomid and HCG. *J Reprod Med* 1980; 24:79–82. 15) Rebar RV, Yen SSC. Endocrine rhythms in gonadotropins and ovarian steroids with reference to reproductive processes. In: Krieger, editor. *Endocrine rhythms*. New York: Raven Press, 1979: 259–98. 16) Robertson RD, et al. Assessment of ovulation by ultrasound and plasma estradiol determinations. *Obstet Gynecol* 1979; 54:686–90. 17) Siiteri PK, Febres F. Ovarian hormone synthesis, circulation, and mechanisms of action. In: DeGroot L, et al, editors. *Endocrinology*, vol 3. New York: Grune & Stratton, 1979:1401–17. 18) Burtis CA, Ashwood ER, editors. *Tietz textbook of clinical chemistry*. 2nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1994.

- 19) National Committee for Clinical Laboratory Standards. Procedures for the collection of diagnostic blood specimens by venipuncture; approved standard. 4th ed. NCCLS Document H3-A4, Wayne, PA: NCCLS, 1998. 20) Centers for Disease Control. Update: Universal precautions for prevention of transmission of human immunodeficiency virus, hepatitis B virus and other bloodborne pathogens in healthcare settings. *MMWR*, 1988;37:377–82, 387–8.
- 21) Clinical and Laboratory Standards Institute (formerly NCCLS). *Protection of Laboratory Workers From Occupationally Acquired Infections: Approved Guideline - Third Edition*. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2005. NCCLS Document M29-A3.
- 22) Federal Occupational Safety and Health Administration, *Bloodborne Pathogens Standard*, 29 CFR 1910.1030. 23) Clinical and Laboratory Standards Institute. *Defining, Establishing, and Verifying Reference Intervals in the Clinical Laboratory: Approved Guideline—Third Edition*. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2010. CLSI Guideline EP28-A3C. 24) Neinstein LS and Kaufman FR, Chapter 1: Normal Physical Growth and Development in Neinstein L.S. *Adolescent Health Care: A Practical Guide*, 4th ed.

Technical Assistance

Available outside the United States only. For technical assistance, contact your National Distributor.

www.siemens.com/diagnostics

The Quality System of Siemens Healthcare Diagnostics Products Ltd. is certified to ISO 13485.

Tables and Graphs

Precision (pg/mL)

	Mean ³	Within-Run ¹		Total ²	
		SD ⁴	CV ⁵	SD	CV
1	89	8.8	9.9%	14	16%
2	180	14	7.8%	19	11%
3	461	20	4.3%	31	6.7%
4	1309	84	6.4%	102	7.8%
5	1800	89	4.9%	127	7.1%

Linearity (pg/mL)

	Dilution ¹	Observed ²	Expected ³	%O/E ⁴
1	8 in 8 ⁵	370	—	—
	4 in 8	204	185	110%
	2 in 8	92	93	99%
	1 in 8	43	46	93%
2	8 in 8	756	—	—
	4 in 8	394	378	104%
	2 in 8	193	189	102%
	1 in 8	97	95	102%
3	8 in 8	1849	—	—
	4 in 8	975	925	105%
	2 in 8	466	462	101%
	1 in 8	220	231	95%

Recovery (pg/mL)

	Solution ¹	Observed ²	Expected ³	%O/E ⁴
1	—	208	—	—
	A	221	238	93%
	B	254	270	94%
	C	407	399	102%
2	—	273	—	—
	A	272	299	91%
	B	329	331	99%
	C	483	460	105%
3	—	614	—	—
	A	612	623	98%
	B	645	655	98%
	C	819	784	104%

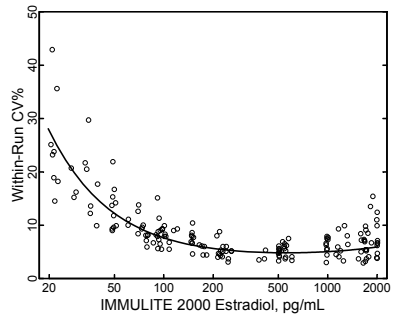
Specificity

Compound ¹	ng/mL Added ²	% Cross-reactivity ³
Androstenedione	100,000	0.0004%
Cortisol	100,000	0.000026%
DHEA	4000	0.0006%
17 α -Estradiol	100	0.026%
17 β -Estradiol-3-glucuronide-17-sulfate	50	0.038%
17 β -Estradiol-3-sulfate	50	0.15%
5-Androstene-3 β -17 β -diol	100,000	0.00035%
	10,000	0.00082%
β -Estradiol-17-propionate	3.6	1.25%
β -Estradiol-3-sulfate-17-glucuronide	50	0.04%
β -Estradiol-17-valerate	3.6	1.14%
Estriol	20	0.81%
Estriol-3-sulfate	10,000	0.00053%
Estriol-3-glucuronide	1000	0.0018%
Ethinyl-Estradiol	20	1.382%
	10	1.829%
Estrone	3.6	0.69%
Estrone- β -D-glucuronide	3.6	0.19%
Estrone-3-sulfate	3.6	ND
<i>d</i> -Equilenin	3.6	3.3%
Equilin	3.6	0.38%
Fulvestrant	20	0.31%*
Norgestrel	100	0.029%
	50	0.126%
Progesterone	100,000	ND
Raloxifene Hydrochloride	125	ND
Tamoxifen Citrate	125	ND
Testosterone	100,000	ND

ND: not detectable⁴

*Initial concentration of Estradiol was 21.6 pg/mL. A 286% change in concentration was observed.⁵

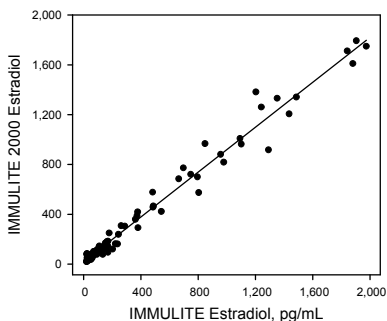
Precision Profile



Lipemia

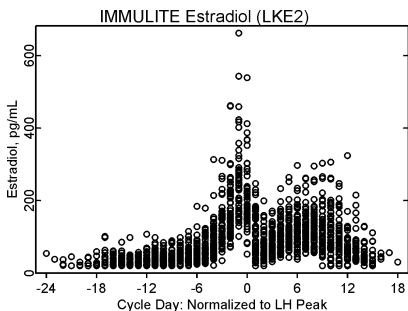
Sample	Triglycerides		Observed	Expected	%O/E
	Added	mg/dL			
1	—		194		
	250		189	191	99%
	500		178	189	94%
	1000		192	184	104%
	2000		153	175	87%
	3000		156	165	95%
2	—		275		
	250		277	271	102%
	500		288	268	107%
	1000		237	261	91%
	2000		216	248	87%
	3000		201	234	86%
3	—		327		
	250		348	323	108%
	500		312	319	98%
	1000		355	311	114%
	2000		371	294	126%
	3000		277	278	100%

Method Comparison



(IML 2000) = 0.90 (IML) + 18 pg/mL
 $r = 0.990$

Menstrual Cycle Graph



Deutsch. Precision: ¹Intra-Assay, ²Gesamt, ³Mittelwert, ⁴S (Standardabweichung), ⁵CV (Variationskoeffizient). **Linearity:** ¹Verdünnung, ²Beobachtet (B), ³Erwartet (E), ⁴% B/E, ⁵8 in 8. **Recovery:** ¹Lösung, ²Beobachtet (B), ³Erwartet (E), ⁴% B/E. **Specificity:** ¹Verbindung, ²zugesezte Menge, ³% Kreuzreaktivität, ⁴NN: Nicht nachweisbar, ⁵Die Initialkonzentration von Östradiol lag bei 21,6 pg/ml. Es wurde eine Konzentrationsveränderung von 286 % beobachtet. **Präzisionsprofil:** Intraassay CV%. **Method Comparison.** Estradiol: Östradiol. **Menstrual Cycle Graph.** Cycle Day: Normalized to LH Peak: Zyklusstag: bezogen auf LH-Peak

Español. Precision: ¹Intraensayo, ²Total, ³Media, ⁴DS, ⁵CV. **Linearity:** ¹Dilución, ²Observado (O), ³Esperado (E), ⁴%O/E, ⁵8 en 8. **Recovery:** ¹Solución, ²Observado (O), ³Esperado (E), ⁴%O/E. **Specificity:** ¹Compuesto, ²Cantidad añadida, ³% Reacción cruzada, ⁴ND: no detectable, ⁵La concentración inicial de estradiol era de 21,6 pg/ml. Se observó un cambio en la concentración del 286%. **Precision Profile.** Dentro de una tanda CV%. **Method Comparison.** Estradiol: Estradiol. **Menstrual Cycle Graph.** Cycle Day: Normalized to LH Peak: Día del Ciclo: referido al pico de LH

Français. Precision: ¹Intraessai, ²Total, ³Moyenne, ⁴SD, ⁵CV. **Linearity:** ¹Dilution, ²Observé (O), ³Attendu (A), ⁴%O/A, ⁵8 dans 8. **Recovery:** ¹Solution, ²Observé (O), ³Attendu (A), ⁴%O/A. **Specificity:** ¹Composé, ²ajouté, ³Réaction croisée%, ⁴ND: non détectable, ⁵La concentration initiale en estradiol était de 21,6 pg/ml. Un changement de concentration de 286 % a été observé. **Precision Profile.** Au sein d'une même série CV%. **Method Comparison.** Estradiol: Estradiol. **Menstrual Cycle Graph.** Cycle Day: Normalized to LH Peak: Jour du cycle normalise par rapport au pic de LH

Italiano. Precision: ¹Intra-serie, ²Totale, ³Media, ⁴SD (Deviazione Standard), ⁵CV (Coefficiente di Variazione). **Linearity:** ¹Diluzione, ²Osservato (O), ³Atteso (A), ⁴%O/A, ⁵8 in 8. **Recovery:** ¹Soluzione, ²Osservato (O), ³Atteso (A), ⁴%O/A. **Specificity:** ¹Composto, ²quantità aggiunta, ³Percentuale di Crossreattività, ⁴ND: non determinabile, ⁵La concentrazione iniziale dell'estradiolo era di 21,6 pg/mL. È stata osservata una variazione nella concentrazione del 286%. **Precision Profile.** Entro la stessa esecuzione CV%. **Method Comparison.** Estradiol: Estradiolo. **Menstrual Cycle Graph.** Cycle Day: Normalized to LH Peak: Ciclo Giornaliero: Normalizzato al Pico di LH

Português. Precision: ¹Entre-ensaios, ²Total, ³Média, ⁴Desvio padrão, ⁵Coefficiente de variação. **Linearity:** ¹Diluição, ²Observado (O), ³Esperado (E), ⁴%O/E, ⁵8 em 8. **Recovery:** ¹Solução, ²Observado (O), ³Esperado (E), ⁴%O/E. **Specificity:** ¹Composto, ²Quantidade adicionada, ³Percentagem de reação cruzada, ⁴ND: não detectável, ⁵A concentração inicial de Estradiol foi de 21,6 pg/mL. Foi observada uma alteração de 286% na concentração. **Precision Profile.** Entre ensaios CV%. **Method Comparison.** Estradiol: Estradiol. **Menstrual Cycle Graph.** Cycle Day: Normalized to LH Peak: Dia do Ciclo: Normalizado até Pico de LH.

Deutsch

Östradiol

Anwendung: Zur *in vitro*-Diagnostik unter Verwendung der IMMULITE 2000 Systeme — zur quantitativen Bestimmung von Östradiol (Östradiol-17 β , E2) in Serum, als Hilfestellung in der Diagnose der Amenorrhoe und zur Beobachtung der unstimulierten und stimulierten Ovulationsinduktion im Rahmen der Fortpflanzungsmedizin.

Artikelnummern: **L2KE22** (200 Tests),
L2KE26 (600 Tests)
Testcode: **E2** Farbe: **Dunkelrosa**

Klinische Relevanz

Östradiol ist ein Steroidhormon (Molekulargewicht 272,3 D), das hauptsächlich in protein-gebundener Form im menschlichen Serum vorkommt. Zusätzlich finden sich im Blut noch andere natürliche Östrogene, wie z. B. Östron, Östriol und deren konjugierte Verbindungen.

Östrogene sind Hormone, die in erster Linie im Ovar produziert werden. Die Produktion kann aber auch in der Nebenniere, im Corpus Luteum und der Plazenta erfolgen. Männer produzieren Östrogene im Hoden. Östrogene werden während des Menstruationszyklus in unterschiedlichen Konzentrationen entsprechend der ovariellen Aktivität produziert. Die Gonadotropine der Adenohypophyse regulieren die Sekretion der ovariellen Hormone Östradiol und Progesteron. Die Hypothalamuskontrolle der Hypophysen-Gonadotropin-Ausschüttung wird mittels Rückkopplung durch die Plasmakonzentrationen der Östrogene und des Progesterons gesteuert. Dieses komplexe Rückkopplungssystem ist verantwortlich für den Zyklus von Ovulation und Menstruation.

Im Laufe der Schwangerschaft übernimmt die Plazenta weitgehend die Östrogenproduktion. In der Menopause

wird die ovarielle Sekretion von Östrogenen entscheidend reduziert.

Methodik

IMMULITE 2000 Estradiol ist ein Festphasen- enzymmarkierter kompetitiver Chemilumineszenz-Immunoassay. Die Festphase (Kugel) ist mit einem anti-Östradiol-Antikörper (polyklonal, Kaninchen) beschichtet. Die Flüssigphase enthält alkalische Phosphatase (Rinderkalbsdarm), das an Östradiol konjugiert ist.

Die Patientenprobe und das Reagenz werden zusammen mit der beschichteten Kugel 60 Minuten lang inkubiert. Während dieser Zeit konkurriert Östradiol aus der Probe mit Enzym-konjugiertem Östradiol aus dem Reagenz um eine begrenzte Anzahl von Antikörperbindungsstellen auf der Kugel. Ungebundene Patientenprobe und Enzymkonjugat wird dann durch zentrifugales Waschen entfernt. Abschließend wird Chemilumineszenz-Substrat in das Reaktionsröhrchen, das die Kugel enthält, zugegeben und ein Messsignal, proportional zur Menge des gebundenen Enzyms, wird erzeugt.

Inkubationszyklen: 1 × 60 Minuten
Zeit zum ersten Ergebnis: 65 Minuten

Probengewinnung

Lipämie kann sich auf die Testergebnisse auswirken. Bei lipämischen Proben ist es empfehlenswert, die Fettanteile mittels Ultrazentrifuge zu trennen.

Bei hämolysierten Proben besteht die Möglichkeit einer unsachgemäßen Handhabung vor Eintreffen im Labor, daher sind die Ergebnisse zurückhaltend zu interpretieren.

Die Zentrifugation der Serumproben vor dem völligen Abschluss der Gerinnung kann zu Fibringerinnseln führen. Um fehlerhaften Analyseergebnisse infolge von Gerinnseln vorzubeugen, ist sicherzustellen, dass die Gerinnung vor der Zentrifugation der Proben vollständig abgeschlossen ist. Insbesondere Proben von Patienten unter Antikoagulantientherapie können eine verlängerte Gerinnungszeit aufweisen.

Blutentnahmeröhrchen von verschiedenen Herstellern können differierende Werte verursachen. Dies hängt von den verwendeten Materialien und Additiven (Gel oder physische Trennbarrieren, Gerinnungsaktivatoren und/oder Antikoagulantien) ab. IMMULITE 2000 Östradiol sind nicht mit allen möglichen Röhrchenvariationen ausgetestet worden. Details der getesteten Röhrchenarten sind dem Kapitel "Alternative Probenarten" zu entnehmen.

Erforderliche Menge: 25 µl Serum

Lagerung: 2 Tage bei 2–8°C oder 2 Monate bei –20°C.¹⁸

Verdünnung: Um möglichst präzise Ergebnisse zu erhalten, sollten Werte über 1200 pg/ml verdünnt und erneut bestimmt werden. Die unverdünnten gemessenen Werte sind klinisch korrekt, allerdings ergibt die beschriebene Vorgehensweise präzisere Werte.

Hinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Zur *in vitro*-Diagnostik.



VORSICHT! BIOLOGISCHES RISIKOMATERIAL

Enthält Material humanen Ursprungs. Alle Blutspenden oder Blutkomponenten menschlicher Herkunft wurden nach FDA-genehmigten Methoden auf das Vorhandensein von Antikörpern gegen die HI-Viren Typ 1 (HIV-1) und Typ 2 (HIV-2) sowie von Hepatitis B-Oberflächenantigen (HBsAg) und Antikörpern gegen den Hepatitis C-Virus (HCV) getestet. Die Testergebnisse waren negativ (nicht wiederholt reaktiv). Durch keinen Test kann das Vorhandensein dieser oder anderer infektiöser Stoffe vollständig ausgeschlossen werden. Dieses Material ist mit den üblichen Vorsichtsmaßnahmen und gemäß der allgemein anerkannten guten Laborpraxis zu handhaben.²⁰⁻²²

VORSICHT: Dieses Produkt enthält Material tierischen Ursprungs und ist daher als potenziell infektiös zu behandeln.

Reagenzien: Bei 2–8°C lagern. Unter Einhaltung der geltenden gesetzlichen Vorschriften entsorgen.

Die generell geltenden Vorsichtsmaßnahmen sind einzuhalten und alle Komponenten als potenziell infektiös zu behandeln. Alle aus menschlichem Blut gewonnenen Materialien wurden auf Syphilis, Antikörper gegen HIV-1 und HIV-2, Hepatitis-B-Oberflächenantigen und Hepatitis-C-Antikörper untersucht und negativ befundet.

Bestimmten Komponenten wurde Natriumazid (< 0,1 g/dl) hinzugefügt. Um die Bildung von explosiven Metallaziden in Blei- und Kupferrohren zu vermeiden, sollten die Reagenzien nur zusammen mit großen Wassermengen in die Kanalisation gespült werden.

Chemilumineszenz-Substrat:

Kontamination und direkte Sonneneinstrahlung vermeiden. (Siehe Packungsbeilage.)

Wasser: Destilliertes oder deionisiertes Wasser verwenden.

Im Lieferumfang enthalten

Die Bestandteile sind aufeinander abgestimmt. Die Aufkleber auf der Innenverpackung werden zur Testdurchführung gebraucht.

Östradiol Kugel-Container (L2E212)

Der barcodierte Kugel-Container enthält 200 Kugeln, beschichtet mit Östradiol-Antikörpern (polyklonal, Kaninchen). Bei 2–8°C bis zum Ablaufdatum haltbar.

L2KE22: 1 Container **L2KE26:** 3 Container

Östradiol – Reagenzbehälter (L2E2A2)

Mit Barcode. 11,5 ml alkalische Phosphatase (Kalb) konjugiert mit Östradiol, in einem Puffer, (mit Konservierungsmittel). Bei 2–8°C bis zum Ablaufdatum haltbar.

L2KE22: 1 Behälter **L2KE26:** 3 Behälter

Vor Gebrauch den Aufkleber an der Perforation abreißen, ohne dabei die Barcodierung zu beschädigen. Die Folie von der Oberseite des Containers entfernen. Den Schiebedeckel nach unten

in die Führung des Reagenziendeckels einrasten lassen.

Östradiol - Kalibratoren (LE2L, LE2H)

Zwei Fläschchen (niedrig und hoch) mit 2 ml Östradiol in verarbeitetem Humanserum, (mit Konservierungsmittel). 30 Tage nach dem Öffnen bei 2–8°C haltbar oder 6 Monate bei –20°C (aliquotiert).

L2KE22: 1 Set

L2KE26: 2 Sets

Vor der Kalibrierung die entsprechenden Aufkleber (dem Kit beiliegend) auf Röhrchen kleben, so daß die Barcodes vom Barcodereader des Systems gelesen werden können.

Separat erhältliche Testsystem-Komponenten

Probenverdünnungsreagenz Östradiol - (L2E2Z)

Zur on-board Verdünnung von Proben hoher Konzentration. Ein Fläschchen konzentriertes (gebrauchsfertig) prozessiertes Humanserum (mit Konservierungsmittel), mit nicht-nachweisbarem Gehalt an Östradiolspiegel. 30 Tage nach dem Öffnen bei 2–8°C haltbar oder 6 Monate bei –20°C (aliquotiert).

L2E2Z: 25 ml

Zum Einsatz des Verdünnungsreagenz (Diluents) werden Barcode Etiketten mitgeliefert. Vor Verwendung ein entsprechendes Etikett so auf ein 16 × 100 mm Teströhrchen kleben, dass es vom eingebauten Barcode Reader gelesen werden kann.

L2E2Z: 3 Etiketten

L2SUBM: Chemilumineszenz-Substratmodul

L2PWSM: Waschmodul

L2KPM: Reinigungsmodul

LRXT: (Einmal-) Reaktionsgefäße

L2ZT: 250 Teströhrchen (16 × 100 mm) für die Probenverdünnung

L2ZC: 250 Röhrchenverschlüsse für die Probenverdünnung

E2TC: Östradiol-Kontrolle (eine Konzentration)

Ebenfalls benötigt:
Destilliertes bzw. deionisiertes Wasser;
Röhrchen; Kontrollen

Testdurchführung

Für eine optimale Funktion des Gerätes ist unbedingt zu beachten, dass die Wartungen, wie im Handbuch für IMMULITE 2000 Systeme beschrieben, regelmäßig durchgeführt werden.

Die Angaben zur Vorbereitung, Einrichtung, Verdünnung, Kalibration, Test- und Qualitätskontrollverfahren entnehmen Sie bitte dem Handbuch für IMMULITE 2000 Systeme.

Empfohlenes Kalibrationsintervall:
2 Wochen

Proben zur Qualitätskontrolle:

Jeweils gültige gesetzlichen Bestimmungen oder Akkreditierungsanforderungen sind bei der Festlegung der Intervalle zur Durchführung der Qualitätskontrollen zu berücksichtigen.

Kontrollen oder Seren mit Östradiol in zumindest zwei Konzentrationen (niedrige und hohe) verwenden.

Siemens Healthcare Diagnostics empfiehlt die Verwendung von kommerziell verfügbaren Qualitätskontrollen in mindestens 2 Konzentrationen (niedrig und hoch). Der Systembetrieb gilt dann als zufriedenstellend, wenn die Analytwerte innerhalb des für das System zulässigen Kontrollbereichs oder des für die laborinternen Qualitätskontrollverfahren festgelegten zulässigen Bereichs liegen.

Referenzwerte

Basierend auf der Korrelation zum IMMULITE-Östradiol (siehe *Methodenvergleich*), wurden die folgenden Referenzbereiche ermittelt.

Die Referenzwerte für normale Ovulationszyklen wurden in einer internationalen Multicenterstudie mit dem IMMULITE® Östradiol Assay an mehr als 50 Probanden ermittelt. Die gesunden Probandinnen waren zwischen 16 und 44 Jahre alt. Die Blutabnahme erfolgte täglich

während eines kompletten Zyklus. (Siehe Darstellung „Menstrual Cycle“.)

Ovulationszyklen	n*	Östradiol, pg/ml	
		95 %	
		Median	Vertrauensbereich
Follikelphase	54 (708)	42	n.n.–160
Follikelphase 2.–3. Tag	54 (108)	31	n.n.–84
Periovulation ± 3 Tage	54 (378)	133	34–400
Luteal-Phase	54 (604)	93	27–246

*Patientenzahl (Anzahl der Einzelproben)

Ovulationszyklen	n*	Östradiol, pmol/l	
		95 %	
		Median	Vertrauensbereich
Follikelphase	54 (708)	154	n.n.–587
Follikelphase 2. – 3. Tag	54 (108)	114	n.n.–308
Periovulatory, ± 3 Tage	54 (378)	489	124–1468
Luteal-Phase	54 (604)	343	101–905

*Patientenzahl (Anzahl der Einzelproben)

In einer weiteren Studie des Herstellers mit dem IMMULITE-Östradiol Assay wurden folgende Referenzwerte ermittelt:

Gruppe	n	Östradiol, pg/ml		
		Mittelwert	Median	90 %-Bereich
Männer	50	30,5	29,7	n.n.–56
Frauen				
Postmenopausal unbehandelt	27	n.n.	n.n.	n.n.–30
Postmenopausal behandelt	27	n.n.	n.n.	n.n.–93
Orale Kontrazeptiva	61	35,2	24,5	n.n.–102

n.n.: nicht nachweisbar

Gruppe	n	Östradiol, pmol/l		
		Mittelwert	Median	90 % Bereich
Männer	50	112	109	n.n.–206
Frauen				
Postmenopausal unbehandelt	27	n.n.	n.n.	n.n.–110
Postmenopausal behandelt	27	n.n.	n.n.	n.n.–341
Orale Kontrazeptiva	61	129	90	n.n.–374

n.n.: nicht nachweisbar

Kinder: Die pädiatrischen Referenzbereiche (Kinder und Jugendliche) wurden in Übereinstimmung mit der CLSI-Richtlinie EP28-A3C für den IMMULITE Estradiol-Test festgelegt.²³ Dazu wurden Proben prospektiv von offensichtlich gesunden pädiatrischen Probanden entnommen, die unter Anwendung vordefinierter Einschlusskriterien ausgewählt wurden. Referenzwerte für Unterpopulationen wurden basierend auf dem Alter und den Tanner-Stadium-Untergruppen ermittelt, die wiederum auf der physiologischen Entwicklung basierten. Die Studie diente der Ermittlung von Referenzwerten für beide Geschlechter, wobei ungefähr dieselbe Anzahl von weiblichen und männlichen Probanden jeden Alters bzw. aus jeder Tanner-Stadium-Untergruppe in die Studie eingeschlossen werden sollten. Das Tanner-Stadium der Probanden wurde anhand der Schambehaarung sowie des Entwicklungsstadiums der Genitalien bzw. der Brust beurteilt. Die von Neinstein und Kaufman vorgeschlagene Skala wurde zur Bestimmung des Tanner-Stadiums verwendet.²⁴

Die Referenzbereiche und die Tanner-Werte basieren auf einem Mittelwert von 90 % (5. und 95. Perzentil). Bei Probenmengen, die für eine Berechnung des 5. und 95. Perzentils unzureichend waren, werden die beobachteten Mindest- und Höchstwerte entsprechend den Referenzbereichen und Referenzwerten in den Tabellen aufgeführt.

IMMULITE 2000/2000 XPi Estradiol pädiatrische Referenzwerte

Männlich

Alter (in Jahren)	n	Median	Bereich
		pg/ml	
2–3	10	< 20,0	< 20,0*→ 28,0†
4–9	57	< 20,0	< 20,0–41,9
10–13	119	< 20,0	< 20,0–34,7
14–21	117	26,9	< 20,0–59,2

Alter (in Jahren)	n	Median	Bereich
		pmol/l	
2–3	10	< 73,4	< 73,4*→ 102,8†
4–9	57	< 73,4	< 73,4–53,9
10–13	119	< 73,4	< 73,4–127,3
14–21	117	98,7	< 73,4–217,4

Weiblich

Alter (in Jahren)	n	Median	Bereich
		pg/ml	
2–3	17	< 20,0	< 20,0*→ 34,5†
4–9	44	20,9	< 20,0–40,7
10–11	55	27,5	< 20,0–176,0
12–21	162	60,0	< 20,0–235,2

Alter (in Jahren)	n	Median	Bereich
		pmol/l	
2–3	17	< 73,4	< 73,4*→ 126,6†
4–9	44	76,7	< 73,4–149,4
10–11	55	100,9	< 73,4–645,9
12–21	162	220,2	< 73,4–863,0

*Der angegebene Wert entspricht dem beobachteten messbaren Mindestwert; Probenmenge zur Berechnung des 5. Perzentils unzureichend.

† Der angegebene Wert entspricht dem beobachteten messbaren Höchstwert; Probenmenge zur Berechnung des 95. Perzentils unzureichend.

IMMULITE 2000/2000 XPi Estradiol pädiatrische Referenzwerte nach Tanner-Stadium

Männlich

Tanner-Stadium	n	Median	Bereich
		µg/dl	
1	73	< 20,0	< 20,0–38,0
2	63	< 20,0	< 20,0–30,9
3	63	< 20,0	< 20,0–54,2
4	58	26,4	< 20,0–51,8
5	46	30,0	< 20,0–62,3

Tanner-Stadium	n	Median	Bereich
		µmol/l	
1	73	< 73,4	< 73,4–139,5
2	63	< 73,4	< 73,4–113,4
3	63	< 73,4	< 73,4–199,0
4	58	96,7	< 73,4–190,2
5	46	110,1	< 73,4–228,7

Weiblich

Tanner-Stadium	n	Median	Bereich
		µg/dl	
1	72	< 20,0	< 20,0–54,2
2	46	34,3	< 20,0–177,2
3	64	47,5	< 20,0–203,5
4	46	56,7	< 20,0–227,5
5	50	89,7	< 20,0–363,5

Tanner-Stadium	n	Median	Bereich
		µmol/l	
1	72	< 73,4	< 73,4–199,1
2	46	125,7	< 73,4–650,3
3	64	174,1	< 73,4–746,8
4	46	207,9	< 73,4–834,7
5	50	329,0	< 73,4–1334,0

Diese Grenzwerte sind lediglich als *Richtlinien* aufzufassen. Jedes Labor sollte seine eigenen Referenzbereiche etablieren.

Grenzen der Methode

Proben von Schwangeren: Bei der Austestung von Proben, die von Schwangeren gewonnen wurden, sollte berücksichtigt werden, daß die Östriol-Spiegel so hoch sein können, daß Interferenzen möglich sind.

Proben von Säuglingen: Der Assay ist nicht evaluiert zur Bestimmung von Östradiol-Spiegeln im Serum von Neugeborenen. Kreuzreagierende Steroidhormone z. B. Östriol, die während der Schwangerschaft in hohen Konzentrationen vorliegen, können falsch-erhöhte Werte hervorrufen.

Heterophile Antikörper in Humansenen können mit Immunglobulinen aus den Assaykomponenten reagieren und Interferenzerscheinungen innerhalb des *in vitro* Immunoassays verursachen. (*Clin Chem* 1988;34:27-33) Proben von Patienten, die häufig mit Tier- bzw. Tierserumprodukten zu tun haben, können die erwähnten Interferenzen verursachen und zu anomalen Resultaten führen. Die verwendeten Reagenzien sind so konzipiert, dass das Risiko einer Interferenz mit den zu messenden Proben minimiert ist. Dennoch können potentiell Interaktionen zwischen seltenen Seren und den Testkomponenten auftreten. Zu diagnostischen Zwecken sollten die mit dem Assay erhaltenen Ergebnisse immer in Kombination mit der klinischen Untersuchung, der Patientenanamnese und anderen Befunden gesehen werden.

Das Medikament Fulvestrant (FASLODEX®)* kann zu falsch erhöhten Östradiol-Ergebnissen in Immunoassays führen. Werden Patienten mit Fulvestrant behandelt, sollte eine alternative Methode verwendet werden, bei der keine Kreuzreaktivität mit Fulvestrant erwartet wird, etwa Flüssigkeitschromatographie-Massenspektrometrie (LC-MS).

Aufgrund der Einführung neuer steroidbasierter Arzneimittel (Analoge), die ähnliche chemische Strukturen wie Östradiol aufweisen, besteht die Möglichkeit einer Kreuzreaktivität und von Ergebnissen, die nicht mit der Krankengeschichte des Patienten

übereinstimmen. In der Diagnostik sollte das Ergebnis des Tests stets unter Berücksichtigung der Anamnese, der klinischen Untersuchung und anderer Ergebnisse bewertet werden. Sind die Estradiol-Ergebnisse nicht mit der klinischen Evidenz konsistent, sollten Sie zur Bestätigung der Ergebnisse weitere Tests durchführen.

* FASLODEX® ist eine eingetragene Marke von AstraZeneca

Leistungsdaten

Siehe Tabellen und Grafiken mit *repräsentativen* Daten für den Assay. Die Ergebnisse sind als pg/ml ausgedrückt. (Alle Daten wurden – sofern nicht anders angegeben – aus Serumproben in Röhrchen ohne Gelbarrieren oder gerinnungsfördernde Zusätze gewonnen.)

Umrechnungsfaktor:

pg/ml $\times$ 3,671 $\rightarrow$ pmol/l

Messbereich:

20–2000 pg/ml

(73–7342 pmol/l)

Die Methode ist rückführbar auf einen internen Standard, der mittels qualifizierter Materialien und Messmethoden hergestellt wurde.

Analytische Sensitivität:

15 pg/ml

(55 pmol/l)

Präzision: Proben wurden innerhalb von 20 Tagen mit jeweils zwei Test-ansätzen in Doppelbestimmung gemessen (insgesamt 40 Bestimmungen und 80 Einzelmessungen). (Siehe Tabelle „Precision“.)

Präzisionsprofil: Eine Studie mit 10 Chargen und Proben im gesamten Messbereich, die in 10 bzw. 20 Wiederholungen bestimmt wurden, ergaben den im Abschnitt "Precision Profile" dargestellten Grafen.

Linearität: Proben wurden in verschiedenen Verdünnungen getestet. (Repräsentative Daten entnehmen Sie bitte der Tabelle „Linearity“.)

Wiederfindung: Die getesteten Proben waren mit drei Östradiol -Lösungen 1:19 versetzt (800, 1440 und 4020 pg/ml).

(Repräsentative Daten entnehmen Sie bitte der Tabelle „Recovery“.)

Spezifität: Das Antiserum wurde mit einem an der 6-Position derivatisierten Östradiol hergestellt und ist hoch spezifisch für Östradiol. (Siehe Tabelle „Specificity“.)

Bilirubin: Bilirubin hat in Konzentrationen bis zu 200 mg/l keinen Einfluss auf die Ergebnisse, der größer als die Impräzision des Assays selbst ist.

Biotin: Proben, die Biotin in einer Konzentration von 1500 ng/ml enthalten, zeigen eine Veränderung der Ergebnisse von kleiner oder gleich 10 %. Größere Biotin-Konzentrationen als diese können zu falschen Ergebnissen bei Patientenproben führen.

Hämolyse: Erythrozytenkonzentrate haben in Konzentrationen bis zu 30 µl/ml keinen Einfluss auf die Messung, der größer als die Impräzision des Assays selbst ist.

Lipämie: Triglyceride in Konzentrationen bis zu 3000 mg/dl kann sich auf die Testergebnisse auswirken. (Siehe Tabelle „Lipemia“.)

Alternativer Probentyp: Um die Auswirkungen von verschiedenen Probenarten zu untersuchen, wurde Blut von 33 Freiwilligen in Röhrchen ohne Additiva, in Heparin- und Becton Dickinson SST Vacutainer-Röhrchen gesammelt. Gleiche Volumina der jeweiligen Proben wurden mit verschiedenen Konzentrationen an estradiol versetzt, um Werte im gesamten Kalibrationsbereich zu erhalten, und die Proben anschließend mit dem IMMULITE 2000 Assay für Estradiol gemessen.

(Heparin) = 0.98 (Serum) + 11 pg/ml
 $r = 0.996$

(SST) = 0.98 (einfachen Röhrchen) + 15 pg/ml
 $r = 0.994$

Mittelwert:
476 pg/ml (Serum)
477 pg/ml (Heparin)
482 pg/ml (SST)

Methodenvergleich: Der Assay wurde auf der Basis von 97 Patientenproben mit

dem IMMULITE Östradiol Assay verglichen. (Konzentrationsbereich: ca. 20 bis 1800 pg/ml. Siehe graphische Darstellung.) Durch lineare Regression:

(IML 2000) = 0,90 (IML) + 18 pg/ml
 $r = 0,990$

Mittelwert:
337 pg/ml (IMMULITE 2000)
354 pg/ml (IMMULITE)

Anwendungsberatung

Bei Rückfragen wenden Sie sich bitte an Ihre Niederlassung.

www.siemens.com/diagnostics

Das Qualitätsmanagement-System der Siemens Healthcare Diagnostics Products Ltd. ist zertifiziert nach DIN EN ISO 13485.

Español

Estradiol

Utilidad del análisis: Para el diagnóstico *in vitro* utilizando con los analizadores IMMULITE 2000. Es un ensayo diseñado para la determinación cuantitativa de estradiol (estradiol-17β, E2) en suero, como ayuda en el diagnóstico diferencial de amenorreas y monitorización de la inducción de la ovulación, con o sin estimulación, en técnicas de reproducción asistida.

Números de Catálogo:

L2KE22 (200 tests), **L2KE26** (600 tests)

Código del Test: **E2** Color: **Rosa oscuro**

Resumen y Explicación del Test

El estradiol es una hormona esteroidea con una masa molecular de 272,3 daltons, la cual circula predominantemente unida a proteínas. Además del estradiol, otros estrógenos esteroideos naturales incluyen la estrona, el estriol y sus conjugados. Los estrógenos son hormonas secretadas principalmente por los folículos ováricos y también por las glándulas suprarrenales, el cuerpo lúteo, la placenta, y en los hombres por los testículos.

La secreción de las hormonas estrogénicas varía durante el ciclo menstrual durante todo el período de actividad ovárica. Las gonadotropinas de la hipófisis anterior regulan la secreción de las hormonas ováricas, del estradiol y de la progesterona; a su vez, el control hipotalámico de la producción de gonadotropina hipofisiaria está regulado por las concentraciones plasmáticas de los estrógenos y la progesterona. Este complejo sistema de retroalimentación da lugar al fenómeno cíclico de ovulación y menstruación.

Durante el embarazo, la placenta se convierte en la fuente principal de estrógenos. En la menopausia, la secreción ovárica de estrógenos decae de diferentes formas.

Principio del análisis

El ensayo IMMULITE 2000 Estradiol es un inmunoanálisis quimioluminiscente competitivo de fase sólida marcado con enzimas. La fase sólida (microesfera) está recubierta con anticuerpo policlonal de conejo anti-estradiol. La fase líquida contiene fosfatasa alcalina (intestino bovino de ternero) conjugada con estradiol.

La muestra del paciente y el reactivo se incuban junto con la microesfera recubierta durante 60 minutos. Durante este tiempo, el estradiol de la muestra compete con el estradiol conjugado con la enzima del reactivo por un número limitado de sitios de unión de anticuerpo de la microesfera. La muestra del paciente no unida y el conjugado con la enzima se eliminan después mediante lavados por centrifugación. Por último, el sustrato quimioluminiscente se añade al tubo de reacción que contiene la microesfera y la señal se genera en proporción a la enzima unida.

Ciclos de incubación: 1 × 60 minutos

Tiempo hasta el primer resultado:
65 minutos

Recogida de la muestra

La lipemia puede interferir con el ensayo. Se recomienda ultracentrifugar para aclarar las muestras lipémicas.

Las muestras hemolizadas podrían indicar una mala manipulación de la muestra antes de ser recibida por el laboratorio; en este caso, los resultados deben interpretarse con precaución.

La centrifugación de las muestras de suero antes de que se forme el coágulo puede ocasionar la presencia de fibrina. Para evitar resultados erróneos debidos a la presencia de fibrina, asegurarse que se ha formado el coágulo completamente antes de centrifugar las muestras. Algunas muestras, particularmente aquellas de pacientes sometidos a terapia anticoagulante, pueden requerir mayor tiempo de coagulación.

Los tubos para recoger sangre de distintos fabricantes pueden producir valores diferentes, dependiendo del material del tubo y de los aditivos, incluyendo barreras de gel o barreras físicas, activadores de la coagulación y/o anticoagulantes. El Estradiol IMMULITE 2000 no ha sido analizado con todos los distintos tipos de tubos. Para obtener detalles sobre los tipos de tubos que se han analizado, consulte la sección de Tipos de Muestras Alternativas.

Volumen Requerido: 25 µl de suero

Conservación: 2 días a 2–8°C, o 2 meses a –20°C¹⁸.

Dilución: Se recomienda que las muestras de pacientes que den un resultado superior a 1200 pg/ml deben ser diluidos y reprocesados. Si no diluyéramos, se obtendrían resultados clínicamente relevantes pero son más precisos los resultados que se obtienen en la parte de mayor sensibilidad de la curva.

Advertencias y Precauciones

Para uso diagnóstico *in vitro*.



**¡PRECAUCIÓN! RIESGO
BIOLÓGICO POTENCIAL**
Contiene material de origen

humano. Cada donación de sangre humana o componente sanguíneo ha sido probada por métodos aprobados por la FDA con el fin de detectar la presencia de anticuerpos de los virus de inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) y tipo 2 (VIH-2), así como el antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBsAg) y el anticuerpo frente al virus de la hepatitis C (VHC). Los resultados de estas pruebas fueron negativos (no repetidamente reactivos). Ninguna prueba ofrece total garantía de que en las muestras no haya estos agentes infecciosos u otros; por tanto, este material se deberá manipular conforme a las prácticas recomendables de laboratorio y las precauciones universales²⁰⁻²².

PRECAUCIÓN: Este dispositivo contiene material de origen animal y debería manipularse como potencial portador y transmisor de enfermedades.

Reactivos: Mantener a 2–8°C. Desechar de acuerdo con las normas aplicables.

Siga las precauciones universales y manipule todos los componentes como si fueran capaces de transmitir agentes infecciosos. Los materiales derivados de sangre humana han sido analizados y son negativos para sífilis; para anticuerpos frente al HIV 1 y 2; para el antígeno de superficie de hepatitis B y para los anticuerpos de hepatitis C.

Se ha usado Azida sodica, en concentraciones menores de 0,1 g/dl, como conservante. Para su eliminación, lavar con grandes cantidades de agua para evitar la constitución de residuos de azidas metálicas, potencialmente explosivas, en las canerías de cobre y plomo.

Sustrato quimioluminiscente: evite la contaminación y exposición a la luz directa del sol. (Ver el prospecto.)

Agua: Usar agua destilada o desionizada.

Materiales Suministrados

Los componentes representan un juego completo. Las etiquetas incluidas en la caja son necesarias para el ensayo.

Cartucho de bolas de Estradiol (L2E212)

Con códigos de barras. 200 bolas, recubiertas con anticuerpos policlonales de conejo anti-estradiol. Estable a 2–8°C hasta la fecha de caducidad.

L2KE22: 1 cartucho

L2KE26: 3 cartuchos

Vial de reactivo de Estradiol (L2E2A2)

Con códigos de barras. 11,5 ml de fosfatasa alcalina (de intestino de ternera) conjugada con estradiol en solución tampón, con conservante. Estable a 2–8°C hasta la fecha de caducidad.

L2KE22: 1 vial **L2KE26:** 3 viales

Antes de usar, cortar la parte superior de la etiqueta en la perforación, sin dañar el código de barras. Quitar el precinto del orificio del vial; encajar la cubierta deslizante en las rampas de la tapa del reactivo.

Ajustadores de Estradiol (LE2L, LE2H)

Dos viales (bajo y alto) de cada uno con 2 ml de estradiol en suero humano procesado, con conservante. Estable a 2–8°C durante 30 días después de abrirse, o hasta 6 meses (alicuotados) a –20°C.

L2KE22: 1 juego **L2KE26:** 2 juegos

Antes de hacer un ajuste, colocar las etiquetas a las alcuotas apropiadas (suministradas con el kit) sobre tubos de ensayo, de forma tal que los códigos de barras puedan ser leídos por el lector.

Componentes del kit que se suministran por separado

Diluyente de muestra del Estradiol (L2E2Z)

Para la dilución de muestras de alta concentración dentro del equipo. Un vial de un concentrado de suero humano, con conservante (listo para su uso) con niveles indetectables de estradiol. Estable a 2–8°C durante 30 días después de

abrise, o hasta 6 meses (aliquotados) a -20°C.

L2E2Z: 25 ml

Se suministran etiquetas con códigos de barras para usarse con este diluyente.

Antes de uso, colocar la etiqueta con el código de barras en un tubo de ensayo de 16 × 100 mm, así los códigos de barras pueden ser identificados por el lector del instrumento.

L2E2Z: 3 etiquetas

L2SUBM: Substrato quimioluminiscente

L2PWSM: Lavado de sonda

L2KPM: Kit de limpieza de sonda

LRXT: Tubos de reacción (desechables)

L2ZT: 250 Tubos del Diluyente de la Muestra (16 × 100 mm)

L2ZC: 250 Tapones del Tubo del Diluyente de la Muestra

E2TC: Control Estradiol (un nivel)

También necesarios

Agua destilada o desionizada; tubos de ensayo; controles

Ensayo

Aviso: para obtener un funcionamiento óptimo, es importante realizar todos los procedimientos del mantenimiento general según lo definido en el Manual del Operador de los sistemas IMMULITE 2000.

Consulte el Manual del Operador de los sistemas IMMULITE 2000 para la preparación, instalación, diluciones, ajuste, ensayo y procedimientos de control de calidad.

Intervalo de ajuste recomendado:

2 semanas

Muestras de Control de Calidad: Seguir las reglamentaciones gubernamentales o los requisitos de acreditación para conocer la frecuencia de control de calidad.

Utilizar controles o pools de sueros con al menos dos niveles diferentes de estradiol (bajo y alto).

Siemens Healthcare Diagnostics recomienda el uso de materiales de control de calidad comercializados con al menos 2 niveles (bajo y alto). Un nivel de

funcionamiento satisfactorio se consigue cuando los valores obtenidos del analito están dentro del rango de control aceptable para el sistema, o dentro del rango establecido determinado por un programa adecuado de control de calidad interno de laboratorio.

Valores Esperados

Partiendo de la base de su relación con el IMMULITE Estradiol (ver Método de Comparación), se puede esperar que el ensayo tenga esencialmente los mismos rangos de referencia.

Los valores de normalidad del Estradiol IMMULITE fueron obtenidos en un estudio multinacional, con mujeres voluntarias en aparente buen estado de salud, (edad: 16–44 años) y con tomas de sangre diarias hasta completar un ciclo completo ovulatorio. Ver "Menstrual Cycle Graph" (Curva del ciclo menstrual) en "Tables and Graphs" (Tablas y gráficos).

Ciclos ovulatorios	n*	Estradiol, pg/ml	
		Mediana	Central 95%
Fase folicular	54 (708)	42	ND–160
Fase folicular, Días 2 a 3	54 (108)	31	ND–84
Periovulatorio, ± 3 días	54 (378)	133	34–400
Luteal Phase	54 (604)	93	27–246

*Número de individuos (número total de resultados)

Ciclos ovulatorios	n*	Estradiol, pmol/l	
		Mediana	Central 95%
Fase folicular	54 (708)	154	ND–587
Fase folicular, Días 2 a 3	54 (108)	114	ND–308
Periovulatorio, ± 3 días	54 (378)	489	124–1468
Luteal Phase	54 (604)	343	101–905

*Número de individuos (número total de resultados)

Otro estudio realizado con el kit IMMULITE Estradiol dio lugar a los siguientes resultados.

Grupo	n	Estradiol, pg/ml			Rango del 90%
		Media	Mediana		
Hombres	50	30,5	29,7		ND–56
Mujeres					
Postmenopáusicas no tratadas	27	ND	ND		ND–30
Postmenopáusicas tratadas	27	ND	ND		ND–93
Anticonceptivos orales	61	35,2	24,5		ND–102

ND: no detectable

Grupo	n	Estradiol, pmol/l			Rango del 90%
		Media	Mediana		
Hombres	50	112	109		ND–206
Mujeres					
Postmenopáusicas no tratadas	27	ND	ND		ND–110
Postmenopáusicas tratadas	27	ND	ND		ND–341
Anticonceptivos orales	61	129	90		ND–374

ND: no detectable

Niños: Los intervalos de referencia de la población pediátrica (niños y adolescentes) para el ensayo IMMULITE Estradiol se establecieron de acuerdo con el documento EP28-A3C²³ del CLSI. Las muestras se obtuvieron de manera prospectiva de sujetos pediátricos aparentemente sanos siguiendo criterios de inclusión predefinidos. Se generaron valores de referencia para subpoblaciones basadas en subgrupos clasificados por edad y etapa de Tanner en función del desarrollo fisiológico. El estudio se ha diseñado para establecer valores de referencia para ambos géneros, e incluir un número aproximadamente equivalente de varones y hembras dentro de cada subgrupo de edad o etapa de Tanner. La etapa de Tanner de cada sujeto se evaluó en función del vello púbico y el desarrollo de los genitales/las mamas. La escala, propuesta por Neinstein y Kaufman, se

usó para determinar las etapas de Tanner²⁴.

Los intervalos de referencia y los valores de Tanner se basan en el 90% central (percentiles 5 y 95). Si las muestras no tienen un tamaño suficiente para calcular el percentil 5 o 95, se presentan los valores mínimos o máximos observados en las tablas Intervalos de referencia y Valores de referencia.

Intervalos de referencia de IMMULITE 2000/2000 XPI Estradiol para la población pediátrica

Varones

Edad (años)	n	Mediana	Rango
		pg/ml	
2–3	10	< 20,0	< 20,0*→ 28,0†
4–9	57	< 20,0	< 20,0–41,9
10–13	119	< 20,0	< 20,0–34,7
14–21	117	26,9	< 20,0–59,2

Edad (años)	n	Mediana	Rango
		pmol/l	
2–3	10	< 73,4	< 73,4*→ 102,8†
4–9	57	< 73,4	< 73,4–53,9
10–13	119	< 73,4	< 73,4–127,3
14–21	117	98,7	< 73,4–217,4

Hembras

Edad (años)	n	Mediana	Rango
			pg/ml
2–3	17	< 20,0	< 20,0*–> 34,5†
4–9	44	20,9	< 20,0–40,7
10–11	55	27,5	< 20,0–176,0
12–21	162	60,0	< 20,0–235,2

Edad (años)	n	Mediana	Rango
			pmol/l
2–3	17	< 73,4	< 73,4*–> 126,6†
4–9	44	76,7	< 73,4–149,4
10–11	55	100,9	< 73,4–645,9
12–21	162	220,2	< 73,4–863,0

* El valor presentado es el valor mínimo reportable observado; tamaño de muestra insuficiente para calcular un límite de percentil 5.

† El valor presentado es el valor máximo observado; tamaño de muestra insuficiente para calcular un límite de percentil 95.

Valores pediátricos de referencia de IMMULITE 2000/2000 XPi Estradiol por etapa de Tanner

Varones

Etapa de Tanner	n	Mediana	Rango
			µg/dl
1	73	< 20,0	< 20,0–38,0
2	63	< 20,0	< 20,0–30,9
3	63	< 20,0	< 20,0–54,2
4	58	26,4	< 20,0–51,8
5	46	30,0	< 20,0–62,3

Etapa de Tanner	n	Mediana	Rango
			µmol/l
1	73	< 73,4	< 73,4–139,5
2	63	< 73,4	< 73,4–113,4
3	63	< 73,4	< 73,4–199,0
4	58	96,7	< 73,4–190,2
5	46	110,1	< 73,4–228,7

Hembras

Etapa de Tanner	n	Mediana	Rango
			µg/dl
1	72	< 20,0	< 20,0–54,2
2	46	34,3	< 20,0–177,2
3	64	47,5	< 20,0–203,5
4	46	56,7	< 20,0–227,5
5	50	89,7	< 20,0–363,5

Etapa de Tanner	n	Mediana	Rango
			µmol/l
1	72	< 73,4	< 73,4–199,1
2	46	125,7	< 73,4–650,3
3	64	174,1	< 73,4–746,8
4	46	207,9	< 73,4–834,7
5	50	329,0	< 73,4–1334,0

Estos límites han de considerarse sólo como una *guía*. Cada Laboratorio deberá establecer sus propios rangos de referencia.

Limitaciones

Muestras de embarazo: Se deberá tener cuidado al analizar muestras tomadas durante el embarazo, ya que los niveles de estriol pueden ser lo suficientemente altos como para interferir.

Muestras neonatales: No se ha establecido la validez de este ensayo para utilizarse en muestras neonatales. Las reacciones cruzadas de los esteroides, incluyendo el estriol, que circulan a altas concentraciones durante este período pueden dar resultados falsamente altos.

Los anticuerpos heterofílicos en el suero humano pueden reaccionar con las inmunoglobulinas de los componentes del ensayo provocando interferencias con los inmunoanálisis *in vitro*. [Ver Boscato LM, Stuart MC. Heterophilic antibodies: a problem for all immunoassays. *Clin Chem* 1988;34:27-33.] Las muestras de los pacientes que frecuentemente están expuestos a animales o a productos séricos animales pueden presentar este tipo de interferencia que potencialmente ocasione un resultado anómalo. Estos reactivos han sido formulados para

minimizar el riesgo de interferencia, no obstante, pueden darse interacciones anómalas entre sueros conflictivos y los componentes del ensayo. Con fines de diagnóstico, los resultados obtenidos con este ensayo siempre deben ser usados en combinación con el examen clínico, la historia médica del paciente y cualquier otro dato clínico relevante.

El fármaco Fulvestrant (FASLODEX®)* puede producir resultados de estradiol falsamente elevados en los inmunoensayos. Con los pacientes tratados con Fulvestrant debe usarse un método alternativo que no se espere que muestre reactividad cruzada con Fulvestrant, como el método de cromatografía líquida-espectrometría de masas (LC-MS).

Con la aparición de nuevos medicamentos a base de esteroides (análogos) con estructuras químicas similares a la del estradiol, existe la posibilidad de que se produzca reactividad cruzada y resultados incoherentes con la historia clínica del paciente. Para finalidades de diagnóstico, los resultados deberán evaluarse siempre de acuerdo con la historia clínica del paciente, el examen clínico y otras observaciones. Si los resultados del estradiol son incoherentes con la evidencia clínica, se sugiere realizar análisis adicionales para confirmar el resultado.

* FASLODEX® es una marca registrada de AstraZeneca

Características Analíticas

Para ver resultados *representativos* de las cualidades del ensayo ver las tablas y los gráficos. Los resultados se expresan en pg/ml. (A no ser que se indique lo contrario, todos los resultados fueron generados en muestras de suero recogidas en tubos sin geles o activadores de la coagulación.)

Factor de Conversión:
pg/ml $\times$ 3,671 $\rightarrow$ pmol/l

Rango informable: 20–2000 pg/ml
(73–7342 pmol/l)

El ensayo es trazable a un estándar interno fabricado usando procedimientos de medida y materiales cualificados.

Sensibilidad: 15 pg/ml (55 pmol/l)

Precisión: Las muestras fueron analizadas por duplicado durante 20 días, en dos tandas de trabajo por día, para un total de 40 tandas y 80 replicados. (Ver la tabla de "Precision".)

Perfil de Precisión: Se han realizado una serie de estudios con 10 lotes de kit, usando muestras que cubren todo el rango de trabajo y procesandolas en 10 o 20 replicados. (Ver grafica de "Precision Profile".)

Linealidad: Las muestras fueron analizadas en varias diluciones. (Ver la tabla de "Linearity" para resultados representativos.)

Recuperación: Se analizaron muestras sobrecargadas 1 en 19 con tres soluciones de estradiol (800, 1440 y 4020 pg/ml). (Ver la tabla de "Recovery" para resultados representativos.)

Especificidad: El antisuero fue generado con un derivado en la posición 6 del estradiol, y es altamente específico para el estradiol. (Ver la tabla de "Specificity".)

Bilirrubina: La presencia de bilirrubina, en concentraciones hasta 200 mg/l, no tienen ningún efecto sobre los resultados en términos de precisión.

Biotina: Las muestras que contienen biotina en una concentración de 1500 ng/ml han demostrado un cambio igual o inferior al 10% en los resultados. Una concentración de biotina superior a esta puede producir resultados incorrectos para las muestras del paciente.

Hemolisis: La presencia de eritrocitos hasta concentraciones de 30 μ l/ml no tiene efecto en los resultados, en lo concerniente a la precisión del ensayo.

Lipemia: La presencia de triglicéridos, en concentraciones hasta 3000 mg/dl, puede interferir con el ensayo. (Ver la tabla de "Lipemia".)

Tipo de Muestra Alternativa: para evaluar el efecto de los diferentes tipos de muestras alternativos, se recogió sangre

de 33 voluntarios en tubos normales, tubos con Heparina, y tubos Vacutainer SST de Becton Dickinson. Volúmenes iguales de las diferentes muestras fueron sobrecargadas con diferentes concentraciones de estradiol, con la finalidad de cubrir todo el rango de calibración del ensayo, y procesadas con el procedimiento Estradiol IMMULITE 2000.

(Heparina) = 0,98 (Suero) + 11 pg/ml
 $r = 0,996$

(SST) = 0,98 (tubos simples) + 15 pg/ml
 $r = 0,994$

Medias:

476 pg/ml (Suero)

477 pg/ml (Heparina)

482 pg/ml (SST)

Comparación de los métodos: El ensayo fue comparado con el IMMULITE Estradiol en 97 muestras de pacientes.

(Rango de Concentración: aproximadamente 20 a 1800 pg/ml. Ver el gráfico.) Por regresión lineal:

(IML 2000) = 0,90 (IML) + 18 pg/ml
 $r = 0,990$

Medias:

337 pg/ml (IMMULITE 2000)

354 pg/ml (IMMULITE)

Asistencia técnica

Póngase en contacto con el distribuidor nacional.

www.siemens.com/diagnostics

El Sistema de Calidad de Siemens Healthcare Diagnostics Products Ltd. está certificado por la ISO 13485.

Français

IMMULITE 2000 Estradiol

Domaine d'utilisation : Réservé au diagnostic *in vitro* avec les Analyseurs des systèmes l'IMMULITE 2000 — pour la mesure quantitative de l'estradiol (estradiol-17 β , E2) dans le sérum. Ce test constitue une aide au diagnostic différentiel des aménorrhées, à la

surveillance d'ovulation provoquée, avec ou sans stimulation, lors de procréation médicale assistée (PMA).

Référence catalogue :

L2KE22 (200 tests), **L2KE26** (600 tests)

Code produit : **E2**

Code couleur : **rose foncé**

Introduction

L'estradiol est un stéroïde humain de masse moléculaire de 272,3 daltons qui circule principalement sous forme liée à des protéines. En plus de l'estradiol, les autres estrogènes stéroïdes naturels comprennent l'estrone, l'estriol et leurs dérivés. Les estrogènes sont des hormones sécrétées principalement par les follicules ovariens ainsi que par les glandes surrénales, le corps jaune, le placenta et, chez les sujets masculins, par les testicules.

Les hormones estrogéniques sont sécrétées à des taux variables au cours du cycle menstruel pendant toute la période d'activité ovarienne. Les gonadotrophines de l'hypophyse antérieure régulent la sécrétion des hormones ovariennes, l'estradiol et la progestérone ; le contrôle hypothalamique de la production de gonadotrophines pituitaires est assuré à son tour par les concentrations en estrogène et progestérone du plasma. Ce système de réactions complexes donne le phénomène cyclique de l'ovulation et de la menstruation.

Au cours de la grossesse, le placenta devient la principale source d'estrogènes. À la ménopause, la sécrétion ovarienne d'estrogènes diminue selon des taux variables.

Principe du test

IMMULITE 2000 Estradiol est un immunodosage enzymatique chimiluminescent par compétition en phase solide. La phase solide (bille) est revêtue d'anticorps polyclonaux anti-estradiol de lapin. La phase liquide est composée de phosphatase alcaline (intestins de veau) conjuguée à l'estradiol.

L'échantillon du patient et le réactif sont incubés avec la bille revêtue pendant 60 minutes. Pendant ce temps, l'estradiol de l'échantillon entre en compétition avec le conjugué estradiol-enzyme du réactif pour les sites en nombre limité de liaison des anticorps sur la bille. Les surplus d'échantillon et de réactif sont ensuite éliminés par lavages avec centrifugation. Enfin, le substrat chimiluminescent est ajouté au godet réactionnel qui contient la bille et le signal généré est proportionnel à l'enzyme liée.

Cycles d'incubation : 1 × 60 minutes

Temps de rendu du premier résultat :
65 minutes

Recueil des échantillons

Une lipémie pourra interférer avec le dosage. Il est recommandé de clarifier les échantillons lipémiques par ultracentrifugation.

Des échantillons hémolysés peuvent être révélateurs d'une préparation inadéquate du prélèvement avant son envoi au laboratoire ; il faudra donc interpréter les résultats avec prudence.

La centrifugation des échantillons sériques avant la formation complète du caillot peut entraîner la présence de fibrine. Pour éviter les résultats erronés dus à la présence de fibrine, s'assurer de la formation complète du caillot avant de centrifuger les échantillons. Certains échantillons, en particulier ceux provenant de patients sous anti-coagulants, peuvent nécessiter un temps plus long pour la formation du caillot.

Des tubes pour prélèvements sanguins provenant de fabricants différents peuvent donner des résultats différents, selon les matériaux et additifs utilisés, y compris gels ou barrières physiques, activateurs de la coagulation et/ou anticoagulants. Le coffret Estradiol IMMULITE 2000 n'a pas été testé sur tous les types de tubes possibles. Veuillez consulter le chapitre intitulé Autres Types d'Échantillons pour plus de renseignements sur les tubes qui ont été évalués.

Volume nécessaire : 25 µl de sérum

Conservation : 2 jours à 2–8°C ou 2 mois à –20°C.¹⁸

Dilution : Pour les échantillons de patients donnant des résultats supérieurs à 1200 pg/ml, il est recommandé de les diluer et de les retester. Un résultat correspondant à la clinique peut être obtenu sans dilution, cependant une valeur plus précise est obtenue avec un dosage dans la partie sensible de la courbe.

Précautions d'emploi

Réservé à un usage diagnostique *in vitro*.



AVERTISSEMENT ! RISQUE BIOLOGIQUE POTENTIEL

Contient du matériel d'origine humaine. Chaque don de sang ou de composant sanguin humain a été testé selon des méthodes homologuées par la FDA afin de détecter la présence d'anticorps anti-virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) et de type 2 (VIH-2), ainsi que la présence d'antigène de surface de l'hépatite B (HBsAg) et d'anticorps anti-virus de l'hépatite C (VHC). Les résultats de ces tests se sont révélés négatifs (ou positifs mais de façon non répétable). Aucun test ne peut garantir totalement l'absence d'agents infectieux tels que ceux-ci ou d'autres. Par conséquent, ce matériel doit être manipulé conformément aux bonnes pratiques de laboratoire et aux précautions universelles.²⁰⁻²²

AVERTISSEMENT : Ce dispositif contient un matériau d'origine animale et doit être manipulé comme un transporteur et transmetteur potentiels de maladies.

Réactifs : conserver les réactifs à 2–8°C. Éliminer les déchets conformément à la réglementation en vigueur.

Respecter les précautions d'emploi et manipuler tous les composants du coffret comme des produits potentiellement infectieux. Les réactifs dérivés de produits humains et utilisés dans ce coffret ont subi un test sérologique pour la Syphilis et des

tests de dépistage pour les anticorps anti-VIH1 et 2, anti-VHC et pour l'antigène de surface de l'hépatite B, qui se sont tous avérés négatifs.

De l'azide de sodium à des concentrations inférieures à 0,1 g/dl a été ajouté comme conservateur ; lors de l'élimination, l'évacuer avec de grandes quantités d'eau pour éviter une accumulation d'azides métalliques explosifs dans les canalisations.

Substrat chimiluminescent : éviter les contaminations et l'exposition directe au soleil. (Voir notice.)

Eau : utiliser de l'eau distillée ou désionisée.

Matériel fourni

Les composants de la trousse ne peuvent être utilisés que conjointement. Les étiquettes à l'intérieur du coffret sont nécessaires au dosage.

Cartouche de billes Estradiol (L2E212)
Avec code-barres. 200 billes revêtues d'un anticorps polyclonal de lapin anti-estradiol. Stable à 2–8°C jusqu'à la date de péremption.

L2KE22 : 1 cartouche
L2KE26 : 3 cartouches

Cartouche à réactif Estradiol (L2E2A2)
Avec code-barres. 11,5 ml de phosphatase alcaline (provenant des intestins de veau) conjuguée à de l'estradiol dans un tampon, avec conservateur. Stable à 2–8°C jusqu'à la date de péremption.

L2KE22 : 1 cartouche
L2KE26 : 3 cartouches

Avant l'emploi, retirer la partie supérieure de l'étiquette au niveau des perforations en ayant soin de ne pas endommager le code-barres. Retirer le film protecteur situé sur la partie supérieure de la cartouche-réactif ; insérer le couvercle coulissant entre les glissières sur le dessus de la cartouche-réactif.

Ajusteurs Estradiol (LE2L, LE2H)
2 flacons d'ajusteurs (« bas » et « haut ») de 2 ml chacun contenant de l'estradiol dans du sérum humain prétraité, avec

conservateur. Stable à 2–8°C 30 jours après ouverture ou 6 mois (aliquote) à –20°C.

L2KE22 : 1 jeu **L2KE26** : 2 jeux

Avant de procéder à un ajustement, placer les étiquettes correspondant à l'aliquot (fournies avec le coffret) sur des tubes de sorte que les code-barres soient lisibles par le lecteur.

Composants du coffret fournis séparément

Diluant Echantillon Estradiol (L2E2Z)
Pour la dilution à bord des échantillons de concentration élevée. Un flacon de solution concentrée (prête à l'emploi) Contenant du sérum humain, avec conservateur exempt de estradiol. Stable à 2–8°C pendant 30 jours après ouverture, ou 6 mois (aliquoté) à –20°C.
L2E2Z : 25 ml

Les étiquettes code-barres sont fournies avec le Diluant. Avant utilisation, placer l'étiquette appropriée sur un tube de 16 × 100 mm de façon que le code-barre puisse être lu par le lecteur de l'appareil.
L2E2Z : 3 étiquettes

L2SUBM : Substrat chimiluminescent
L2PWSM : Solution de lavage
L2KPM : Coffret de décontamination de l'aiguille de prélèvement
LRXT : Godets réactionnels (jetables)
L2ZT : 250 Tubes À essai De Diluant échantillon (16 × 100 mm)
L2ZC : 250 Bouchons pour tubes de diluants

E2TC : Contrôle Estradiol à un niveau

Egalement requis
Eau distillée ou désionisée ; tubes ; contrôles

Protocole de dosage

Noter que pour des performances optimales, il est important de réaliser toutes les procédures de maintenance de routine selon les instructions du Manuel de l'opérateur des systèmes IMMULITE 2000.

Voir le Manuel de l'opérateur des systèmes IMMULITE 2000 pour la préparation, le démarrage du système, la

dilution, les ajustements, le dosage et les procédures de contrôle de qualité.

Intervalle d'ajustement recommandé :
2 semaines

Echantillons pour le contrôle de qualité :
Suivre les réglementations gouvernementales et les exigences relatives aux accréditations en matière de fréquence de contrôle qualité.

Utiliser des contrôles ou des pools de sérums avec au moins deux niveaux de concentration (faible ou élevé) d'estradiol.

Siemens Healthcare Diagnostics recommande d'utiliser des échantillons de contrôle de qualité en vente dans le commerce et comprenant au moins 2 niveaux (bas et haut). Un niveau de performance satisfaisant est atteint lorsque les valeurs d'analyte obtenues se situent dans l'intervalle de contrôle acceptable du système ou dans un intervalle déterminé par un schéma de contrôle de qualité approprié interne au laboratoire.

Valeurs de référence

Compte tenu de la corrélation avec le test IMMULITE Estradiol (voir Méthode de Comparaison), on peut attendre de ce test qu'il ait, pour l'essentiel, les mêmes valeurs de référence.

Les valeurs de référence ont été déterminées en utilisant le test IMMULITE Estradiol dans une étude internationale incluant des femmes apparemment en bonne santé (de 16 à 44 ans), volontaires pour un prélèvement de sang quotidien pendant un cycle ovulatoire complet. (Voir « Menstrual Cycle Graph ».)

		Estradiol, pg/ml	
Cycles ovulatoires	n*	Médiane	Central 95 %
Phase folliculaire	54 (708)	42	ND–160
Phase folliculaire du 2 ^e au 3 ^e jour	54 (108)	31	ND–84
Phase péri ovulatoire, ± 3 jours	54 (378)	133	34–400
Phase lutéale	54 (604)	93	27–246

*Nombre de sujets (nombre total de résultats)

		Estradiol, pmol/l	
Cycles ovulatoires	n*	Médiane	Central 95 %
Phase folliculaire	54 (708)	154	ND–587
Phase folliculaire du 2 ^e au 3 ^e jour	54 (108)	114	ND–308
Phase péri ovulatoire, ± 3 jours	54 (378)	489	124–1468
Phase lutéale	54 (604)	343	101–905

*Nombre de sujets (nombre total de résultats)

Une autre étude effectuée avec le dosage IMMULITE Estradiol rapporte les résultats ci-dessous.

		Estradiol, pg/ml		
Population	n	Moyenne	Médiane	90 % Domaine
Hommes adultes	50	30,5	29,7	ND–56
Femmes adultes :				
Ménopausées non traitées	27	ND	ND	ND–30
Ménopausées traitées ¹	27	ND	ND	ND–93
Sous contraceptifs oraux	61	35,2	24,5	ND–102

ND : non détectable

		Estradiol, pmol/l		
		90 %		
Population	n	Moyenne	Médiane	Domaine
Hommes adultes	50	112	109	ND–206
Femmes adultes :				
Ménopausées non traitées	27	ND	ND	ND–110
Ménopausées traitées	27	ND	ND	ND–341
Sous contraceptifs oraux	61	129	90	ND–374

ND : non détectable

Population pédiatrique : Les intervalles de référence pour la population pédiatrique (enfants et adolescents) ont été établis pour le test IMMULITE Estradiol conformément à la directive EP28-A3C du CLSI.²³ Des échantillons ont été obtenus de manière prospective auprès de sujets pédiatriques apparemment en bonne santé, en utilisant des critères d'inclusion prédéfinis. Des valeurs de référence ont été générées pour les sous-populations en fonction de l'âge et du stade de Tanner, d'après le développement physiologique. L'étude a été conçue pour établir des valeurs de référence entre les sexes, et pour inclure un nombre à peu près égal d'hommes et de femmes dans chaque sous-groupe d'âge ou de stade de Tanner. Le stade de Tanner du sujet a été évalué d'après le développement des poils pubiens et des organes génitaux/de la poitrine. L'échelle proposée par Neinstein et Kaufman a été utilisée pour déterminer les stades de Tanner.²⁴

Les intervalles de référence et les valeurs de Tanner sont basés sur le domaine de mesure centré à 90 % (5^e et 95^e percentiles). Lorsque les tailles d'échantillon étaient insuffisantes pour calculer le 5^e ou le 95^e percentile, les valeurs observées minimales ou maximales sont présentées dans les tableaux Intervalles de référence et Valeurs de référence.

Intervalles de référence pour la population pédiatrique IMMULITE 2000/2000 XPi Estradiol

Hommes

Âge (années)	n	Médiane		Plage	
				pg/ml	
2–3	10	< 20,0		< 20,0*→ 28,0†	
4–9	57	< 20,0		< 20,0–41,9	
10–13	119	< 20,0		< 20,0–34,7	
14–21	117	26,9		< 20,0–59,2	

Âge (années)	n	Médiane		Plage	
				pmol/l	
2–3	10	< 73,4		< 73,4*→ 102,8†	
4–9	57	< 73,4		< 73,4–53,9	
10–13	119	< 73,4		< 73,4–127,3	
14–21	117	98,7		< 73,4–217,4	

Femmes

Âge (années)	n	Médiane		Plage	
				pg/ml	
2–3	17	< 20,0		< 20,0*→ 34,5†	
4–9	44	20,9		< 20,0–40,7	
10–11	55	27,5		< 20,0–176,0	
12–21	162	60,0		< 20,0–235,2	

Âge (années)	n	Médiane		Plage	
				pmol/l	
2–3	17	< 73,4		< 73,4*→ 126,6†	
4–9	44	76,7		< 73,4–149,4	
10–11	55	100,9		< 73,4–645,9	
12–21	162	220,2		< 73,4–863,0	

* La valeur présentée est la valeur mesurable minimale observée ; taille d'échantillon insuffisante pour calculer une limite du 5^e percentile.

† La valeur présentée est la valeur maximale observée ; taille d'échantillon insuffisante pour calculer une limite du 95^e percentile.

Valeurs de référence par stade de Tanner pour la population pédiatrique IMMULITE 2000/2000 XPi Estradiol

Hommes

Stade de Tanner	n	Médiane	Plage
			µg/dl
1	73	< 20,0	< 20,0–38,0
2	63	< 20,0	< 20,0–30,9
3	63	< 20,0	< 20,0–54,2
4	58	26,4	< 20,0–51,8
5	46	30,0	< 20,0–62,3

Stade de Tanner	n	Médiane	Plage
			µmol/l
1	73	< 73,4	< 73,4–139,5
2	63	< 73,4	< 73,4–113,4
3	63	< 73,4	< 73,4–199,0
4	58	96,7	< 73,4–190,2
5	46	110,1	< 73,4–228,7

Femmes

Stade de Tanner	n	Médiane	Plage
			µg/dl
1	72	< 20,0	< 20,0–54,2
2	46	34,3	< 20,0–177,2
3	64	47,5	< 20,0–203,5
4	46	56,7	< 20,0–227,5
5	50	89,7	< 20,0–363,5

Stade de Tanner	n	Médiane	Plage
			µmol/l
1	72	< 73,4	< 73,4–199,1
2	46	125,7	< 73,4–650,3
3	64	174,1	< 73,4–746,8
4	46	207,9	< 73,4–834,7
5	50	329,0	< 73,4–1 334,0

Utiliser ces valeurs à *titre indicatif* uniquement. Chaque laboratoire devrait établir ses propres valeurs de référence.

Limites

Échantillons de femmes enceintes : procéder avec prudence en testant les échantillons de femmes enceintes étant donné que les taux d'estriol peuvent être suffisamment importants pour interférer.

Échantillons de nouveau-nés : le test n'a pas été validé pour une utilisation sur des échantillons de nouveau-nés. Des stéroïdes, l'estriol compris, circulant à de fortes concentrations pendant cette période peuvent donner lieu à des résultats faussement élevés.

Les anticorps hétérophiles du sérum humain peuvent réagir avec les immunoglobulines faisant partie des composants du coffret et interférer avec les immunodosages *in vitro*. [Voir Boscato LM, Stuart MC. Heterophilic antibodies: a problem for all immunoassays. *Clin Chem* 1988;34:27-33.] Les échantillons provenant de patients fréquemment exposés aux animaux ou aux produits sériques d'origine animale peuvent présenter ce type d'interférence pouvant potentiellement donner un résultat anormal. Ces réactifs ont été mis au point afin de minimiser le risque d'interférence, cependant des interactions potentielles entre des rares sérums et les composants du test peuvent se produire. Dans un but diagnostique, les résultats obtenus avec ce dosage doivent toujours être utilisés en association avec un examen clinique, l'histoire médicale du patient et d'autres résultats.

Le fulvestrant (FASLODEX®)* peut provoquer des résultats d'estradiol faussement élevés dans les immunodosages. Pour les patients traités par le fulvestrant, une autre méthode qui n'est pas reconnue comme présentant une réactivité croisée avec le fulvestrant, telle que la chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse (LC-MS, Liquid Chromatography-Mass Spectrometry), devrait être utilisée.

Avec l'apparition de nouveaux médicaments (analogues) à base de stéroïdes dont les structures chimiques sont similaires à celles de l'estradiol, il existe une possibilité de réactivité croisée

et de résultats non cohérents avec l'historique clinique du patient. À des fins de diagnostic, les résultats devraient toujours être interprétés en rapport avec les antécédents médicaux du patient, les signes cliniques et autres constatations. Si les résultats de l'estradiol ne sont pas

cohérents avec les preuves cliniques, des tests supplémentaires sont suggérés pour confirmer le résultat.

* FASLODEX® est une marque déposée d'AstraZeneca

Performances du test

Consulter les tableaux et graphiques pour obtenir les données *représentatives* des performances du test. Les résultats sont donnés en pg/ml. (En l'absence de précision supplémentaire, tous les résultats ont été obtenus sur des échantillons sériques prélevés sur tubes sans gel, ni activateur de la coagulation.)

Facteur de conversion :

pg/ml $\times$ 3,671 $\rightarrow$ pmol/l

Domaine de mesure : 20–2000 pg/ml (73–7342 pmol/l)

Le dosage peut être retracé à un standard interne, manufacturé à l'aide de matériaux et procédures de mensuration qualifiées.

Sensibilité analytique : 15 pg/ml (55 pmol/l)

Précision : Les échantillons ont été dosés en double essai pendant 20 jours, avec 2 séries par jour, soit au total 40 séries et 80 doublets. (Voir le tableau « Precision ».)

Profil de précision : Dans une série d'études incluant 10 lots différents de coffrets, des échantillons couvrant le domaine de mesure ont été dosés de 10 à 20 fois par série. (Voir le graphique « Precision Profile ».)

Test de dilution : Les échantillons ont été testés avec des taux de dilution variés. (Voir le tableau « Linearity » pour des données représentatives.)

Test de récupération : Les échantillons testés ont été chargés dans un rapport de 1 à 19 avec trois solutions d'estradiol (800, 1440 et 4020 pg/ml). (Voir le tableau « Recovery » pour des données représentatives.)

Spécificité : L'antisérum a été généré avec un dérivé d'estradiol en position 6, il est hautement spécifique de l'estradiol. (Voir le tableau « Specificity ».)

Bilirubine : La présence de bilirubine ne présente aucun effet sur les résultats ni sur la précision du dosage si la concentration ne dépasse pas 200 mg/l.

Biotine : Les échantillons contenant de la biotine à une concentration de 1500 ng/ml présentent un changement de résultats inférieur ou égal à 10 %. Des concentrations de biotine supérieures à cette valeur peuvent entraîner des résultats d'échantillons patients erronés.

Hémolyse : La présence d'agrégat d'hématies jusqu'à une concentration de 30 μ l/ml, n'a aucun effet sur les résultats quant à la précision du dosage.

Lipémie : La présence de triglycérides si la concentration ne dépasse pas 3000 mg/dl pourra interférer avec le dosage. (Voir le tableau « Lipemia ».)

Autres types d'échantillons : Pour estimer l'effet de l'utilisation de différents type d'échantillons, 33 volontaires ont été prélevés sur tubes secs, héparinés, et sur tubes Vacutainer SST Becton Dickinson. Des volumes égaux de ces différents échantillons ont été mélangés avec plusieurs concentrations d'estradiol pour obtenir des valeurs à l'intérieur du domaine de mesure du test puis dosés avec le protocole l'IMMULITE 2000 Estradiol.

(Héparine) = 0,98 (Sérum) + 11 pg/ml
 $r = 0,996$

(SST) = 0,98 (tubes ordinaires) + 15 pg/ml
 $r = 0,994$

Moyennes :
476 pg/ml (Sérum)
477 pg/ml (Héparine)
482 pg/ml (SST)

Comparaison de méthodes : le test a été comparé au test IMMULITE Estradiol sur 97 échantillons (dont les concentrations

allaient d'environ 20 à 1800 pg/ml. Voir graphique.) Par régression linéaire :

(IML 2000) = 0,90 (IML) + 18 pg/ml
 $r = 0,990$

Moyennes :

337 pg/ml (IMMULITE 2000)

354 pg/ml (IMMULITE)

Assistance technique

Contactez votre distributeur national.

www.siemens.com/diagnostics

Le Système Qualité de Siemens Healthcare
Diagnostics Products Ltd. est certifié ISO 13485.

Italiano

IMMULITE 2000 Estradiolo

Uso: Ad uso diagnostico *in vitro* con i Sistemi IMMULITE 2000 — per la misurazione quantitativa dell'estradiolo (estradiol-17 β , E2) nel siero, quale ausilio nella diagnosi differenziale dell'amenorrea e del monitoraggio dell'induzione dell'ovulazione con e senza stimolazione nelle tecniche di riproduzione assistita (ART).

Codice: **L2KE22** (200 test),

L2KE26 (600 test)

Codice del Test: **E2** Colore: **Rosa Scuro**

Riassunto e Spiegazione del Test

L'Estradiolo è un ormone steroideo con un peso molecolare di 272,3 dalton che circola prevalentemente legato alle proteine. Oltre all'Estradiolo altri estrogeni steroidei naturali comprendono l'Estrone, l'Estrione ed i loro coniugati. Gli estrogeni sono ormoni secreti principalmente dai follicoli ovarici, dalle ghiandole surrenali, dal corpo luteo, dalla placenta e, nei maschi, dai testicoli.

Gli estrogeni vengono secreti con ritmi variabili nel corso del ciclo mestruale per tutto il periodo di attività delle ovaie. Le gonadotropine dell'ipofisi anteriore regolano la secrezione degli ormoni

ovarici, quali l'estradiolo ed il progesterone, il controllo ipotalamico della produzione di gonadotropina ipofisaria viene regolato dai livelli plasmatici di estrogeni e di progesterone. Questo complesso sistema di feedback provoca il fenomeno ciclico dell'ovulazione e della mestruazione.

Nel corso della gravidanza la placenta diventa la sorgente principale di estrogeni. Durante la menopausa la secrezione ovarica diminuisce con ritmi variabili.

Principio del procedimento

IMMULITE 2000 Estradiolo è un immunodosaggio chemiluminescente competitivo, in fase solida e con enzima marcato. La fase solida (biglia) è coattata con anticorpo policlonale di coniglio anti-estradiolo. La fase liquida consiste di fosfatasi alcalina (da intestino di vitello) coniugata all'estradiolo.

Il campione del paziente e il reagente vengono messi in incubazione insieme alla sferetta coattata per 60 minuti. Durante questo tempo, l'estradiolo presente nel campione compete con l'estradiolo coniugato con l'enzima del reagente per un numero limitato di siti di legame dell'anticorpo coattato alla sferetta. Il campione del paziente e il coniugato enzimatico che non si sono legati vengono quindi rimossi attraverso lavaggi centrifughi. Infine, il substrato chemiluminescente è aggiunto alla cuvetta di reazione contenente la sferetta e il segnale è generato in proporzione all'enzima legato.

Cicli d'incubazione: 1 × 60 minuti

Tempo al Primo Risultato: 65 minuti

Raccolta del Campione

La lipemia potrebbe interferire con la prova. È raccomandata un'ultracentrifuga per eliminare i campioni lipemici.

I campioni emolizzati posson indicare il trattamento non idoneo del campione prima dell'arrivo al laboratorio; per questo motivo, i risultati devono essere interpretati con prudenza.

La centrifugazione dei campioni di siero prima che la coagulazione sia completa può produrre fibrina. Per evitare risultati errati dovuti alla presenza di fibrina, assicurarsi che il processo di coagulazione sia completo prima di centrifugare i campioni. Alcuni campioni, in modo particolare quelli di pazienti sottoposti a terapia con anticoagulanti, possono richiedere tempi di coagulazione più lunghi.

Provette per il prelievo di sangue di produttori diversi possono dare valori differenti, a seconda dei materiali e degli additivi usati, incluso gel o barriere fisiche, attivatori di coaguli e/o anticoagulanti. L'IMMULITE 2000 Estradiolo non è stato verificato con tutte le possibili variazioni di tipi di provette. Consultare la sezione riguardante Campioni Alternativi per dettagli sulle provette testate.

Volume richiesto: 25 µL di siero

Conservazione: 2 giorni a 2–8°C o 2 mesi a –20°C.¹⁸

Diluizione: Si consiglia di ridosare dopo diluizione i campioni con valori superiori a 1200 pg/mL. Infatti benché il risultato ottenuto senza diluizione sia clinicamente attendibile, la diluizione del campione consente di ottenere una maggior accuratezza del dato riportando il valore a livello della porzione più sensibile della curva.

Avvertenze e Precauzioni

Ad uso diagnostico *in vitro*.



ATTENZIONE! POTENZIALE PERICOLO BIOLOGICO

Contiene materiale di origine umana. Ciascuna donazione di sangue o componenti ematici umani è stata testata con metodi approvati dalla FDA per rilevare la presenza di anticorpi al virus dell'immunodeficienza umana tipo 1 (HIV-1) e tipo 2 (HIV-2), nonché per l'antigene di superficie dell'epatite B (HBsAg) e gli anticorpi al virus dell'epatite C (HCV). I risultati dei test sono stati negativi (non ripetutamente reattivi). Nessun test offre assicurazione completa che questi o altri agenti infettivi siano assenti; questo materiale va trattato utilizzando le corrette prassi di laboratorio e le precauzioni universali.²⁰⁻²²

ATTENZIONE: Questo dispositivo contiene sostanze di origine animale e deve essere considerato come potenziale portatore e trasmettitore di agenti patogeni.

Reagenti: Conservare a 2–8°C. Scartare in conformità alle leggi applicabili.

Seguire le precauzioni universali, e maneggiare tutti i componenti come se fossero capaci di trasmettere agenti infettivi. Sono stati analizzati i materiali di sorgente dal sangue umano e sono stati trovati non reattivi per sifilide; per anticorpi ad HIV 1 e 2; per l'antigene superficiale dell'epatite B; e per anticorpi all'epatite C.

È stata aggiunta Sodio Azide a concentrazioni inferiori a 0,1 g/dL come conservante. Al momento dell'eliminazione, irrorare con molta acqua per evitare la formazione di azidi metalliche potenzialmente esplosive nelle tubature di piombo e di rame.

Substrato Chemiluminescente: Evitare la contaminazione e l'esposizione alla luce solare diretta. (Vedi metodica.)

Acqua: Utilizzare solo acqua distillata o deionizzata.

Materiali Forniti

I componenti costituiscono un unico set. Le etichette all'interno della confezione sono necessarie per eseguire i dosaggi.

Contenitore di Sferette Estradiolo (L2E212)

Con codice a barre. 200 sferette coattate con un anticorpo policlonale di coniglio anti-Estradiolo. Stabile a 2–8°C fino alla data di scadenza.

L2KE22: 1 confezione

L2KE26: 3 confezioni

Porta Reagente Estradiolo (L2E2A2)

Con codice a barre. 11,5 mL di fosfatasi alcalina (intestino di vitello) coniugata con estradiolo in un tampone, con conservanti. Stabile a 2–8°C fino alla data di scadenza.

L2KE22: 1 Porta Reagente

L2KE26: 3 Porta Reagenti

Prima dell'utilizzo rimuovere la parte superiore dell'etichetta lungo la perforazione senza danneggiare il codice a barre. Togliere il foglio protettivo dalla parte superiore del flacone. Far scattare nella corretta posizione il coperchio scorrevole lungo le guide del coperchio del reagente.

Calibratori Estradiolo (LE2L, LE2H)

Due flaconi (Basso ed Alto), ciascuno con 2 mL di estradiolo in siero umano trattato, con conservanti. Stabile a 2–8°C per 30 giorni dopo l'apertura o per 6 mesi (aliquotato) a –20°C.

L2KE22: 1 set **L2KE26:** 2 set

Prima di ricalibrare collocare le etichette giuste sulle provette delle aliquote (fornite col kit) cosicché i codici a barre possano essere registrati dal lettore.

I componenti dei kit sono forniti separatamente

Diluente dell'Estradiolo (L2E2Z)

Per la diluizione interna di campioni ad elevata concentrazione. Una provetta di siero umano processato, con conservanti, concentrato (pronto all'uso), contenente livelli da non rilevabili a bassi di estradiolo. Stabile a 2–8°C per 30 giorni dopo

l'apertura, e per 6 mesi (aliquotato) a –20°C.

L2E2Z: 25 mL

Vengono fornite le etichette da utilizzarsi con il Diluente. Prima dell'utilizzo, collocare un'etichetta appropriata su una provetta 16 × 100 mm cosicché i codici a barre possano essere letti dal lettore interno.

L2E2Z: 3 etichette

L2SUBM: Substrato Chemiluminescente

L2PWSM: Tampone di Lavaggio dell'Ago

L2KPM: Kit di Pulizia dell'Ago

LRXT: Tubi di Reazione (monouso)

L2ZT: 250 Provette (16 × 100 mm) per Diluente del Campione

L2ZC: 250 Tappini per Provette del Diluente del Campione

E2TC: Controllo dell'Estradiolo (livello unico)

Materiali richiesti

Acqua distillata o deionizzata; provette; controlli

Procedura del Dosaggio

Attenzione: per ottenere prestazioni ottimali, è importante effettuare tutte le procedure di manutenzione di routine come definite nel Manuale dell'Operatore dei Sistemi IMMULITE 2000.

Consultare il Manuale dell'Operatore dei Sistemi IMMULITE 2000 per preparazione, messa a punto, diluizione, calibrazione, dosaggio e procedure di controllo di qualità.

Intervallo di Calibrazione Consigliato: 2 settimane

Campioni per il controllo della qualità:

Per la frequenza del controllo di qualità seguire le normative in vigore o i requisiti di accreditamento.

Usare i controlli o campioni di siero con almeno due livelli (basso ed alto) del Estradiolo.

Siemens Healthcare Diagnostics consiglia l'utilizzo di materiali di controllo della qualità disponibili in commercio con almeno 2 livelli (bassi e alti). Un livello soddisfacente di prestazioni si raggiunge quando i valori dell'analita ottenuti

rientrano nei range di accettabilità del Controllo per il sistema o nei range stabiliti all'interno del laboratorio attraverso un programma appropriato di valutazione del controllo di qualità.

I valori attesi

Data l'affinità con il dosaggio Estradiolo IMMULITE (vedi "Confronto di Metodi") ci si attende che il dosaggio abbia gli stessi range di riferimento.

I range di riferimento sono stati generati utilizzando il kit Estradiolo IMMULITE all'interno di uno studio multi-nazionale che ha coinvolto donne in apparente buona salute (età: 16–44 anni), che volontariamente hanno collaborato sottoponendosi ad un prelievo giornaliero di sangue per l'intera durata di un ciclo ovarico. (Vedi grafico del "Ciclo Mestruale".)

Estradiolo, pg/mL			
Cicli Ovulatori	n*	Mediana	Range Centrale 95%
Fase Follicolare	54 (708)	42	ND–160
Fase Follicolare, giorni da 2 a 3	54 (108)	31	ND–84
Fase Perioovulato ± 3 giorni	54 (378)	133	34–400
Fase Luteinica	54 (604)	93	27–246

*Numero di soggetti (numero totale di risultati)

Estradiolo, pmol/L			
Cicli Ovulatori	n*	Mediana	Range Centrale 95%
Fase Follicolare	54 (708)	154	ND–587
Fase Follicolare, giorni da 2 a 3	54 (108)	114	ND–308
Fase Perioovulato ± 3 giorni	54 (378)	489	124–1468
Fase Luteinica	54 (604)	343	101–905

*Numero di soggetti (numero totale di risultati)

Un altro studio effettuato con il kit Estradiolo IMMULITE ha prodotto i seguenti risultati:

Estradiolo, pg/mL				
Gruppo	n	Media	Mediana	Range 90%
Uomini	50	30,5	29,7	ND–56
Donne				
Soggetti non trattati Postmenopausa	27	ND	ND	ND–30
Soggetti trattati Postmenopausa	27	ND	ND	ND–93
Contraccettivi Orali	61	35,2	24,5	ND–102

ND: Non determinabile

Estradiolo, pmol/L				
Gruppo	n	Media	Mediana	Range 90%
Uomini	50	112	109	ND–206
Donne				
Soggetti non trattati Postmenopausa	27	ND	ND	ND–110
Soggetti trattati Postmenopausa	27	ND	ND	ND–341
Contraccettivi Orali	61	129	90	ND–374

ND: Non determinabile

Popolazione pediatrica: Sono stati stabiliti gli intervalli di riferimento per la popolazione pediatrica (bambini e adolescenti) per il dosaggio IMMULITE Estradiolo in conformità alle linee guida CLSI EP28-A3C.²³ I campioni sono stati raccolti in modo prospettico da soggetti pediatrici apparentemente sani, utilizzando criteri di inclusione predefiniti. I valori di riferimento per le sottopopolazioni sono stati generati sulla base di sottogruppi suddivisi per età e stadio di Tanner sulla base dello sviluppo fisiologico. Lo studio è stato sviluppato per determinare i valori di riferimento tra la popolazione maschile e femminile, al fine di includere un numero approssimativamente simile di maschi e femmine all'interno di ciascun sottogruppo per età o stadio di Tanner. Lo stadio di Tanner del soggetto è stato valutato sulla base della peluria pubica e dello sviluppo

dei genitali/del seno. È stata utilizzata la scala proposta da Neinstein e Kaufman per determinare gli stadi di Tanner.²⁴

Gli intervalli di riferimento e i valori relativi allo stadio di Tanner si basano sul 90% centrale (5° e 95° percentile). Laddove il numero di campioni non è stato sufficiente per poter effettuare il calcolo del 5° o 95° percentile, vengono indicati i valori massimo e minimo osservati nelle tabelle degli Intervalli di riferimento e dei Valori di riferimento.

Intervalli di riferimento pediatrici di IMMULITE 2000/2000 XPi Estradiolo

Maschi

Età (anni)	n	Mediana	Range
			pg/mL
2-3	10	< 20,0	< 20,0*→ 28,0†
4-9	57	< 20,0	< 20,0-41,9
10-13	119	< 20,0	< 20,0-34,7
14-21	117	26,9	< 20,0-59,2

Età (anni)	n	Mediana	Range
			pmol/L
2-3	10	< 73,4	< 73,4*→ 102,8†
4-9	57	< 73,4	< 73,4-53,9
10-13	119	< 73,4	< 73,4-127,3
14-21	117	98,7	< 73,4-217,4

Femmine

Età (anni)	n	Mediana	Range
			pg/mL
2-3	17	< 20,0	< 20,0*→ 34,5†
4-9	44	20,9	< 20,0-40,7
10-11	55	27,5	< 20,0-176,0
12-21	162	60,0	< 20,0-235,2

Età (anni)	n	Mediana	Range
			pmol/L
2-3	17	< 73,4	< 73,4*→ 126,6†
4-9	44	76,7	< 73,4-149,4
10-11	55	100,9	< 73,4-645,9
12-21	162	220,2	< 73,4-863,0

*È indicato il valore minimo refertabile osservato; numero di campioni insufficiente per il calcolo del limite del 5° percentile.

†È indicato il valore massimo refertabile osservato; numero di campioni insufficiente per il calcolo del limite del 95° percentile.

Valori di riferimento pediatrici di IMMULITE 2000/2000 XPi Estradiolo per stadio di Tanner

Maschi

Stadio di Tanner	n	Mediana	Range
			µg/dL
1	73	< 20,0	< 20,0-38,0
2	63	< 20,0	< 20,0-30,9
3	63	< 20,0	< 20,0-54,2
4	58	26,4	< 20,0-51,8
5	46	30,0	< 20,0-62,3

Stadio di Tanner	n	Mediana	Range
			µmol/L
1	73	< 73,4	< 73,4-139,5
2	63	< 73,4	< 73,4-113,4
3	63	< 73,4	< 73,4-199,0
4	58	96,7	< 73,4-190,2
5	46	110,1	< 73,4-228,7

Femmine

Stadio di Tanner	n	Mediana	Range
			µg/dL
1	72	< 20,0	< 20,0-54,2
2	46	34,3	< 20,0-177,2
3	64	47,5	< 20,0-203,5
4	46	56,7	< 20,0-227,5
5	50	89,7	< 20,0-363,5

Stadio di Tanner	n	Mediana	Range
			µmol/L
1	72	< 73,4	< 73,4-199,1
2	46	125,7	< 73,4-650,3
3	64	174,1	< 73,4-746,8
4	46	207,9	< 73,4-834,7
5	50	329,0	< 73,4-1334,0

Detti valori dovrebbero essere considerati solo come *suggerimento*. Ogni laboratorio dovrebbe stabilire i propri range di riferimento.

Limiti

Campioni provenienti da donne in gravidanza: Eseguire con cautela il dosaggio di campioni provenienti da donne in gravidanza, poiché i livelli di Estriolo possono essere elevati e quindi interferire.

Campioni neonatali: Il dosaggio non è stato validato per l'utilizzo con campioni neonatali. Gli steroidi che crossreagiscono, quali l'Estriolo, circolanti a livelli alti nel corso di detto periodo, possono causare risultati falsamente elevati.

Gli anticorpi eterofili presenti nel siero umano possono reagire con le immunoglobuline presenti nelle componenti del dosaggio provocando un'interferenza con i dosaggi *in vitro*. [Vedi Boscato LM, Stuart MC. Heterophilic antibodies: a problem for all immunoassays. *Clin Chem* 1988;34: 27-33.] Campioni di pazienti routinariamente esposti agli animali o a prodotti derivati da siero di animali possono presentare questo tipo di interferenza causa potenziale di risultati anomali. Questi reagenti sono stati formulati per minimizzare il rischio di interferenze, tuttavia, possono verificarsi interazioni potenziali tra sieri rari e componenti del test. A scopo diagnostico, i risultati ottenuti con questo dosaggio devono sempre essere utilizzati unitamente all'esame clinico, all'anamnesi del paziente e ad altre indagini di laboratorio.

Il farmaco Fulvestrant (FASLODEX®)* potrebbe determinare risultati falsamente elevati di estradiolo negli immunodosaggi. Per i pazienti trattati con Fulvestrant, deve essere utilizzato un metodo alternativo che non si prevede provochi reattività crociata con Fulvestrant, ad esempio la Spettrometria di massa-cromatografia liquida (LC-MS).

Con l'avvento di nuovi farmaci a base di steroidi (analoghi) con strutture chimiche simili all'estradiolo, vi è la possibilità di reattività crociata e risultati in contrasto con la storia clinica dei pazienti. Ai fini diagnostici, i risultati vanno sempre

valutati unitamente all'anamnesi clinica del paziente, all'esame clinico e ad altri riscontri. Se i risultati dell'estradiolo sono in contrasto con le prove cliniche, si suggerisce di eseguire ulteriori esami per confermare il risultato.

* FASLODEX® è un marchio registrato di AstraZeneca

Dati sulle prestazioni

Vedere le tabelle e le grafiche per i dati *rappresentativi* delle prestazioni della prova. I risultati sono espressi in pg/mL. (Se non è notato altrimenti, tutti i risultati sono stati generati nei campioni di siero raccolti in tubi senza barriere di gelatina o additivi che promuovono la coagulazione.)

Fattore di Conversione:

pg/mL × 3,671 → pmol/L

Range di Riferimento:

20–2000 pg/mL (73–7342 pmol/L)

Il dosaggio è standardizzato verso uno standard interno preparato usato con materiali e secondo procedure di qualità.

Sensibilità analitica: 15 pg/mL (55 pmol/L)

Precisione: Sono stati dosati campioni in doppio in 20 giorni, due sedute al giorno, per un totale di 40 sedute ed 80 replicati. (Vedi la Tabella "Precision".)

Profilo di Precisione: nello studio effettuato su 10 diversi lotti, i campioni con valori nell'ambito di tutto l'intervallo di lavoro del kit, sono stati dosati in 10 o 20 replicati per seduta. (Vedi il grafico "Precision Profile".)

Linearità: I campioni sono stati dosati a varie diluzioni. (Vedi la tabella "Linearity" per dati rappresentativi.)

Recupero: Sono stati dosati campioni 1:19 cui sono state aggiunte tre soluzioni di Estradiolo (800, 1440 e 4020 pg/mL). (Vedi la tabella "Recovery" per dati rappresentativi.)

Specificità: L'antisiero è stato generato con un derivato dell'estradiolo modificato in posizione -6, ed è altamente specifico per l'estradiolo. (Vedi la Tabella "Specificity".)

Bilirubina: La presenza di bilirubina in concentrazioni fino a 200 mg/L non ha nessun effetto sui risultati entro il range di precisione del dosaggio.

Biotina: I campioni che contengono biotina a una concentrazione di 1500 ng/mL dimostrano una variazione nei risultati inferiore o pari al 10%. Le concentrazioni di biotina superiori a questo valore potrebbero portare a risultati non corretti dei campioni dei pazienti.

Emolisi: La presenza di globuli rossi impaccati in concentrazioni fino a 30 μ L/mL non ha effetto sui risultati entro il range di precisione del dosaggio.

Lipemia: La presenza di trigliceridi in concentrazioni fino a 3000 mg/dL potrebbe interferire con la prova. (Vedi tabella "Lipemia").

Tipo di Campione Alternativo: Per determinare l'effetto di campioni alternativi, è stato prelevato del sangue da 33 volontari in provette semplici, eparinizzate, e Becton Dickinson Vacutainer SST. Ad ugual volumi di campioni misti sono state aggiunte varie concentrazioni di estradiolo per ottenere valori lungo l'intero range di calibrazione del dosaggio e quindi dosati con il kit IMMULITE 2000 Estradiolo.

(Eparina) = 0,98 (Siero) + 11 pg/mL
 $r = 0,996$

(SST) = 0,98 (tubi semplici) + 15 pg/mL
 $r = 0,994$

Valore medio:
476 pg/mL (Siero)
477 pg/mL (Eparina)
482 pg/mL (SST)

Paragone dei metodi: La prova è stata paragonata all'Estradiolo IMMULITE su 97 campioni. (Gamma di concentrazione: da 20 a 1800 pg/mL circa. Vedere la grafica.) Mediante regressione lineare:

(IML 2000) = 0,90 (IML) + 18 pg/mL
 $r = 0,990$

Valore medio:
337 pg/mL (IMMULITE 2000)
354 pg/mL (IMMULITE)

Assistenza Tecnica

All'estero: Si prega di contattare il proprio Distributore Nazionale.

www.siemens.com/diagnostics

Il Sistema Qualità della Siemens Healthcare Diagnostics Products Ltd. è certificato ISO 13485.

Português

Estradiol

Utilização: Para uso em diagnóstico *in vitro* com os Analisadores dos Sistemas IMMULITE 2000 — para a detecção quantitativa do estradiol (estradiol-17 β , E2) no soro, no auxílio do diagnóstico diferencial da amenorreia, e monitorização da indução de ovulação com ou sem estimulação na tecnologia de reprodução assistida (TRA).

Números de catálogo: **L2KE22** (200 testes), **L2KE26** (600 testes)
Código do teste: **E2** Cor: **Rosa escuro**

Sumário e explicação do teste

O estradiol é uma hormona esteróide com P.M. de 272,3 daltons, que circula no sangue e está predominantemente ligada a proteínas séricas. Além do estradiol existem outras hormonas esteróides naturais incluindo a estrona, o estriol e seus conjugados. Os estrogénios são hormonas segregadas principalmente pelos folículos do ovário e também pelas glândulas supra-renais, *corpus luteum*, placenta e, no homem, pelos testículos.

As hormonas esteróides são segregadas em níveis variáveis durante o ciclo menstrual, por todo o período de actividade ovariana. As gonadotrofinas da glândula pituitária anterior regulam a secreção das hormonas ovarianas; estradiol e progesterona; o controlo hipotalâmico da produção da gonadotrofina pituitária é, por sua vez, regulado pelas concentrações de estrogénios e progesterona no plasma. Este complexo sistema de "feedback" resulta no fenómeno cíclico da ovulação e menstruação.

Durante a gravidez, a placenta torna-se a fonte principal de estrogénios. Na

menopausa, a secreção ovariana de estrogénios decresce atingindo valores basais variáveis.

Princípio do procedimento

O IMMULITE 2000 Estradiol é um imunoensaio enzimático competitivo e quimioluminescente de fase sólida. A fase sólida (esfera) está revestida com anticorpo de coelho policlonal anti-estradiol. A fase líquida consiste em fosfatase alcalina (intestino de vitelo) conjugada com estradiol.

A amostra de doente e o reagente ficam a incubar em conjunto com a esfera revestida durante 60 minutos. Durante esse período, a estradiol da amostra compete com a estradiol conjugada com enzimas do reagente por um número limitado de locais de ligação do anticorpo na esfera. A amostra de doente e o conjugado enzimático não ligados são então eliminados por sucessivas lavagens. Por último, o substrato quimioluminescente é adicionado ao tubo de reacção que contém a esfera, sendo produzido um sinal proporcional à quantidade de enzima ligada.

Ciclos de incubação: 1 × 60 minutos

Tempo para o Primeiro Resultado:
65 minutos

Colheita

A lipemia pode interferir com a análise. Uma ultracentrifugação é recomendada para clarificar amostras lipémicas.

Amostras hemolisadas podem indicar tratamento incorrecto de uma amostra antes do envio para o laboratório; portanto os resultados devem ser interpretados com cuidado.

A centrifugação de amostras de soro antes da formação completa do coágulo pode resultar na presença de fibrina. Para prevenir resultados errados devido à presença de fibrina, certifique-se que a formação do coágulo foi completa antes da centrifugação das amostras. Algumas amostras, em especial as de doentes que recebem terapia anticoagulante podem requerer um maior tempo de formação do coágulo.

Os tubos para colheita sanguínea de diferentes fabricantes, podem originar diferentes valores, dependendo dos materiais e aditivos, incluindo gel ou barreiras físicas, activadores do coágulo e/ou anti coagulantes. IMMULITE 2000 Estradiol não foram ainda testados com todas as possíveis variações originadas pelos tipos de tubos. Consultar a secção Tipos de Amostras Alternativas para obter detalhes sobre os tubos que foram testados.

Volume de amostra: 25 µL de soro

Estabilidade: 2 dias a 2–8°C, ou 2 meses a –20°C¹⁸.

Diluição: Recomenda-se que as amostras dos pacientes com resultados acima de 1200 pg/mL sejam diluídas e reensaiadas. Um resultado clinicamente relevante é obtido sem diluição, mas um valor mais exacto é obtido quando testado na parte sensível da curva.

Precauções

Para uso de diagnóstico *in vitro*.



PRECAUÇÃO! POTENCIAL RISCO BIOLÓGICO

Contém material de origem humana. Cada dádiva de sangue ou componente de sangue humano foi testada pelos métodos aprovados pela FDA quanto à presença de anticorpos dos vírus de imunodeficiência humana tipo 1 (VIH-1) e tipo 2 (VIH-2), bem como do antígeno de superfície da hepatite B (HBsAg) e dos anticorpos do vírus da hepatite C (VHC). Os resultados dos testes foram negativos (não repetidamente reativos). Nenhum teste oferece total garantia de que estes ou outros agentes infecciosos estejam ausentes; este material deve ser manuseado de acordo com as boas práticas laboratoriais e precauções universais²⁰⁻²².

PRECAUÇÃO: Este dispositivo contém material de origem animal e deve ser manuseado como potencial portador e transmissor de doenças.

Reagentes: Manter a 2–8°C. Elimine de acordo com as normas aplicadas.

Manipule com as devidas precauções todos os materiais capazes de transmitir doenças infecciosas. As matérias primas obtidas de soro humano foram testadas, dando resultados negativos para a sífilis, para os anticorpos do vírus da imunodeficiência humana (HIV) 1 e 2; para o antígeno de superfície da hepatite B (HBsAg) e para os anticorpos do vírus da hepatite C.

A azida sódica foi adicionada como conservante a concentrações inferiores a 0,1 g/dL. Quando eliminar o produto, utilize água em abundância para evitar a acumulação de azidas metálicas potencialmente explosivas nas canalizações de chumbo e cobre.

Substrato quimioluminescente: Evite contaminação e exposição à luz directa (ver bula).

Água: Utilize água destilada ou desionizada.

Materiais fornecidos

Os componentes formam um conjunto uno e indivisível. As etiquetas no interior das caixas são necessárias para o ensaio.

Embalagem de pérolas de Estradiol (L2E212)

Com código de barras. Contém 200 pérolas revestidas com anticorpo policlonal de coelho anti-estradiol. Estável até a data de validade a 2–8°C.

L2KE22: 1 embalagem

L2KE26: 3 embalagens

Embalagem de reagentes de Estradiol (L2E2A2)

Com código de barras. Contém 11,5 mL de fosfatase alcalina (de intestino de vitela) conjugado com estradiol em tampão, com conservante. Estável até à data de validade a 2–8°C.

L2KE22: 1 embalagem

L2KE26: 3 embalagens

Antes de utilizar, retire a etiqueta de protecção da tampa deslizante; levante a tampa, remova o remanescente da etiqueta com o cuidado de não danificar o

código de barras. Remova o selo de alumínio do topo da embalagem, encaixe a tampa deslizante nas ranhuras e verifique se a tampa desliza.

Ajustes Estradiol (LE2L, LE2H)

Contém dois frascos (nível alto e baixo) cada um contendo 2 mL de estradiol livre em matriz de soro humano, com conservante. Estável, após a abertura, durante 30 dias a 2–8°C, ou por 6 meses (aliquotado) a –20°C.

L2KE22: 1 conjunto **L2KE26:** 2 conjuntos

Antes de realizar qualquer ajuste, coloque as etiquetas da alíquota apropriadas (fornecidas com o "kit") em tubos de amostra de forma que os códigos de barras possam ser lidos pelo dispositivo de leitura do aparelho.

Componentes do kit fornecidos separadamente

Diluyente de amostra para Estradiol (L2E2Z)

Para diluição de amostras no aparelho. Um frasco de concentrado pronto a usar, constituído por soro humano (com conservante), processado, com níveis baixos ou indetectáveis de estradiol. Estável, após a abertura, durante 30 dias a 2–8°C, ou por 6 meses (aliquotado) a –20°C.

L2E2Z: 25 mL

Etiquetas de código de barras são fornecidas para usar com o diluyente.

Antes de usar, colocar a etiqueta apropriada num tubo de teste (16 × 100 mm) de modo a que o código de barras possa ser lido pelo dispositivo de leitura do aparelho.

L2E2Z: 3 etiquetas

L2SUBM: Substrato quimioluminescente

L2PWSM: Solução de lavagem

L2KPM: Kit de limpeza do pipetador

LRXT: Tubos de reacção (descartáveis)

L2ZT: 250 Tubos de diluyente da amostra (16 × 100 mm)

L2ZC: 250 Tampas para tubos de diluyente da amostra

E2TC: Controlo de Estradiol (um único nível)

Também necessário

Água destilada ou desionizada; tubos de amostra; controlos

Procedimento do doseamento

Ter em atenção que para obter um desempenho óptimo, é importante efectuar todos os procedimentos de manutenção de rotina conforme definido no Manual de Operador dos sistemas IMMULITE 2000.

Consultar o Manual de Operador dos sistemas IMMULITE 2000 relativamente aos procedimentos de preparação, diluição, ajuste, doseamento e procedimentos de controlo de qualidade.

Intervalo entre ajustes aconselhável:
2 semanas

Amostras de controlo de qualidade:
Observe os regulamentos governamentais ou os requisitos de acreditação quanto à frequência do controlo de qualidade.

Utilize controlos ou "pools" com, pelo menos, dois níveis (alto e baixo) de estradiol.

A Siemens Healthcare Diagnostics recomenda a utilização de materiais de controlo de qualidade comercialmente disponíveis com pelo menos 2 níveis (baixo e alto). É alcançado um nível de desempenho satisfatório quando os valores dos analitos obtidos estiverem dentro dos Limites de Controlo Aceitáveis para o sistema ou dentro dos limites estabelecidos e determinados pelo regime de controlo de qualidade laboratorial interno adequado.

Valores de Referência

Baseado na sua relação com o Estradiol IMMULITE (ver comparação de métodos), pode esperar-se que o doseamento tenha valores de referência idênticos.

Os seguintes valores de referência foram obtidos, utilizando o Estradiol IMMULITE, através de um estudo multi-nacional, com mulheres saudáveis (16–44 anos de idade), as quais se voluntarizaram a uma análise sanguínea diária durante um ciclo ovulatório completo. (Ver gráfico "Ciclo menstrual".)

		Estradiol, pg/mL	
Ciclos Ovulatórios	n*	Mediana	Central 95%
Fase folicular	54 (708)	42	ND–160
Fase folicular, Dias 2 a 3	54 (108)	31	ND–84
Periovulatório ± 3 dias	54 (378)	133	34–400
Fase luteínica	54 (604)	93	27–246

*Número de indivíduos (número total de resultados)

		Estradiol, pmol/L	
Ciclos ovulatórios	n*	Mediana	Central 95%
Fase folicular	54 (708)	154	ND–587
Fase folicular Dias 2 a 3	54 (108)	114	ND–308
Periovulatório ± 3 dias	54 (378)	489	124–1468
Fase luteínica	54 (604)	343	101–905

* Número de indivíduos (número total de resultados)

Um outro estudo realizado com o Estradiol IMMULITE forneceu os seguintes resultados:

		Estradiol, pg/mL		
Grupo	n	Média	Mediana	Percentil 90%
Homens adultos	50	30,5	29,7	ND–56
Mulheres adultas				
Pós-menopausa não tratada	27	ND	ND	ND–30
Pós-menopausa tratada	27	ND	ND	ND–93
Anticoncepcionais orais	61	35,2	24,5	ND–102

ND: Não detectável

Estradiol, pmol/L

Grupo	n	Média	Mediana	Percentil 90%
Homens adultos	50	112	109	ND–206
Mulheres adultas				
Pós-menopausa não tratada	27	ND	ND	ND–110
Pós-menopausa tratada	27	ND	ND	ND–341
Anticoncepcionais orais	61	129	90	ND1–374

ND: Não detectável

Pediátrico: Os intervalos de referência para a população pediátrica (crianças e adolescentes) foram estabelecidos para o ensaio IMMULITE Estradiol em conformidade com a norma EP28-A3C do CLSI²³. As amostras foram colhidas prospectivamente de indivíduos pediátricos aparentemente saudáveis, utilizando os critérios de inclusão predefinidos. Os valores de referência foram gerados para subpopulações com base na idade e os subgrupos dos estádios de Tanner basearam-se no desenvolvimento fisiológico. O estudo foi concebido para estabelecer valores de referência entre géneros e para incluir aproximadamente números idênticos de homens e mulheres dentro de cada subgrupo etário ou de estádios de Tanner. O estágio de Tanner do indivíduo foi avaliado com base no desenvolvimento dos pelos púbicos e dos órgãos genitais/seios. Foi utilizada a escala proposta por Neinstein and Kaufman para a determinação dos estádios de Tanner²⁴.

Os intervalos de referência e os valores de Tanner baseiam-se nos 90% centrais (percentis 5 e 95). Nos casos em que o número de amostras foi insuficiente para calcular o percentil 5 ou 95, são apresentados os valores observados mínimos ou máximos nas tabelas de Intervalos de referência e de Valores de referência.

Intervalos de referência pediátricos para IMMULITE 2000/2000 XPi Estradiol

Homem

Idade (anos)	n	Mediana	Intervalo
		pg/ml	
2–3	10	<20,0	<20,0*–>28,0†
4–9	57	<20,0	<20,0–41,9
10–13	119	<20,0	<20,0–34,7
14–21	117	26,9	<20,0–59,2

Idade (anos)	n	Mediana	Intervalo
		pmol/l	
2–3	10	<73,4	<73,4*–>102,8†
4–9	57	<73,4	<73,4–53,9
10–13	119	<73,4	<73,4–127,3
14–21	117	98,7	<73,4–217,4

Mulher

Idade (anos)	n	Mediana	Intervalo
		pg/ml	
2–3	17	<20,0	<20,0*–>34,5†
4–9	44	20,9	<20,0–40,7
10–11	55	27,5	<20,0–176,0
12–21	162	60,0	<20,0–235,2

Idade (anos)	n	Mediana	Intervalo
		pmol/l	
2–3	17	<73,4	<73,4*–>126,6†
4–9	44	76,7	<73,4–149,4
10–11	55	100,9	<73,4–645,9
12–21	162	220,2	<73,4–863,0

*O valor apresentado é o valor mínimo observado doseável; tamanho da amostra insuficiente para calcular o limite do percentil 5.

† O valor apresentado é o valor máximo observado; tamanho da amostra insuficiente para calcular o limite do percentil 95.

Valores de referência pediátricos para IMMULITE 2000/2000 XPI Estradiol por Estádio de Tanner

Homem

Estádio de Tanner	<i>n</i>	Mediana	Intervalo
			µg/dl
1	73	<20,0	<20,0–38,0
2	63	<20,0	<20,0–30,9
3	63	<20,0	<20,0–54,2
4	58	26,4	<20,0–51,8
5	46	30,0	<20,0–62,3

Estádio de Tanner	<i>n</i>	Mediana	Intervalo
			µmol/l
1	73	<73,4	<73,4–139,5
2	63	<73,4	<73,4–113,4
3	63	<73,4	<73,4–199,0
4	58	96,7	<73,4–190,2
5	46	110,1	<73,4–228,7

Mulher

Estádio de Tanner	<i>n</i>	Mediana	Intervalo
			µg/dl
1	72	<20,0	<20,0–54,2
2	46	34,3	<20,0–177,2
3	64	47,5	<20,0–203,5
4	46	56,7	<20,0–227,5
5	50	89,7	<20,0–363,5

Estádio de Tanner	<i>n</i>	Mediana	Intervalo
			µmol/l
1	72	<73,4	<73,4–199,1
2	46	125,7	<73,4–650,3
3	64	174,1	<73,4–746,8
4	46	207,9	<73,4–834,7
5	50	329,0	<73,4–1334,0

Considere estes limites apenas como *diretrizes*. Cada laboratório deve estabelecer os seus próprios valores de referência.

Limitações

Amostras de grávidas: Os níveis elevados de estríol normalmente presentes nestas amostras podem interferir com os resultados de doseamento do estradiol, produzindo valores elevados.

Amostras neonatais: O doseamento não foi testado com amostras neonatais. Esteróides com reactividade cruzada, incluindo o estríol, em altos níveis de circulação durante este período podem causar resultados falsamente elevados.

Os anticorpos heterófilos no soro humano podem reagir com as imunoglobulinas presentes no ensaio, causando interferência com os imunoensaios *in vitro*. [Ver Boscato LM, Stuart MC. Heterophilic antibodies: a problem for all immunoassays. *Clin Chem* 1988;34: 27-33.] Amostras de doentes expostas em rotina a produtos ou soros de animais podem demonstrar este tipo de interferência, potencial causador de resultados anómalos. Estes reagentes foram formulados para minimizar o risco de interferência, contudo podem ocorrer potenciais interacções entre soros (raros) e componentes do teste. Para fins de diagnóstico, os resultados obtidos neste ensaio devem ser sempre analisados em combinação com o exame clínico, história de medicação do doente e outros achados que possam correlacionar.

O fármaco Fulvestrant (FASLODEX®)* pode provocar resultados de estradiol falsamente elevados nos imunoensaios. Para os doentes tratados com Fulvestrant, deve ser utilizado um método alternativo que não se preveja que demonstre reatividade cruzada ao Fulvestrant, como por exemplo Cromatografia líquida-Espectrometria de massa (LC-MS).

Com o surgimento de novos medicamentos baseados em esteróides (análogos) com estruturas químicas semelhantes ao estradiol, existe a possibilidade de ocorrência de reatividade cruzada e resultados inconsistentes com o historial clínico dos doentes. Para fins de diagnóstico, os resultados devem sempre ser avaliados em conjunto com o historial médico do doente, exame clínico e outros

dados de interesse. Se os resultados de estradiol forem inconsistentes com a evidência clínica, sugere-se a realização de testes adicionais para confirmar o resultado.

* FASLODEX® é uma marca comercial registrada da AstraZeneca

Características do ensaio

Ver tabelas e gráficos para dados representativos da performance do doseamento. Os resultados são apresentados em pg/mL. Salvo referência em contrário, todos os dados provêm de amostras de soro colhidas em tubos sem anticoagulantes, barreiras de gel ou aditivos promotores da coagulação.

Factor de conversão:

pg/ml $\times$ 3,671 $\rightarrow$ pmol/L

Zona de Trabalho: 20–2000 pg/mL (73–7342 pmol/L)

O ensaio é monitorizado com padrão interno feito com materiais qualificados e procedimentos de medição.

Sensibilidade Analítica: 15 pg/mL (55 pmol/L)

Precisão: As amostras foram doseadas em duplicado durante 20 dias, 2 ensaios por dia, perfazendo um total de 40 ensaios e 80 réplicas. (Consulte a tabela "Precision".)

Perfil de Precisão: Numa série de estudos envolvendo 10 lotes de kits, amostras distribuídas na zona de trabalho foram ensaiadas em 10 ou 20 repetições por série. (Consulte o gráfico "Precision Profile".)

Linearidade: As amostras foram doseadas sob várias diluições. (Consulte a tabela "Linearity" para dados representativos.)

Recuperação: Às amostras foram adicionadas, na relação de 1 para 19, três soluções estradiol (800, 1440 e 4020 pg/mL) antes do doseamento. (Ver tabela de "Recovery" para dados representativos.)

Especificidade: O antisoro foi obtido com derivado de estradiol na posição-6, e é altamente específico para o estradiol. (Ver tabela de "Specificity".)

Bilirrubina: A presença de bilirrubina em concentrações até 200 mg/L não tem efeito em resultados, dentro da precisão do ensaio.

Biotina: As amostras que contenham biotina a uma concentração de 1500 ng/ml demonstram uma alteração igual ou inferior a 10% nos resultados. Concentrações de biotina superiores a esta poderão originar resultados incorretos para as amostras de doentes.

Hemólise: A Presença de eritrócitos em concentrações até 30 μ L/mL não tem efeito no resultado, dentro da precisão do ensaio.

Lipémia: A presença de triglicerídeos em concentrações até 3000 mg/dL pode interferir com a análise. (Ver tabela de "Lipemia".)

Tipo de amostra alternativa: Para determinar o efeito de amostras alternativas, foi colhido sangue de 33 voluntários em tubos secos, heparinizados e tubos de vácuo SST® da Becton Dickinson. A volumes iguais das mesmas amostras foram adicionadas várias concentrações de estradiol para obter valores ao longo da gama de calibração do ensaio. As amostras foram doseadas com o IMMULITE 2000 Estradiol.

(Heparina) = 0,98 (Soro) + 11 pg/mL
 $r = 0,996$

(SST) = 0,98 (tubos simples) + 15 pg/mL
 $r = 0,994$

Médias:

476 pg/mL (Soro)

477 pg/mL (Heparina)

482 pg/mL (SST)

Comparação de métodos: O doseamento foi comparado com o Estradiol IMMULITE em 97 amostras de doentes. (Zona de trabalho: aproximadamente 20 a 1800 pg/mL. Ver gráfico.) Regressão linear:

(IML 2000) = 0,90 (IML) + 18 pg/mL
 $r = 0,990$

Médias:

337 pg/mL (IMMULITE 2000)

354 pg/mL (IMMULITE)

Assistência Técnica

Por favor contacte o seu Distribuidor Nacional.

www.siemens.com/diagnostics

O Sistema da Qualidade da Siemens Healthcare Diagnostics Products Ltd. está registado sob a norma ISO 13485.

IMMULITE is a trademark of Siemens Healthcare Diagnostics.

© 2018 Siemens Healthcare Diagnostics. All rights reserved.

Made in: UK



Siemens Healthcare
Diagnostics Products Ltd.
Glyn Rhonwy, Llanberis, Gwynedd
LL55 4EL
United Kingdom



2018-03-15

PIL2KE2 – 31

cc#EU23262, cc#EU23262A, cc#EU23343

Understanding the Symbols

Understanding the Symbols	En English
Erklärung der Symbole	De Deutsch
Descripción de los símbolos	Es Español
Explication des symboles	Fr Français
Definizione dei simboli	It Italiano
Descrição dos símbolos	Pt Português

The following symbols may appear on the product labeling: / Die folgenden Symbole können auf dem Produktetikett erscheinen: / Los siguientes símbolos pueden aparecer en la etiqueta del producto: / Les symboles suivants peuvent apparaître sur les étiquettes des produits: / Sull'etichetta del prodotto possono essere presenti i seguenti simboli: / Os seguintes símbolos podem aparecer no rótulo dos produtos:



Symbol Definition

En: *In vitro* diagnostic medical device

De: Medizinisches Gerät zur *In-vitro* Diagnose

Es: Dispositivo médico para diagnóstico *in vitro*

Fr: Dispositif médical de diagnostic *in vitro*

It: Dispositivo medico per diagnostica *in vitro*

Pt: Dispositivo médico para diagnóstico *in vitro*



En: Catalog Number

De: Katalognummer

Es: Número de referencia

Fr: Numéro de référence catalogue

It: Codice catalogo

Pt: Número de catálogo



En: Manufacturer

De: Hersteller

Es: Fabricante

Fr: Fabricant

It: Produttore

Pt: Fabricante



En: Authorized Representative in the European Community

De: Autorisierte Vertretung in der Europäischen Union

Es: Representante autorizado en la Unión Europea

Fr: Représentant agréé pour l'Union européenne

It: Rappresentante autorizzato nella Comunità europea

Pt: Representante Autorizado na Comunidade Europeia



En: CE Mark

De: CE-Kennzeichen

Es: Marca CE

Fr: Marque CE

It: Marchio CE

Pt: Marca CE



Symbol Definition

En: CE Mark with identification number of notified body

De: CE-Kennzeichen mit Identifikationsnummer der benannten Stelle

Es: Marca CE con número de identificación del organismo notificado

Fr: Marque CE avec numéro d'identification du corps notifié

It: Marchio CE con numero identificativo dell'ente notificato

Pt: Marca CE, com número de identificação do organismo notificado



En: Consult instructions for use

De: Bedienunghsinweise beachten

Es: Consulte las instrucciones de uso

Fr: Consulter le mode d'emploi

It: Consultare le istruzioni per l'uso

Pt: Consulte as instruções de utilização



En: Caution! Potential Biohazard

De: Vorsicht! Biologisches Risikomaterial

Es: ¡Precaución! Riesgo biológico Potencial

Fr: Avertissement ! Risque biologique potentiel

It: Attenzione! Potenziale Pericolo Biologico

Pt: Atenção! Potenciais Riscos Biológicos



En: Temperature limitation (2–8°C)

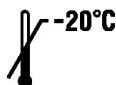
De: Temperaturgrenze (2–8°C)

Es: Limitación de temperatura (2–8°C)

Fr: Limites de température (2–8°C)

It: Limiti di temperatura (2–8°C)

Pt: Limites de temperatura (2–8°C)



Symbol Definition

En: Upper limit of temperature ($\leq -20^{\circ}\text{C}$)

De: Obere Temperaturgrenze ($\leq -20^{\circ}\text{C}$)

Es: Límite superior de temperatura ($\leq -20^{\circ}\text{C}$)

Fr: Limite supérieure de température ($\leq -20^{\circ}\text{C}$)

It: Limite superiore di temperatura ($\leq -20^{\circ}\text{C}$)

Pt: Limite máximo de temperatura ($\leq -20^{\circ}\text{C}$)



En: Lower limit of temperature ($\geq 2^{\circ}\text{C}$)

De: Mindesttemperatur ($\geq 2^{\circ}\text{C}$)

Es: Límite inferior de temperatura ($\geq 2^{\circ}\text{C}$)

Fr: Limite inférieure de température ($\geq 2^{\circ}\text{C}$)

It: Limite inferiore di temperatura ($\geq 2^{\circ}\text{C}$)

Pt: Limite mínimo de temperatura ($\geq 2^{\circ}\text{C}$)



En: Do not freeze ($> 0^{\circ}\text{C}$)

De: Nicht einfrieren ($> 0^{\circ}\text{C}$)

Es: No congelar ($> 0^{\circ}\text{C}$)

Fr: Ne pas congeler ($> 0^{\circ}\text{C}$)

It: Non congelare ($> 0^{\circ}\text{C}$)

Pt: Não congelar ($> 0^{\circ}\text{C}$)



En: Do not reuse

De: Nicht zur Wiederverwendung

Es: No reutilizar

Fr: Ne pas réutiliser

It: Non riutilizzare

Pt: Não reutilizar



En: Keep away from sunlight

De: Vor Sonneneinstrahlung schützen

Es: Proteger de la luz solar

Fr: Maintenir hors de portée de la lumière du soleil

It: Non esporre alla luce del sole

Pt: Manter afastado da luz solar



En: Batch code

De: Chargenbezeichnung

Es: Número de lote

Fr: Numéro de code du lot

It: Codice lotto

Pt: Código de lote

**Symbol Definition**

En: Contains sufficient for (n) tests
De: Es reicht für (n) Tests
Es: Contiene suficiente para (n) pruebas
Fr: Contient du matériel suffisant pour (n) tests
It: Contiene materiale sufficiente per (n) test
Pt: Contém o suficiente para (n) testes

2008-01

En: Date format (year-month)
De: Datumsformat (Jahr-Monat)
Es: Formato de fecha (año-mes)
Fr: Format de la date (année-mois)
It: Formato data (anno-mese)
Pt: Formato de data (ano-mês)



En: Use by
De: Verwendbar bis
Es: Fecha de caducidad
Fr: A utiliser avant
It: Usare entro
Pt: Usar até



En: Health Hazard
De: Gesundheitsgefährdung
Es: Peligro para la salud
Fr: Dangereux pour la santé
It: Pericolo per la salute
Pt: Perigo para a saúde



En: Exclamation Mark
De: Ausrufezeichen
Es: Signo de exclamación
Fr: Point d'exclamation
It: Punto esclamativo
Pt: Ponto de exclamação



En: Corrosion
De: Korrosion
Es: Corrosión
Fr: Corrosion
It: Corrosione
Pt: Corrosão



En: Skull and Crossbones
De: Totenkopf mit gekreuzten Knochen
Es: Calavera y tibias cruzadas
Fr: Tête de mort sur tibias croisés
It: Teschio e tibie incrociate
Pt: Caveira sobre tibias cruzadas

**Symbol Definition**

En: Environment
De: Umwelt
Es: Medio ambiente
Fr: Environnement
It: Ambiente
Pt: Ambiente



En: Bead Pack
De: Kugel-Container
Es: Cartucho de bolas
Fr: Cartouche de billes
It: Contenitore di biglie
Pt: Embalagem de esferas



En: Test Unit
De: Testeinheit
Es: Unidades de análisis
Fr: Unité de test
It: Test Unit
Pt: Unidades de Teste



En: Reagent Wedge
De: Reagenzbehälter



Es: Vial de reactivo
Fr: Cartouche à réactif



It: Porta Reagente



Pt: Embalagem de Reagente



En: Adjustor
De: Kalibrator
Es: Ajustador
Fr: Ajusteur
It: Calibrator
Pt: Ajuste



En: Adjustor, low
De: Kalibrator, niedrig
Es: Ajustador, bajo
Fr: Ajusteur, bas
It: Calibrator, basso
Pt: Ajuste, baixo



En: Adjustor, high
De: Kalibrator, hoch
Es: Ajustador, alto
Fr: Ajusteur, haut
It: Calibrator, alto
Pt: Ajuste, alto

Symbol Definition

ADJUSTOR AB	En: Adjustor Antibody De: Kalibrator Antikörper Es: Anticuerpo Ajustador Fr: Anticorps de l'Ajusteur It: Anticorpo del Calibratore Pt: Anticorpo do Ajuste
--------------------	---

DIL	En: Sample Diluent De: Proben-verdünnungsreagenz Es: Diluyente para muestras Fr: Diluant échantillon It: Diluente per Campioni Pt: Diluente de Amostra
------------	---

CONTROL	En: Control De: Kontrolle Es: Control Fr: Contrôle It: Controllo Pt: Controlo
----------------	--

CONTROL 1	
------------------	--

CONTROL 2	
------------------	--

CONTROL 3	
------------------	--

CONTROL +	En: Positive Control De: Positivkontrolle Es: Control Positivo Fr: Contrôle positif It: Controllo positivo Pt: Controlo Positivo
------------------	---

CONTROL + L	En: Low Positive Control De: Schwachpositivkontrolle Es: Control Positivo bajo Fr: Contrôle positif faible It: Controllo Positivo Basso Pt: Controlo Positivo Baixo
--------------------	--

CONTROL -	En: Negative Control De: Negativkontrolle Es: Control Negativo Fr: Contrôle négatif It: Controllo negativo Pt: Controlo Negativo
------------------	---

Symbol Definition

CONTROL AB	En: Control Antibody De: Kontroll-Antikörper Es: Anticuerpo Control Fr: Anticorps du contrôle It: Anticorpo di Controllo Pt: Anticorpo do Controlo
-------------------	---

PRE A	
--------------	--

PRE B	
--------------	--

En: Pretreatment Solution De: Vorbehandlungslösung Es: Solución de Pretratamiento Fr: Solution de prétraitement It: Soluzione di pretrattamento Pt: Solução de Pré-tratamento	
--	--

DITHIOTHREITOL	En: Dithiothreitol Solution De: Dithiothreitol-Lösung Es: Solución de Ditiotreitolo Fr: Solution de Dithiothreitol It: Soluzione di Ditiotreitolo Pt: Solução de Ditiotreitolo
-----------------------	---

BORATE-KCN BUF	En: Borate-KCN Buffer Solution De: Borat-KCN-Puffer Es: Solución Tampón Borato-KCN Fr: Solution tampon Borate-Cyanure de Potassium It: Soluzione Tampone Borato-KCN Pt: Solução Tamponizada de Borato-KCN
-----------------------	--