

EU Declaration of Conformity



We hereby declare that the products described below conform to all applicable requirements of Council Directive 98/79/EC for in vitro diagnostic medical devices.

Legal Manufacturer: Siemens Healthcare Diagnostics Products Ltd.
Glyn Rhonwy
Llanberis, Gwynedd, LL55 4EL, UK

Place of Manufacture: Siemens Healthcare Diagnostics Products Ltd.
Glyn Rhonwy
Llanberis, Gwynedd, LL55 4EL, UK

EU Authorized Representative: Siemens Healthcare Diagnostics Manufacturing Ltd.
Chapel Lane
Swords, Co. Dublin, Ireland

Product Name: IMMULITE 2000 ThIrd Generation TSH

Catalogue Number (REF): L2KTS2
L2KTS6

Siemens Material Number (SMN): 10381665
10381667

Classification: General IVD

Conformity Assessment Route: ANNEX III

Document Identifier: EC DEC_IMM 2000 ThIrd Generation TSH L2KTS

Version: 02

*This declaration of conformity is issued under the sole responsibility of Siemens Healthcare Diagnostics Products Ltd.
This declaration supersedes any declaration issued previously for the same product.*

Signature:

**Robak
Malgorzata**

Digitally signed by Robak Malgorzata
DN: serialNumber=Z0020NKF,
givenName=Malgorzata, sn=Robak, o=Siemens,
cn=Robak Malgorzata
Reason: I am approving this document
Date: 2019.02.17 22:13:33 Z

**Malgorzata Robak
Regulatory Affairs Supervisor
Siemens Healthcare Diagnostics Products Ltd.
Llanberis, Gwynedd LL55 4EL, UK**

2019-02-17

Date
[YYYY-MM-DD]

EU Declaration of Conformity



We hereby declare that the products described below conform to all applicable requirements of Council Directive 98/79/EC for in vitro diagnostic medical devices.

Legal Manufacturer: Siemens Healthcare Diagnostics Products Ltd.
Glyn Rhonwy
Llanberis, Gwynedd, LL55 4EL, UK

Place of Manufacture: Siemens Healthcare Diagnostics Products Ltd.
Glyn Rhonwy
Llanberis, Gwynedd, LL55 4EL, UK

EU Authorized Representative: Siemens Healthcare Diagnostics Manufacturing Ltd.
Chapel Lane
Swords, Co. Dublin, Ireland

Product Name: IMMULITE 2000 Free T4

Catalogue Number (REF): L2KFT42
L2KFT46

Siemens Material Number (SMN): 10381678
10381677

Classification: General IVD

Conformity Assessment Route: ANNEX III

Document Identifier: EC DEC_IMM 2000 Free T4 L2KFT4

Version: 02

*This declaration of conformity is issued under the sole responsibility of Siemens Healthcare Diagnostics Products Ltd.
This declaration supersedes any declaration issued previously for the same product.*

Signature:

Robak Malgorzata

Digitally signed by Robak Malgorzata
DN: serialNumber=20020NKF,
givenName=Malgorzata, sn=Robak, o=Siemens,
cn=Robak Malgorzata
Reason: I am approving this document
Date: 2019.01.30 22:40:27 Z

2019-01-30

Malgorzata Robak
Regulatory Affairs Supervisor
Siemens Healthcare Diagnostics Products Ltd.
Llanberis, Gwynedd LL55 4EL, UK

Date
[YYYY-MM-DD]

EU DECLARATION OF CONFORMITY

EU Declaration of Conformity



We hereby declare that the products described below conform to all applicable requirements of Council Directive 98/79/EC for in vitro diagnostic medical devices.

Legal Manufacturer: Siemens Healthcare Diagnostics Products Ltd.
Glyn Rhonwy
Llanberis, Gwynedd, LL55 4EL, UK

Place of Manufacture: Siemens Healthcare Diagnostics Products Ltd.
Glyn Rhonwy
Llanberis, Gwynedd, LL55 4EL, UK

EU Authorized Representative: Siemens Healthcare Diagnostics Manufacturing Ltd.
Chapel Lane
Swords, Co. Dublin, Ireland

Product Name: IMMULITE® 2000 PSA

Catalogue Number (REF): L2KPS2, L2KPS6

Siemens Material Number (SMN): 10380986, 10380996

Classification: ANNEX II, List B

Conformity Assessment Route: ANNEX IV

Notified Body: TÜV Rheinland LGA Products GmbH
Tillystrasse 2
90431 Nuremberg, Germany
Identification No. 0197

Document Identifier: EC DEC_IMMULITE® 2000 PSA

Version: 03

*This declaration of conformity is issued under the sole responsibility of Siemens Healthcare Diagnostics Products Ltd.
This declaration supersedes any declaration issued previously for the same product.*

Signature: **Robak Malgorzata** Digitally signed by Robak Malgorzata
DN: serialNumber=Z0020NKF,
givenName=Malgorzata, sn=Robak, o=Siemens,
cn=Robak Malgorzata
Reason: I am approving this document
Date: 2019.09.25 09:58:23 +01'00' **2019-09-25**

Malgorzata Robak
Regulatory Affairs Supervisor
Siemens Healthcare Diagnostics Products Ltd.
Llanberis, Gwynedd, LL55 4EL, UK

Date
[YYYY-MM-DD]

EU DECLARATION OF CONFORMITY



Certificate of Registration

This certificate has been awarded to

Bio-Rad AbD Serotec Ltd

Endeavour House, Langford Lane, Kidlington, Oxfordshire, OX5 1GE, United Kingdom

in recognition of the organization's Quality Management System which complies with

ISO 9001:2015

The scope of activities covered by this certificate is defined below

The Design, Development, Manufacture, Supply and Support of High Quality Immunological Reagents, including Custom Products, for the Global Life Science Market

Certificate Number 00185/A/0002/UK/En			
Date of Issue of Certification Cycle	Issue Number	Certificate Expiry Date	Certification Cycle
20 July 2021	17	19 July 2024	10
Revision Date	Revision Number	Original Certificate Issue Date	Scheme Number
14 July 2021	0	22 December 1994	n/a

For detailed explanation for the data fields above, refer to <http://www.urs-holdings.com/logos-and-regulations>

Issued by

On behalf of the Schemes Manager



Lyphochek Immunoassay Plus Control



Overview

A serum based control that has the most comprehensive set of analytes for monitoring the precision of immunoassay and therapeutic drug monitoring tests

Description

This control covers a vast array of most popular routine immunoassay analytes and assigned values are available for all major automated analyzers. It is a highly efficient solution for laboratories that focus on routine tests.

- Human serum based
- 3 year shelf life at 2–8°C
- 7 day open-vial stability at 2–8°C for most analytes

Analytes

25-Hydroxy Vitamin D	Flecainide**	Phenytoin
11-Deoxycortisol	Folate	Phenytoin (Free)**
17- α -Hydroxyprogesterone	Fructosamine**	Primidone
Acetaminophen	FSH	Procainamide
ACTH	Gastrin	Progesterone
Aldosterone	Gentamicin**	Prolactin
Alphafetoprotein (AFP)	Glucagon	Propranolol**
Amikacin	hCG	PSA
Amiodarone*	hCG- β Subunit	PSA (Free)
Amitriptyline	hGH	PTH (Intact)*
Androstenedione	Imipramine	Quinidine
Angiotensin I	Immunoglobulin A (IgA)	Salicylate
Anti-Thyroglobulin (Anti-Tg)*	Immunoglobulin E (IgE)	SHBG (Sex Hormone Binding Globulin)*
Anti-Thyroperoxidase (Anti-TPO)*	Immunoglobulin G (IgG)	Somatomedin-C
C-Peptide	Immunoglobulin M (IgM)	T3 (Free)
Caffeine	Immunoreactive Trypsinogen (IRT)*	T3 (Total)
Calcitonin	Insulin	T3 Uptake/T-Uptake
Carbamazepine	Iron	T4 (Free)
Carbamazepine (Free)**	Iron (TIBC)	T4 (Total)
CEA	LH	TBG

Chloramphenicol
Cortisol
Cyclosporine*
Desipramine**
DHEA
DHEA Sulfate
Digoxin
Disopyramide
Estradiol
Estriol (Free)
Estriol (Total)*
Estrogen (Total)
Ethosuximide
Ferritin

Lidocaine
Lithium
N-Acetylprocainamide (NAPA)
Netilmicin*
Nortriptyline
PAP
Phenobarbital

Testosterone
Testosterone (Free)
Theophylline
Thyroglobulin (Tg)
Tobramycin
Tricyclic Antidepressants (TCA)
Screen**
TSH
Valproic Acid
Valproic Acid (Free)**
Vancomycin
Vitamin B₁₂



SAFETY DATA SHEET

According to WHS Regulations

Revision date 04-Feb-2022

Revision Number 1

SECTION 1: Identification of the substance/mixture and of the company/undertaking

Product identifier

Product Name Lyphocheck Immunoassay Plus Control

Catalogue Number(s) 370, 371, 372, 373, 370X

Other means of identification

Pure substance/mixture Mixture

Recommended use of the chemical and restrictions on use

Recommended use In vitro diagnostic

Uses advised against No information available

Details of manufacturer or importer

Corporate Headquarters

Bio-Rad Laboratories Inc.
1000 Alfred Nobel Drive
Hercules, CA 94547
USA

Manufacturer

Bio-Rad Laboratories Inc.
9500 Jeronimo Road
Irvine, California 92618
USA

Legal Entity / Contact Address

Bio-Rad Laboratories Pty Ltd
Level 5
446 Victoria Road,
Gladesville NSW 2111
Australia

For further information, please contact

Technical Service +61 2 9914 2800 or 1800 224 354
sales.australia@bio-rad.com

Emergency telephone number

24 Hour Emergency Phone Number CHEMTREC Australia: 61-290372994

Emergency telephone number No information available

SECTION 2: Hazards identification

GHS Classification

Not classified

Label elements

Hazard statements

Not classified

Other hazards which do not result in classification

Contains animal source material (Cattle)

General Hazards Contains human source material and / or potentially infectious components

SECTION 3: Composition/information on ingredients

Substance

Not applicable

Mixture

Chemical name	CAS No	Weight-%
Sodium phosphate dibasic	7558-79-4	0.1 - 0.299
Acetamide, 2-(diethylamino)-N-(2,6-dimethylphenyl)-	137-58-6	0.001 - 0.01
Testosterone	58-22-0	< 0.001
Progesterone	57-83-0	< 0.001
Ferritins	9007-73-2	< 0.001
Estradiol-17b	50-28-2	< 0.001
Non-hazardous ingredients	Proprietary	Balance

SECTION 4: First aid measures

Description of first aid measures

General advice	No hazards which require special first aid measures.
Emergency telephone number	Poisons Information Centre, Australia: 13 11 26 Poisons Information Centre, New Zealand: 0800 764 766
Inhalation	Remove to fresh air.
Eye contact	Contains human source material and / or potentially infectious components. Rinse thoroughly with plenty of water for at least 15 minutes, lifting lower and upper eyelids. Consult a doctor.
Skin contact	Wash skin with soap and water.
Ingestion	Call a doctor. Contains human source material and / or potentially infectious components.

Most important symptoms and effects, both acute and delayed

Symptoms No information available.

Indication of any immediate medical attention and special treatment needed

Note to doctors Contains human source material and / or potentially infectious components.

SECTION 5: Firefighting measures

Suitable Extinguishing Media

Suitable Extinguishing Media Use extinguishing measures that are appropriate to local circumstances and the surrounding environment.

Unsuitable extinguishing media No information available.

Specific hazards arising from the chemical

Specific hazards arising from the chemical None known.

Special protective actions for fire-fighters

Special protective equipment for fire-fighters Firefighters should wear self-contained breathing apparatus and full firefighting turnout gear. Use personal protection equipment.

SECTION 6: Accidental release measures**Personal precautions, protective equipment and emergency procedures**

Personal precautions See section 8 for more information.

For emergency responders Use personal protection recommended in Section 8.

Environmental precautions

Environmental precautions See Section 12 for additional Ecological Information.

Methods and material for containment and cleaning up

Methods for containment Do not allow into any sewer, on the ground or into any body of water.

Methods for cleaning up Clean contaminated surface thoroughly. Use: Disinfectant.

Precautions to prevent secondary hazards

Prevention of secondary hazards Clean contaminated objects and areas thoroughly observing environmental regulations.

SECTION 7: Handling and storage**Precautions for safe handling**

Advice on safe handling Handle in accordance with good industrial hygiene and safety practice.

General hygiene considerations Follow universal and standard precautions for handling potentially infectious materials.

Conditions for safe storage, including any incompatibilities

Storage Conditions Store according to product and label instructions.

Incompatible materials Metals.

SECTION 8: Exposure controls/personal protection**Control parameters**

Exposure Limits This product, as supplied, does not contain any hazardous materials with occupational exposure limits established by the region specific regulatory bodies.

Biological occupational exposure limits

This product, as supplied, does not contain any hazardous materials with biological limits established by the region specific regulatory bodies

Appropriate engineering controls

Engineering controls Showers
 Eyewash stations
 Ventilation systems.

Individual protection measures, such as personal protective equipment

Eye/face protection Wear safety glasses with side shields (or goggles).

Skin and body protection Wear suitable protective clothing.

Hand protection Wear suitable gloves.

Respiratory protection No protective equipment is needed under normal use conditions. If exposure limits are exceeded or irritation is experienced, ventilation and evacuation may be required.

Environmental exposure controls No information available.

SECTION 9: Physical and chemical properties**Information on basic physical and chemical properties**

Physical state Solid
Appearance powder or cake, lyophilised
Colour amber
Odour Slight.
Odour threshold No information available

<u>Property</u>	<u>Values</u>	<u>Remarks • Method</u>
pH	7.55-7.65	
Melting point / freezing point	No data available	None known
Boiling point / boiling range	No data available	None known
Flash point	No data available	None known
Evaporation rate	No data available	None known
Flammability (solid, gas)	No data available	None known
Flammability Limit in Air		None known
Upper flammability or explosive limits	No data available	
Lower flammability or explosive limits	No data available	
Vapour pressure	No data available	None known
Vapour density	No data available	None known
Relative density	No data available	None known
Water solubility	Soluble in water	
Solubility(ies)	No data available	None known
Partition coefficient	No data available	None known
Autoignition temperature	No data available	None known
Decomposition temperature		None known
Kinematic viscosity	No data available	None known
Dynamic viscosity	No data available	None known
Explosive properties	Not applicable	
Oxidising properties	Not applicable	
Other information		
Molecular weight	Not applicable	
VOC Content (%)	Not applicable	

SECTION 10: Stability and reactivity

Reactivity

Reactivity No information available.

Chemical stability

Stability Stable under normal conditions.

Explosion data

Sensitivity to mechanical impact None.

Sensitivity to static discharge None.

Possibility of hazardous reactions

Possibility of hazardous reactions Avoid contact with metals. This product contains Sodium azide. Sodium azide can react with Copper, Brass, Lead, and solder in piping systems to form explosive compounds and toxic gases.

Conditions to avoid

Conditions to avoid None known based on information supplied.

Incompatible materials

Incompatible materials Metals.

Hazardous decomposition products

Hazardous decomposition products None known based on information supplied.

SECTION 11: Toxicological information

Acute toxicity

Information on likely routes of exposure

Product Information

Inhalation Specific test data for the substance or mixture is not available.

Eye contact Specific test data for the substance or mixture is not available.

Skin contact Specific test data for the substance or mixture is not available.

Ingestion Specific test data for the substance or mixture is not available

Symptoms No information available.

Numerical measures of toxicity - Product Information

The following values are calculated based on chapter 3.1 of the GHS document

ATEmix (oral) 66,284.60 mg/kg

Component Information

Chemical name	Oral LD50	Dermal LD50	Inhalation LC50
Sodium phosphate dibasic	= 17 g/kg (Rat)	-	-

Acetamide, 2-(diethylamino)-N-(2,6-dimethyl phenyl)-	= 317 mg/kg (Rat)	-	-
--	---------------------	---	---

See section 16 for terms and abbreviations

Delayed and immediate effects as well as chronic effects from short and long-term exposure

Skin corrosion/irritation	Based on available data, the classification criteria are not met.
Serious eye damage/eye irritation	Based on available data, the classification criteria are not met.
Respiratory or skin sensitisation	Based on available data, the classification criteria are not met.
Germ cell mutagenicity	Based on available data, the classification criteria are not met.
Carcinogenicity	Based on available data, the classification criteria are not met.
Reproductive toxicity	Based on available data, the classification criteria are not met.
STOT - single exposure	Based on available data, the classification criteria are not met.
STOT - repeated exposure	Based on available data, the classification criteria are not met.
Aspiration hazard	Based on available data, the classification criteria are not met.

SECTION 12: Ecological information

Ecotoxicity

Ecotoxicity

Unknown aquatic toxicity 0.03201 % of the mixture consists of component(s) of unknown hazards to the aquatic environment.

Persistence and degradability

Persistence and degradability No information available.

Bioaccumulative potential

Bioaccumulation There is no data for this product.

Mobility

Mobility in soil No information available.

Mobility No information available.

Other adverse effects

Other adverse effects No information available.

SECTION 13: Disposal considerations

Waste treatment methods

Waste from residues/unused Flush pipes with water frequently if discarding solutions containing Sodium azide into metal

products piping systems. Dispose of in accordance with local regulations. Dispose of waste in accordance with environmental legislation.

Contaminated packaging Do not reuse empty containers.

SECTION 14: Transport information

ADG Not regulated

IATA Not regulated

IMDG Not regulated

Transport in bulk according to Annex II of MARPOL and the IBC Code

No information available

SECTION 15: Regulatory information

Safety, health and environmental regulations/legislation specific for the substance or mixture

National regulations

Australia

See section 8 for national exposure control parameters

Standard for the Uniform Scheduling of Medicines and Poisons (SUSMP)

Classified as a scheduled poison according to the Standard for the Uniform Scheduling of Medicines and Poisons (SUSMP)

Poison Schedule Number 6

International Inventories

Contact supplier for inventory compliance status

International Regulations

The Montreal Protocol on Substances that Deplete the Ozone Layer Not applicable

The Stockholm Convention on Persistent Organic Pollutants Not applicable

The Rotterdam Convention Not applicable

SECTION 16: Other information

Prepared By Bio-Rad Laboratories, Environmental Health and Safety

Revision date 04-Feb-2022

Revision Note Significant changes throughout SDS. Review all sections.

Key or legend to abbreviations and acronyms used in the safety data sheet

Legend Section 8: EXPOSURE CONTROLS/PERSONAL PROTECTION

TWA	TWA (time-weighted average)	STEL	STEL (Short Term Exposure Limit)
Ceiling	Maximum limit value	*	Skin designation

C Carcinogen

Key literature references and sources for data used to compile the SDS

Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR)
U.S. Environmental Protection Agency ChemView Database
European Food Safety Authority (EFSA)
EPA (Environmental Protection Agency)
Acute Exposure Guideline Level(s) (AEGL(s))
U.S. Environmental Protection Agency Federal Insecticide, Fungicide, and Rodenticide Act
U.S. Environmental Protection Agency High Production Volume Chemicals
Food Research Journal
Hazardous Substance Database
International Uniform Chemical Information Database (IUCLID)
Japan GHS Classification
Australian National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme (NICNAS)
NIOSH (National Institute for Occupational Safety and Health)
National Library of Medicine's ChemID Plus (NLM CIP)
National Library of Medicine's PubMed database (NLM PUBMED)
National Toxicology Program (NTP)
New Zealand's Chemical Classification and Information Database (CCID)
Organisation for Economic Co-operation and Development Environment, Health, and Safety Publications
Organisation for Economic Co-operation and Development High Production Volume Chemicals Programme
Organisation for Economic Co-operation and Development Screening Information Data Set
RTECS (Registry of Toxic Effects of Chemical Substances)
World Health Organization

Disclaimer

The information provided in this Safety Data Sheet is correct to the best of our knowledge, information and belief at the date of its publication. The information given is designed only as a guidance for safe handling, use, processing, storage, transportation, disposal and release and is not to be considered a warranty or quality specification. The information relates only to the specific material designated and may not be valid for such material used in combination with any other materials or in any process, unless specified in the text

End of Safety Data Sheet



CERTIFICATE OF TRAINING

THIS CERTIFIES THAT

Sergiu Sorocovici

HAS SUCCESSFULLY COMPLETED THE TRAINING COURSE

ARCHITECT c8000 & RSH Service

March 6th – 14th, 2018

Ali Güntekin

TRAINER NAME

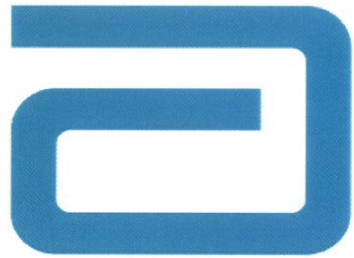
ABBOTT DIAGNOSTICS

TRAINER SIGNATURE

14.03.2018

DATE DD.MM.YYYY

Germany - Delkenheim



Abbott

A Promise for Life

This document certifies that:
Sergiu Sorocovici

has completed

Architect i2000SR

Level1 / Level 2

Application, Operation, Troubleshooting
from 9 February 2015 to 13 February 2015

Trainer : **Athanasios Plakas**

Date: **13 Feb 2015**





Free T4

For use on IMMULITE® 2000 systems

SIEMENS

IMMULITE® 2000 Free T4

English

Intended Use: For *in vitro* diagnostic use with the IMMULITE® 2000 Systems Analyzers — for the quantitative measurement of non-protein-bound thyroxine (free T4) in serum and heparinized plasma, as an aid in the clinical assessment of thyroid status.

Catalog Numbers:
L2KFT42 (200 tests)
L2KFT46 (600 tests)

Test Code: **F4** Color: **Dark Green**

Summary and Explanation

The principal thyroid hormone, thyroxine (T4), circulates almost entirely bound to carrier proteins, chief of which is thyroxine-binding globulin (TBG). Altered carrier protein concentrations induce changes in total T4 levels, and free T4 concentrations tend to stay within a tight range. For this reason, total T4 measurements do not always reflect thyroid status. TBG levels may vary under different physiological conditions, such as during pregnancy, oral contraceptive use, and estrogen therapy.^{1,2} Total T4 levels may increase above the normal range while free T4 remains normal. Alternatively, patients with a dysfunctional thyroid gland and altered TBG levels can have normal total T4 levels, masking the illness. Since abnormal T4 levels may signify either abnormal thyroid function or carrier protein variation (physiological or pathological), free T4 measurements more highly correlate with thyroid status than total T4 measurements.^{3,4}

Principle of the Procedure

IMMULITE 2000 Free T4 is a solid-phase, enzyme-labeled chemiluminescent competitive immunoassay. The solid phase (bead) is coated with monoclonal murine anti-T4 antibody. The liquid phase consists of alkaline phosphatase (bovine calf intestine) conjugated to T4.

The patient sample and the reagent are incubated together with the coated bead

for 30 minutes. During this time, free T4 in the sample competes with enzyme conjugated T4 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.

The IMMULITE 2000 Free T4 procedure is a *direct* or *single test* assay, in the sense that its results are not calculated as a function of total T4, but interpolated from a (stored) standard curve calibrated in terms of free T4 concentrations.⁶ In this respect it differs from so-called free T4 index determinations. Unlike the classic equilibrium dialysis methods, it requires neither a pre-incubation step nor preliminary isolation of the free fraction by dialysis or column chromatography.

Incubation Cycles: 1 × 30 minutes

Time to First Result: 35 minutes

Specimen Collection

The use of 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 Free T4 has not been tested with all possible variations of tube types.

Volume required: 10 µL serum or heparinized plasma.

Storage. 2 days at 2–8°C, or 2 months frozen at –20°C.¹

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.⁹⁻¹¹

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



H302 + H312,
H412

P280, P273,
P301 + P312,
P302 + P312,
P501

Warning! Harmful if swallowed or in contact with skin. Harmful to aquatic life with long lasting effects. Wear protective gloves/protective clothing/eye protection/face protection. Avoid release to the environment. IF SWALLOWED: Call a POISON CENTER or doctor/physician if you feel unwell. IF ON SKIN: Call a POISON CENTER or doctor/physician if you feel unwell. Dispose of contents and container in accordance with all local, regional, and national regulations. **Contains:** sodium azide; Free T4 Adjustors

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.

Free T4 Bead Pack (L2FT412)

With barcode. 200 beads, coated with monoclonal murine anti-T4 antibody. Stable at 2–8°C until expiration date.

L2KFT42: 1 pack

L2KFT46: 3 packs

Free T4 Reagent Wedge (L2FT4A2)

With barcode. 11.5 mL alkaline phosphatase (bovine calf intestine) conjugated to T4 in buffer. Stable at 2–8°C until expiration date.

L2KFT42: 1 wedge

L2KFT46: 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.

Free T4 Adjustors (LFT4L, LFT4H)

Two vials (Low and High) of lyophilized free T4 in processed human serum, with preservative. Reconstitute each vial with **2.0 mL** distilled or deionized water. Mix by gentle swirling or inversion until the lyophilized material is fully dissolved. Stable at 2–8°C for 30 days after reconstitution, or for 6 months (aliquotted) at –20°C.

L2KFT42: 1 set

L2KFT46: 2 sets

Before running the 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

L2SUBM: Chemiluminescent Substrate

L2PWSM: Probe Wash

L2KPM: Probe Cleaning Kit

LRXT: Reaction Tubes (disposable)

Also Required

Sample transfer pipets; distilled or deionized water; 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, adjustment, assay and quality control procedures.

Recommended Adjustment Interval:
2 weeks

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

To monitor system performance and chart trends, as a minimum requirement, quality control materials with at least two levels (low and high) of Free T4 should be assayed on each day that samples are analyzed. Quality control samples should also be assayed when performing adjustment. Treat all quality control samples the same as patient samples.

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.

If the quality control results do not fall within the Expected Values or within the laboratory's established range, do not report patient results. Take the following actions:

- Verify that the materials are not expired.
- Verify that required instrument maintenance was performed.

- Verify that the assay was performed according to the instructions for use.
- Re-run the assay with fresh quality control samples.
- If necessary, contact technical support provider for assistance.

Expected Values

Based on its relationship to ADVIA Centaur FrT₄ assay (see Method Comparison), IMMULITE 2000 Free T4 can be expected to have essentially the same reference ranges:

	FT4 Range (ng/dL)	FT4 Range (pmol/L)
Euthyroid	0.89–1.76	11.5–22.7
Hypothyroid	< 0.89	< 11.5
Hyperthyroid	> 1.76	> 22.7

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

Limitations

The interpretation of free T4 results is complicated by a variety of drugs which can affect the binding of T4 to the thyroid hormone-carrier proteins or interfere with its metabolism to T3.⁴

In severe nonthyroidal illness, the assessment of thyroid status becomes especially difficult. Since some patients in this category may suffer from concomitant primary hypothyroidism or from a compensatory secondary hypothyroidism, TSH immunoassay has been recommended as a confirmatory test in this context.³

In rare conditions associated with extreme variations in the albumin-binding capacity for T4 — such as familial dysalbuminemic hyperthyroxinemia (FDH) — direct free thyroid hormone assays may yield misleading results.

Circulating autoantibodies to T4, and hormone-binding inhibitors may interfere.

Heparin has been reported to have *in vivo* and *in vitro* effects on free T4 assays. Hence, samples should not be collected during or soon after the administration of this anticoagulant.

Because EDTA would have a significant effect on results, it should not be used as an anticoagulant.

Heterophilic antibodies in human serum or plasma 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.

Performance Data

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

Conversion Factor:

ng/dL \times 12.87 \rightarrow pmol/L

Reportable Range: 0.3–6 ng/dL
(3.9–77.2 pmol/L)

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

Analytical Sensitivity:

Limit of Blank (highest value expected for a sample with no analyte; determined in accordance with CLSI EP17-A⁷):
0.11 ng/dL (1.42 pmol/L)

Limit of Detection (lowest detectable concentration; determined in accordance with CLSI EP17-A⁷): 0.22 ng/dL
(2.83 pmol/L)

Functional Sensitivity: (concentration with 20% coefficient of variation (CV) determined in accordance with CLSI EP5-A²⁸): 0.31 ng/dL (3.99 pmol/L)

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

Specificity: The antibodies are highly specific for free T4. (See "Specificity" table.)

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

Hemolysis: Presence of hemoglobin in concentrations up to 634 mg/dL has no effect on results, within the precision of the assay.

Lipemia: Presence of triglycerides in concentrations up to 1000 mg/dL has no effect on results, within the precision of the assay.

Alternate Sample Type: To assess the effect of alternate sample types, blood was collected from 49 volunteers into plain, heparinized and Becton Dickinson SST[®] plastic vacutainer tubes. Ten of the matched samples were spiked with various concentrations of T4, to obtain values throughout the reportable range of the assay, and then assayed by the IMMULITE 2000 Free T4 procedure.

(Heparin) = 1.05 (Serum) – 0.018 ng/dL
r = 0.989

(SST) = 1.04 (Serum) – 0.044 ng/dL
r = 0.997

Means:

1.53 ng/dL (Serum)
1.59 ng/dL (Heparin)
1.55 ng/dL (SST)

Method Comparison: The

IMMULITE 2000 Free T4 assay was compared to ADVIA Centaur FrT₄ on 282 patient samples. (Concentration range: approximately 0.3 to 5.2 ng/dL. See graph.) By linear regression:

(IML 2000) = 1.06 (Centaur) – 0.001 ng/dL
r = 0.981

Means:

1.43 ng/dL (IMMULITE 2000)
1.35 ng/dL (Centaur)

References

1) Hay ID, Bayer MF, et al. American Thyroid Association assessment of current free thyroid hormone and thyrotropin measurements and guidelines for future clinical assays. *Clin Chem* 1991;37:2002-8. 2) Lindstedt G, et al. Clinical use of laboratory thyroid tests and investigations. *JIFCC* 1994;6:136-41. 3) Mandel SJ, Brent GA, Larsen PR. Levothyroxine therapy in patients with thyroid disease. *Ann Intern Med* 1993;119:492-502. 4) Singer PA, Cooper DS, et al. Treatment guidelines for patients with hyperthyroidism and hypothyroidism. *JAMA* 1995;273:808-12. 5) Witherspoon LR, El Shami AS, et al. Chemically blocked analog assays for free thyronines. *Clin Chem* 1988;34:9-16 and 17-23. 6) Wosilait WD. A theoretical analysis of the distribution of thyroxine among sites on thyroid binding globulin, thyroid binding prealbumin and serum albumin. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 1977;16:541-8. 7) CLSI. Protocols for the Determination of Limits of Detection and Limits of Quantitation; Approved Guideline. CLSI document EP17-A Vol 24 (No 34). CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898, USA, 2004. 8) Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods; Approved Guideline – Second Edition. CLSI document EP5-A2. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898, USA, 2004. 9) 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. 10) 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. 11) Federal Occupational Safety and Health Administration, Bloodborne Pathogens Standard, 29 CFR 1910.1030.

Technical Assistance

In the United States, contact Siemens Healthcare Diagnostics Technical Services department. Tel: 877.229.3711. Outside the United States, contact your National Distributor.

www.siemens.com/diagnostics

The Quality System of Siemens Healthcare Diagnostics Products Ltd. is certified to ISO 13485:2003.

Tables and Graphs

Precision (ng/dL)

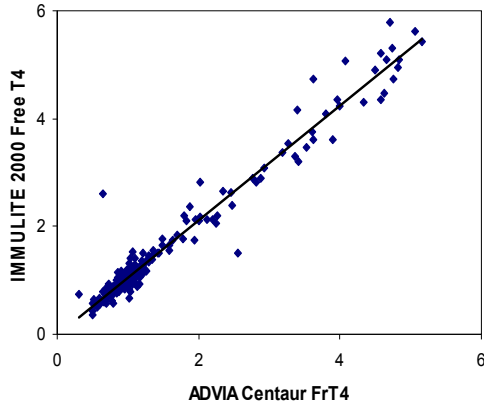
	Mean ³	Within Run ¹		Total ²	
		SD ⁴	CV ⁵	SD	CV
1	0.51	0.040	7.8%	0.052	10.2%
2	0.85	0.038	4.5%	0.060	7.1%
3	1.13	0.067	5.9%	0.072	6.4%
4	1.49	0.072	4.8%	0.090	6.0%
5	2.91	0.103	3.5%	0.104	3.6%
6	4.82	0.144	3.0%	0.172	3.6%

Specificity

ng/dL Added ¹	Apparent ng/dL ²	%Cross-reactivity ³
Albumin		
50	ND	ND
D-T4		
1000	ND	ND
3,5-Diiodo-L-thyronine		
10,000	ND	ND
3,5-Diiodo-DL-thyrosine		
100,000	ND	ND
L-T3		
100,000	1.15	ND
5,5-Diphenylhydantoin		
4,000,000	0.70	ND
3-Monoiodo-L-tyrosine		
100,000	ND	ND
Salicylic Acid		
50	0.63	1.26%
3,3',5,5'-Tetraiodothyroacetic Acid		
2000	ND	ND

ND: not detectable⁴

Method Comparison



(IML 2000) = 1.06 (Centaur) – 0.001 ng/dL
r = 0.981

Deutsch. Precision: ¹Intra-Assay, ²Gesamt, ³Mittelwert, ⁴SD (Standardabweichung), ⁵CV (Variationskoeffizient). **Specificity:** ¹zugesezte Menge, ²gemessene Konzentration, ³% Kreuzreaktivität, ⁴NN: Nicht nachweisbar. **Method Comparison:** Free T4: Freies T4.

Español. Precision: ¹Intraensayo, ²Total, ³Media, ⁴DS, ⁵CV. **Specificity:** ¹Cantidad añadida, ²Concentración aparente, ³% Reacción cruzada, ⁴ND: no detectable. **Method Comparison:** Free T4: T4 Libre.

Français. Precision: ¹Intraessai, ²Total, ³Moyenne, ⁴SD, ⁵CV. **Specificity:** ¹ajouté, ²Concentration apparente, ³Réaction croisée %. ⁴ND: non détectable. **Method Comparison:** Free T4: T4 Libre.

Italiano. Precision: ¹Intra-serie, ²Totale, ³Media, ⁴SD (Deviazione Standard), ⁵CV (Coefficiente di Variazione). **Specificity:** ¹quantità aggiunta, ²Concentrazione apparente, ³Percentuale di Crossreattività, ⁴ND: non determinabile. **Method Comparison:** Free T4: T4 Libero.

Português. Precision: ¹Entre-ensaios, ²Total, ³Média, ⁴Desvio padrão, ⁵Coeficiente de variação. **Specificity:** ¹Quantidade adicionada, ²Apparent Concentration, ³Percentagem de reacção cruzada, ⁴ND: não detectável. **Method Comparison:** Free T4: T4 Livre.

Deutsch

Freies T4

Anwendung: Zur *in vitro*-Diagnostik unter Verwendung der IMMULITE 2000 Systeme — Für die quantitative Bestimmung von nicht an Proteine gebundenes Thyroxin (Freies T4, FT4) in Serum und heparinisierem Plasma zur Untersuchung des Funktionszustandes der Schilddrüse.

Artikelnummern:

L2KFT42 (200 tests)

L2KFT46 (600 tests)

Testcode: **F4** Farbe: **dunkelgrün**

Klinische Relevanz

Thyroxin (T4), das hauptsächlich von der Schilddrüse gebildete Hormon, zirkuliert im Blut, im wesentlichen gebunden an Trägerproteine. Hauptbindeprotein für das T4 ist das Thyroxin-bindende-Globulin (TBG). Konzentrationsänderungen der Bindeproteine führen zu einer Veränderung in der Gesamt-T4-Konzentration, während die Konzentration des freien Thyroxins weitgehend unverändert ist. Der TBG-Spiegel verändert sich unter verschiedenen physiologischen Zuständen z. B. in der Schwangerschaft, bei Verwendung von oralen Kontrazeptiva und unter Östrogen-Therapie.^{1,2} Unter diesen Bedingungen ist der Gesamt-T4-Spiegel erhöht, während die Konzentration des freien T4 im Normbereich liegt und den Funktionszustand der Schilddrüse richtig darstellt. Gleichzeitig kann bei einer Schilddrüsenerkrankung mit verändertem TBG-Spiegel die Gesamt-T4-Konzentration im Normbereich liegen und so die Diagnose der Erkrankung erschweren. Im Gegensatz zu Gesamt-T4, welches durch Veränderungen der Bindungsproteine beeinflusst wird, reflektiert FT4 die aktuelle Schilddrüsenfunktion und sollte daher in der Funktionsdiagnostik eingesetzt werden.^{3,4}

Methodik

IMMULITE 2000 Freies T4 ist ein kompetitiver Festphasen-, enzym-markierter, Chemilumineszenz-Immunoassay. Die feste Phase (Kugel) ist mit einem monoklonalen Maus-anti-T4-Antikörper beschichtet. Die flüssige Phase besteht aus alkalischer Phosphatase (Kalbsdarm) konjugiert mit T4.

Die Patientenprobe und das Reagenz werden zusammen mit der beschichteten Kugel 30 Minuten inkubiert. Während dieser Zeit konkurriert freies T4 in der Probe mit enzymkonjugiertem T4 im Reagenz um eine begrenzte Anzahl von Antikörper-Bindestellen auf der Kugel. Ungebundene Teile der Patientenprobe und des Enzymkonjugats werden anschließend in einem zentrifugalen Waschschrift entfernt. Zum Schluss wird chemilumineszierendes Substrat zur Kugel zugegeben und ein Signal proportional zu den gebundenen Enzymen generiert.

Der IMMULITE 2000 Freies T4 Assay ist ein direkter oder Einzelwert-Assay, d. h. dass die Werte nicht als Funktion des Gesamt-T4 berechnet werden, sondern anhand einer mit FT4-Konzentrationen ermittelten (gespeicherten) Standardkurve berechnet werden.⁶ Unter diesem Gesichtspunkt unterscheidet sich der Test von sog. FT4-Index Bestimmungen. Im Gegensatz zur klassischen Gleichgewichtsdialyse benötigt sie weder zusätzliche Inkubationsschritte noch vorangeschaltete Isolierung durch Dialyse oder Säulenchromatographie.

Inkubationszyklen: 1 × 30 Minuten
Zeit zum ersten Ergebnis: 35 Minuten

Probengewinnung

Der Einsatz einer Ultrazentrifuge wird zur Klärung von lipämischen Proben empfohlen.

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 Analysenergebnissen infolge von Gerinnseln vorzubeugen, ist sicherzustellen, dass die Gerinnung vor der Zentrifugation der Proben vollständig abgeschlossen ist. Insbesondere Proben von Patienten unter Antikoagulantien-therapie 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 Freies T4 sind nicht mit allen möglichen Röhrchenvariationen ausgetestet worden.

Erforderliche Menge: 10 µl Serum oder heparinisirtes Plasma

Lagerung: 2 Tage bei 2–8°C, oder 2 Monate eingefroren bei –20°C.¹

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.⁹⁻¹¹

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



**H302 + H312,
H412**

**P280, P273,
P301 + P312,
P302 + P312,
P501**

Warnung! Gesundheitsschädlich bei Verschlucken oder Hautkontakt. Schädlich für Wasserorganismen, mit langfristiger Wirkung. Schutzhandschuhe/ Schutzkleidung/ Augenschutz/ Gesichtsschutz tragen. Freisetzung in die Umwelt vermeiden. BEI VERSCHLUCKEN: Bei Unwohlsein GIFT-INFORMATIONSZENTRUM oder Arzt anrufen. BEI BERÜHRUNG MIT DER HAUT: Bei Unwohlsein GIFTINFORMATIONSZENTRUM oder Arzt anrufen. Inhalt und Behälter sind in Übereinstimmung mit den gesetzlichen Bestimmungen zu entsorgen.
Enthält: Natriumazid; Freies T4-Kalibratoren

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.

Freies T4 Kugel-Container (L2FT412)

Der barcodierte Kugel-Container enthält 200 Kugeln, beschichtet mit anti-T4-Antikörpern (monoklonal, Maus). Bei 2–8°C bis zum Ablaufdatum haltbar.
L2KFT42: 1 Container
L2KFT46: 3 Container

Freies T4 - Reagenzbehälter (L2FT4A2)

Mit Barcode. 11,5 ml alkalische Phosphatase (Kalbsdarm) konjugiert mit T4 im Puffer. Bei 2–8°C bis zum Verfallsdatum haltbar.
L2KFT42: 1 Behälter
L2KFT46: 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.

Freies T4 - Kalibratoren (LFT4L, LFT4H)

Zwei Fläschchen (niedrig und hoch) mit lyophilisiertem freies T4 in prozessiertem Human-Serum, mit Konservierungstoffen. Die Fläschchen mit je **2,0 ml** destilliertem oder deionisiertem Wasser rekonstituieren. Zum Mischen leicht schwenken oder umdrehen, bis das lyophilisierte Material vollständig aufgelöst ist. Nach Rekonstituierung 30 Tage bei 2–8°C oder 6 Monate (aliquotiert) bei –20°C haltbar.
L2KFT42: 1 set
L2KFT46: 2 sets

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

Separat erhältliche Testsystem-Komponenten

L2SUBM: Chemilumineszenz-Substratmodul

L2PWSM: Waschmodul

L2KPM: Reinigungsmodul

LRXT: (Einmal-) Reaktionsgefäße

Ebenfalls benötigt
Transferpipetten für die Proben;
destilliertes bzw. deionisiertes Wasser;
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, Kalibration, Test- und Qualitätskontrollverfahren entnehmen Sie bitte dem Handbuch für IMMULITE 2000 Systeme.

Empfohlenes Kalibrationsintervall:
2 Wochen

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

Um die Leistungsfähigkeit des Systems zu beobachten und Trends zu erkennen, sind Kontrollen mit mindestens 2 unterschiedlichen Freies T4 Konzentrationen (niedrig und hoch) an jedem Tag einzusetzen, an dem auch Patientenproben gemessen werden. Qualitätskontrollproben müssen auch nach jeder Kalibration verwendet werden. Alle Qualitätskontrollproben sind wie Patientenserum zu behandeln.

Siemens Healthcare Diagnostics empfiehlt die Verwendung kommerziell verfügbarer Kontrollproben mit mindestens 2 unterschiedlichen Freies T4 Konzentrationen (niedrig und hoch). Akzeptable Leistungsfähigkeit ist gewährleistet, wenn die Werte für den Analyten innerhalb des Kontrollzielbereich des Systems oder dem in einem internen Qualitätskontrollprogramm des Labors ermittelten Zielbereich liegen.

Wenn die Ergebnisse der Qualitätskontrollproben nicht innerhalb der Systemzielbereiche oder der intern ermittelten Zielbereiche liegen, dürfen Patientenergebnisse nicht berichtet werden. Die folgenden Maßnahmen sind zu treffen:

- Stellen Sie sicher, dass das Material nicht das Verfallsdatum überschritten hat.
- Stellen Sie sicher, dass die regelmäßige Wartung des Systems durchgeführt wurde.

- Stellen Sie sicher, dass der Test gemäß der Testanleitung durchgeführt wurde.
- Wiederholen Sie die Messung mit frischen Qualitätskontrollproben.
- Fall nötig kontaktieren Sie den technischen Support um weitere Hilfe zu erhalten.

Referenzwerte

Auf Grund des Verhältnisses zum ADVIA Centaur FrT₄ Assay (siehe Methodenvergleich) kann im Prinzip für das IMMULITE 2000 Freie T4 System mit den gleichen Referenzbereichen gerechnet werden:

	FT4 Bereich (ng/dl)	FT4 Bereich (pmol/l)
Euthyreot	0,89–1,76	11,5–22,7
Hypothyreot	< 0,89	< 11,5
Hyperthyreot	> 1,76	> 22,7

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

Grenzen der Methode

Die Interpretation der FT4 Ergebnisse wird durch eine Vielzahl von Medikamenten erschwert, die die Bindung des T4 an Schilddrüsenhormon-transportierende Proteine beeinflussen oder die Umwandlung zu T3 stören.⁴

Bei schweren nichtthyroidalen Erkrankungen ist die Bewertung des Schilddrüsen-Status besonders schwierig. Da einige dieser Patienten an begleitendem primären Hypothyroidismus oder an kompensatorischem sekundären Hypothyroidismus leiden können, wurde in diesem Zusammenhang der TSH Immunoassay als Bestätigungstest empfohlen.³

In seltenen Fällen mit extremen Schwankungen in der T4-Bindungs-kapazität, wie z. B. bei familiärer Dysalbumin-Hyperthyroxinämie (FDH) können die Assays für freie Schilddrüsenhormone irreführende Ergebnisse liefern.

Zirkulierende T4-Autantikörper sowie Inhibitoren der Hormonbindung können interferieren.

Heparin kann *in vivo* und *in vitro* den FT4- Assay beeinflussen. Daher sollten Proben nicht während oder kurz nach der Verabreichung dieses Antikoagulanz gesammelt werden.

Da EDTA einen signifikanten Einfluss auf die Ergebnisse haben würde, sollte es nicht als Antikoagulanz verwendet werden.

Heterophile Antikörper in Humansenen oder Plasma 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. Tiereserumprodukten 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.

Leistungsdaten

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

Umrechnungsfaktor:

ng/dl \times 12,87 \rightarrow pmol/l

Messbereich: 0,3–6 ng/dl
(3,9–77,2 pmol/l)

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

Analytische Sensitivität: Blank-Grenze (höchster zu erwartender Wert bei Abwesenheit des Analyten in der Probe; ermittelt in Übereinstimmung mit den Richtlinien CLSI EP17-A⁷): 0,11 ng/dl (1,42 pmol/l)

Untere Nachweisgrenze (niedrigste zu messende Konzentration; ermittelt in Übereinstimmung mit den Richtlinien CLSI EP17-A⁷): 0,22 ng/dl (2,83 pmol/l)

Funktionale Sensitivität: (niedrigste Konzentration mit einem Variationskoeffizienten (CV) von 20%; ermittelt in Übereinstimmung mit den CLSI EP5-A2⁸): 0,31 ng/dl (3,99 pmol/l)

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

Spezifität: Hochspezifischer Anti-freies T4-Antikörper. (Siehe Tabelle „Spezifität“.)

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

Hämolyse: Hämoglobin hat in Konzentrationen bis zu 634 mg/dl keinen Einfluss auf die Ergebnisse, der größer als die Impräzision des Assays selbst ist.

Lipämie: Triglyceride hat in Konzentrationen bis zu 1000 mg/dl keinen Einfluss auf die Ergebnisse, der größer als die Impräzision des Assays selbst ist.

Alternativer Probentyp: Um die Auswirkungen verschiedener Probenarten zu untersuchen, wurde Blut von 49 Freiwilligen in Röhrchen ohne Additive, in Heparin, und Becton Dickinson SST Plastik Vacutainer Röhrchen gesammelt. Zehn der passenden Proben wurden mit verschiedenen Konzentrationen von T4 versetzt, um Werte über den gesamten Messbereich des Assays zu erhalten. Die Messungen wurden mit dem IMMULITE 2000 Freie T4 Verfahren durchgeführt,

(Heparin) = 1,05 (Serum) – 0,018 ng/dl
r = 0,989

(SST) = 1,04 (Serum) – 0,044 ng/dl
r = 0,997

Mittelwerte:
1,53 ng/dl (Serum)
1,59 ng/dl (Heparin)
1,55 ng/dl (SST)

Methodenvergleich: Der IMMULITE 2000 Freie T4 Assay wurde anhand von 282 Patientenproben mit dem ADVIA FrT₄ verglichen. (Konzentrationsbereich:

ca. 0,3 bis 5,2 ng/dl. Siehe Grafik.)

Mit linearer Regression:

(IML 2000) = 1,06 (Centaur) – 0,001 ng/dl

r = 0,981

Mittelwerte:

1,43 ng/dl (IMMULITE 2000)

1,35 ng/dl (Centaur)

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 13485:2003.

Español

T4 Libre

Utilidad del análisis: Para el diagnóstico *in vitro* con los analizadores IMMULITE 2000 — para la determinación cuantitativa de tiroxina no unida a proteínas (T4 libre), en suero y plasma con heparina, para la valoración clínica del estado tiroideo.

Números de Catálogo:

L2KFT42 (200 tests)

L2KFT46 (600 tests)

Código del Test: **F4** Color: **Verde oscuro**

Resumen y Explicación del Test

La principal hormona tiroidea, Tiroxina (T4), circula casi exclusivamente unida a proteínas transportadoras, de las cuales la principal es la globulina transportadora de las hormonas tiroideas (TBG). Alteraciones en la concentración de las proteínas transportadoras conllevan cambios en los niveles de T4 total, y la concentración de T4 libre se mantiene dentro de un rango estrecho. Por esta razón, la cuantificación de T4 total no siempre refleja el estado tiroideo. Los niveles de TBG pueden variar durante varias condiciones fisiológicas diferentes, como el embarazo, el uso de anticonceptivos orales y la terapia con estrógenos^{1,2}, siendo los niveles de T4 total elevados mientras que los de T4 libre permanecen normales. Al contrario,

pacientes con una glándula tiroidea no funcional y niveles alterados de TBG pueden mostrar niveles normales de T4 total enmascarando la enfermedad.

Mientras que unos niveles anormales de T4 total pueden deberse tanto a una función anormal del tiroides como a una variación en la concentración de las proteínas transportadoras (fisiológica o patológica), los niveles de T4 libre se correlacionan mejor con el estado tiroideo que los niveles de T4 total^{3,4}.

Principio del análisis

T4 Libre IMMULITE 2000 es un inmunoanálisis quimioluminiscente enzimático competitivo en fase sólida. La fase sólida (bola) está recubierta con un anticuerpo monoclonal murino anti-T4. La fase líquida consiste en fosfatasa alcalina (intestino de ternera) conjugada con T4.

La muestra del paciente y el reactivo se incuban junto con la bola recubierta durante 30 minutos. Durante este tiempo, la T4 libre presente en la muestra compite con la enzima conjugada con T4, en el reactivo, por un número limitado de sitios de unión a anticuerpos de la bola. La muestra de paciente no unida y la enzima conjugada se eliminan después mediante lavado por centrifugación. Finalmente, se añade el sustrato quimioluminiscente sobre el tubo de reacción que contiene la bola y se genera una señal proporcional a la cantidad de enzima unida.

El análisis de T4 Libre IMMULITE 2000 es un análisis simple o directo, en el sentido que sus resultados no son calculados en función de T4 total sino que son interpolados sobre una curva de calibración en términos de concentración de T4 libre⁶. En este sentido, difiere de las determinaciones del supuesto índice de T4 libre. A diferencia de los métodos de diálisis de equilibrio clásicos, no requiere ningún paso de preincubación o separación de la fracción libre mediante diálisis o cromatografía en columna.

Ciclos de incubación: 1 × 30 minutos

Tiempo para el primer resultado:

35 minutos

Recogida de la muestra

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 T4 Libre IMMULITE 2000 no ha sido analizado con todos los distintos tipos de tubos.

Volumen requerido: 10 µl de suero o plasma con heparina

Conservación. 2 días a 2–8°C, o 2 meses a –20°C¹.

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 universales.⁹⁻¹¹

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



**H302 + H312,
H412**

**P280, P273,
P301 + P312,
P302 + P312,
P501**

¡Advertencia! Nocivo en caso de ingestión o en contacto con la piel. Nocivo para los organismos acuáticos, con efectos nocivos duraderos. Llevar guantes/prendas/gafas/máscara de protección. Evitar su liberación al medio ambiente. EN CASO DE INGESTIÓN: Llamar a un CENTRO DE INFORMACION TOXICOLOGICA o a un médico en caso de malestar. EN CASO DE CONTACTO CON LA PIEL: Llamar a un CENTRO DE INFORMACION TOXICOLOGICA o a un médico en caso de malestar. Eliminar el contenido y el recipiente de acuerdo con las normativas locales, regionales y nacionales. **Contiene:** azida de sodio; Ajustadores de T4 Libre

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 cañerías de cobre y plomo.

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

Agua: Use 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 T4 Libre (L2FT412)

Con códigos de barras. 200 bolas, recubiertas con anticuerpo monoclonal de ratón anti-T4. Estable a 2–8°C hasta la fecha de caducidad.

L2KFT42: 1 cartucho

L2KFT46: 3 cartuchos

Vial de reactivo de T4 Libre (L2FT4A2)

Con códigos de barras. 11,5 ml de fosfatasa alcalina (intestino de ternera) conjugada con T4 en solución tampón. Estable a 2–8°C hasta la fecha de caducidad.

L2KFT42: 1 vial

L2KFT46: 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 T4 Libre (LFT4L, LFT4H)

Dos viales (bajo y alto) de T4 libre liofilizada en suero humano procesado con conservantes. Reconstituya cada vial con **2,0 ml** de agua destilada o desionizada. Mezcle por agitación o inversión suave hasta que se haya disuelto completamente el material liofilizado. Estable a 2–8°C durante 30 días después de la reconstitución o hasta 6 meses (alícuotados) a –20°C.

L2KFT42: 1 juego

L2KFT46: 2 juegos

Antes de procesar ajustadores, colocar las etiquetas a las alícuotas 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

L2SUBM: Substrato quimioluminiscente

L2PWSM: Lavado de sonda

L2KPM: Kit de limpieza de sonda

LRXT: Tubos de reacción (desechables)

También necesarios

Pipetas de transferencia de muestras; agua destilada o desionizada; 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, ajuste, ensayo y procedimientos de control de calidad.

Intervalo de ajuste recomendado:
2 semanas

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

Para monitorizar el funcionamiento del sistema y los gráficos de tendencia, como requisito mínimo, los materiales de control de calidad con al menos 2 niveles (bajo y alto) de T4 Libre deberían analizarse cada día que se procesen muestras. Las muestras de control de calidad deberían también analizarse cuando se realice un ajuste. Tratar todas las muestras de control de calidad del mismo modo que las muestras de pacientes.

Siemens Healthcare Diagnostics recomienda el uso de materiales de control, comercialmente disponibles, con al menos 2 niveles (bajo y alto). Un nivel de satisfacción en el funcionamiento se consigue cuando los valores del análisis obtenidos están dentro del Rango de Control aceptable para el sistema, o dentro del rango establecido por el programa de control de calidad interno propio del laboratorio.

Si los resultados de control de calidad no están dentro de los Valores Esperados o dentro del rango establecido por el laboratorio, no reportar los resultados de pacientes. Seguir las siguientes acciones:

- Verificar que los materiales no estén caducados.
- Verificar que se haya realizado el mantenimiento del instrumento requerido.

- Verificar que el procedimiento se haya realizado de acuerdo con las Instrucciones de Uso.
- Ejecutar de nuevo el análisis con muestras frescas de control de calidad.
- Si es necesario, contactar con el proveedor de soporte técnico para solicitar asistencia.

Valores esperados

Basado en su relación con el análisis FrT₄ ADVIA Centaur (ver la sección “Comparación de métodos”), se puede esperar que el análisis T4 libre IMMULITE 2000 tenga esencialmente los mismos rangos de referencia:

	Rango FT4 (ng/dl)	Rango FT4 (pmol/l)
Eutiroideo	0,89–1,76	11,5–22,7
Hipotiroideo	< 0,89	< 11,5
Hipertiroideo	> 1,76	> 22,7

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

Limitaciones

La interpretación de los resultados de T4 Libre es complicada debido a la variedad de sustancias que pueden afectar a la unión de la T4 con las proteínas transportadoras de hormonas tiroideas o interferir en el metabolismo de la T3⁴.

En enfermedades no tiroideas graves, el establecimiento del estado tiroideo se hace especialmente difícil. Así, algunos pacientes de esta categoría pueden padecer de hipotiroidismo primario concomitante o hipotiroidismo secundario compensatorio, se ha recomendado la determinación de TSH como test confirmatorio en este contexto³.

En condiciones extrañas, asociadas a variaciones en la capacidad de unión de la albúmina con la T4 — como en la hipertiroidemia disalbuminémica familiar (FDH) — los ensayos directos para hormonas tiroideas libres pueden originar resultados erróneos.

Los anticuerpos circulantes contra T4 y los inhibidores de la unión a la hormona pueden interferir.

Se han publicado efectos *in vivo* e *in vitro* de la heparina sobre los ensayos de T4 Libre. Por lo tanto, no se debe tomar muestras durante o inmediatamente después a la administración de este anticoagulante.

Debido a que el EDTA puede tener efectos significativos, no debe usarse este anticoagulante.

Los anticuerpos heterofílicos en el suero o plasma 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.

Características analíticas

Para ver resultados *representativos* de las cualidades del procedimiento, consulte las tablas y los gráficos. Los resultados se expresan en ng/dl. (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:

ng/dl × 12,87 → pmol/l

Rango informable: 0,3–6 ng/dl
(3,9–77,2 pmol/l)

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

Sensibilidad analítica: Límite del Blanco (valor máximo esperado de una muestra sin analito; determinado de acuerdo con CLSI EP17-A⁷): 0,11 ng/dl (1,42 pmol/l)

Límite de Detección (concentración mínima detectable; determinada de acuerdo con CLSI EP17-A⁷): 0,22 ng/dl (2,83 pmol/l)

Sensibilidad funcional: (concentración con el 20% de coeficiente de variación (CV) determinado de acuerdo con CLSI EP5-A2⁸): 0,31 ng/dl (3,99 pmol/l)

Precisión: Las muestras fueron procesadas por duplicado durante 20 días, en dos series al día, para un total de 40 series y 80 replicados. (Véase la tabla "Precisión".)

Especificidad: El anticuerpo es altamente específico para T4 libre. (Véase la tabla "Especificidad".)

Bilirrubina: La presencia de bilirrubina conjugada y libre en concentraciones hasta 200 mg/l no tiene efecto en el análisis, dentro de la precisión del procedimiento.

Hemolisis: La presencia de hemoglobina, en concentraciones hasta 634 mg/dl no tiene ningún efecto sobre los resultados, dentro de la precisión del procedimiento.

Lipemia: La presencia de triglicéridos en concentraciones hasta 1000 mg/dl no tiene efecto alguno en los resultados, dentro de la precisión del procedimiento.

Tipos de Muestra alternativos: Para evaluar el efecto de otros tipos de muestra, se recogió sangre de 49 voluntarios en tubos vacutainer para suero, con heparina y SST Becton Dickinson de plástico. Diez de las muestras coincidentes se cargaron con distintas concentraciones de T4 para obtener valores dentro del rango informable del análisis y luego se analizaron mediante el procedimiento T4 Libre IMMULITE 2000.

(Heparina) = 1,05 (Suero) – 0,018 ng/dl
r = 0,989

(SST) = 1,04 (Suero) – 0,044 ng/dl
r = 0,997

Medias:
1,53 ng/dl (Suero)
1,59 ng/dl (Heparina)
1,55 ng/dl (SST)

Comparación de métodos: T4 Libre IMMULITE 2000 se ha comparado con FrT₄ ADVIA Centaur en 282 muestras de pacientes. (Intervalo de concentración: aproximadamente 0,3 a 5,2 ng/dl. Véase el gráfico.) Por regresión lineal:

(IMMULITE 2000) = 1,06 (Centaur) – 0,001 ng/dl
r = 0,981

Medias:
1,43 ng/dl (IMMULITE 2000)
1,35 ng/dl (Centaur)

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 13485:2003.

Français

IMMULITE 2000 T4 Libre

Domaine d'utilisation : Ce test est réservé à un usage diagnostic *in vitro* avec les Analyseurs des systèmes IMMULITE 2000, par le dosage quantitatif de la thyroxine libre (T4 libre) dans le sérum et le plasma hépariné, et constitue une aide à l'évaluation clinique du bilan thyroïdien.

Référence catalogue :

L2KFT42 (200 tests)

L2KFT46 (600 tests)

Code produit : **F4** Couleur : **vert foncé**

Introduction

La principale hormone thyroïdienne, la thyroxine (T4), circule presque entièrement sous forme liée à des protéines de transport, la plus affine étant la "thyroxine binding globulin" (TBG), dans un équilibre qui tend à se maintenir : dans le cas de taux modifiés de protéines de transport, une modification correspondante du taux total de T4 circulante est induite, laissant cependant le taux de T4 libre relativement inchangé. Par conséquent, la concentration de T4 libre est une meilleure indication de l'état thyroïdien que la concentration de T4 totale, un taux anormal de T4 totale

pouvant être le signe soit d'une anomalie de la fonction thyroïdienne ou simplement d'une variation (physiologique ou pathologique) du taux de protéines de transport. Ainsi, par exemple, une augmentation de TBG connue au cours de la grossesse ou à la suite d'une contraception orale ou de la prise d'œstrogènes, conduira à une élévation du taux de T4 totale, souvent au-dessus des valeurs normales sans qu'il en résulte une élévation simultanée du taux de T4 libre.^{1,2} Il faut signaler également que des modifications du taux de TBG masquent parfois les effets d'un dysfonctionnement thyroïdien par augmentation de T4 totale chez un patient hypothyroïdien – ou par diminution chez un patient hyperthyroïdien – dans l'intervalle des valeurs normales. Dans ce cas aussi, la concentration en T4 libre reflétera plus fidèlement l'état thyroïdien du patient que le taux de T4 totale.^{3,4}

Principe du test

IMMULITE 2000 T4 Libre est une méthode d'immuno-analyse compétitive en phase solide utilisant la chimiluminescence, avec marquage enzymatique. La phase solide (bille) est revêtue d'un anticorps monoclonal murin anti-T4. La phase liquide consiste en de la phosphatase alcaline (intestin de veau) associée à de la T4.

L'échantillon provenant du patient et le réactif sont incubés avec la bille enrobée pendant 30 minutes. Pendant ce temps, la T4 libre contenue dans l'échantillon entre en concurrence avec la T4 associée à l'enzyme dans le réactif pour un nombre limité de sites de liaison de l'anticorps sur la bille. L'échantillon libre et le conjugué enzymatique sont alors retirés par des lavages en centrifugeuse. Enfin, le substrat chimiluminescent est ajouté au tube de réaction contenant la bille et le signal est généré proportionnellement vers l'enzyme liée.

L'IMMULITE 2000 T4 libre est un test direct, puisque les résultats ne sont pas calculés en fonction du taux de T4 totale, mais par interpolation à partir d'une courbe de calibration (mémoire) établie à partir de concentrations de T4 libre.⁶ À cet égard, il se différencie des soi-disant indices de détermination de T4 libre. Contrairement aux méthodes classiques de dialyses à l'équilibre, elle ne nécessite ni une étape de préincubation, ni une séparation de la fraction libre par dialyse ou chromatographie sur colonne.

Cycles d'incubation : 1 × 30 minutes
Temps de rendu du premier résultat : 35 minutes

Recueil des échantillons

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 T4 Libre IMMULITE 2000 n'a pas été testé sur tous les types de tubes possibles.

Volume nécessaire : 10 µl de sérum ou de plasma hépariné

Conservation : 2 jours à 2–8°C, ou 2 mois à –20°C.¹

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.⁹⁻¹¹

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



**H302 + H312,
H412**

**P280, P273,
P301 + P312,
P302 + P312,
P501**

Avertissement ! Nocif en cas d'ingestion ou de contact cutané. Nocif pour les organismes aquatiques, entraîne des effets néfastes à long terme. Porter des gants de protection/des vêtements de protection/un équipement de protection des yeux/du visage. Éviter le rejet dans l'environnement. EN CAS D'INGESTION : Appeler un CENTRE ANTI-POISON ou un médecin en cas de malaise. EN CAS DE CONTACT AVEC LA PEAU : Appeler un CENTRE ANTIPOISON ou un médecin en cas de malaise. Éliminer les contenus et les contenants conformément à toutes les réglementations locales, régionales et nationales. **Contient :** azide de sodium ; Ajusteurs T4 libre

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 la contamination 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 T4 libre (L2FT412)

Avec code-barres. 200 billes revêtues d'un anticorps monoclonal murin anti-T4. Stable à 2–8°C jusqu'à la date de péremption.

L2KFT42 : 1 cartouche

L2KFT46 : 3 cartouches

Cartouche à réactif T4 libre (L2FT4A2)

Avec code-barres. 11,5 ml de phosphatase alcaline (intestin de veau) conjugués à un tampon de T4. Stable à 2–8°C jusqu'à la date d'expiration.

L2KFT42 : 1 cartouche

L2KFT46 : 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 T4 libre (LFT4L, LFT4H)

2 flacons d'ajusteurs (« haut » et « bas ») lyophilisés contenant de la T4 libre dans du sérum humain prétraité, avec conservateur. Reconstituer chaque flacon avec **2,0 ml** d'eau distillée ou désionisée. Mélanger en imprimant un léger mouvement circulaire ou en retournant délicatement jusqu'à complète dissolution de la substance lyophilisée. Stable à 2–8°C pendant 30 jours après reconstitution, ou 6 mois (aliquoté) à –20°C.

L2KFT42 : 1 jeu

L2KFT46 : 2 jeux

Avant d'effectuer une calibration, placer les étiquettes correspondant à l'aliquot (fournies avec le coffret) sur des tubes en verre de sorte que les code-barres soient lisibles par le lecteur interne.

Composants du coffret fournis séparément

L2SUBM : Substrat chimiluminescent

L2PWSM : Solution de lavage

L2KPM : Coffret de décontamination de l'aiguille de prélèvement

LRXT : Godets réactionnels (jetables)

Egalement requis

Pipettes de transfert d'échantillon ; eau distillée ou désionisée, 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, les ajustements, le dosage et les procédures de contrôle de qualité.

Intervalle d'ajustement recommandé : 2 semaines

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

Afin de surveiller les performances du système et les tendances graphiques, il est recommandé, au minimum, de doser des échantillons de contrôle de qualité

comprenant au moins 2 niveaux (bas et haut) de T4 Libre, chaque jour où des échantillons sont analysés. Les échantillons de contrôle de qualité doivent également être dosés lors de l'ajustement. Traiter tous les échantillons de contrôle de qualité de la même façon que les échantillons de patient.

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

Si les résultats du contrôle de qualité ne se trouvent pas dans les valeurs attendues ou dans l'intervalle établi par le laboratoire, ne pas communiquer les résultats du patient. Effectuer les actions suivantes :

- Vérifier que les échantillons ne sont pas périmés.
- Vérifier que les opérations de maintenance requises sur l'instrument ont bien été effectuées.
- Vérifier que le dosage a été réalisé conformément aux instructions d'utilisation.
- Répéter le dosage avec de nouveaux échantillons de contrôle de qualité.
- Si besoin est, contacter le fournisseur local pour obtenir une assistance.

Valeurs de référence

En se basant sur sa relation avec l'analyse ADVIA Centaur FrT₄ (Cf. Comparaison de méthodes), nous pouvons nous attendre à ce que l'IMMULITE 2000 T4 libre présente essentiellement les mêmes plages de référence :

	Plage T4 libre (ng/dl)	Plage T4 libre (pmol/l)
Euthyroïdie	0,89–1,76	11,5–22,7
Hypothyroïdie	< 0,89	< 11,5
Hyperthyroïdie	> 1,76	> 22,7

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

Limites

L'interprétation des résultats de T4 libre est rendue difficile par le nombre important de médicaments pouvant modifier la fixation de T4 sur les protéines de transport ou interférer avec le métabolisme de la T3.⁴

En cas de pathologie grave non thyroïdienne, le diagnostic thyroïdien est rendu particulièrement difficile. En effet, certains patients dans ce cas peuvent souffrir d'une hypothyroïdie primaire concomitante ou d'une hypothyroïdie secondaire compensatrice. Dans ce contexte, le dosage de TSH est recommandé comme test de confirmation.³

Dans de rares cas associés à des variations très importantes de la capacité de fixation de l'albumine pour la T4 — dysalbuminémie hyperthyroïdémique familiale (FDH) — les dosages directs d'hormones thyroïdiennes libres peuvent conduire à des résultats erronés

Les autoanticorps de T4 circulants et des inhibiteurs de fixation des hormones peuvent interférer sur le dosage.

Il a été démontré que l'héparine a des effets *in vivo* et *in vitro* sur les dosages de T4 libre. Les échantillons ne doivent donc pas être prélevés pendant ou juste après l'administration de cet anticoagulant.

Comme l'EDTA pourrait avoir un effet significatif sur les résultats, il ne doit pas être utilisé comme anticoagulant.

Les anticorps hétérophiles du sérum ou du plasma 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 sérums rares 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'historique médicale du patient et d'autres résultats.

Performances du test

Consulter les tableaux et graphiques pour obtenir les données *représentatives* des performances de ce test. Les résultats sont donnés en ng/dl. (En l'absence d'indication contraire, tous les résultats ont été obtenus sur des échantillons sériques recueillis en tubes, sans gel ni activateur de la coagulation.)

Facteur de conversion :

ng/dl \times 12,87 \rightarrow pmol/l

Domaine de mesure : 0,3–6 ng/dl

(3,9–77,2 pmol/l)

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

Sensibilité analytique : Limite du blanc (valeur la plus élevée attendue pour un échantillon totalement négatif; déterminé en accord avec le CLSI EP17-A⁷): 0,11 ng/dl (1,42 pmol/l)

Limite de détection (concentration la plus basse détectable; déterminé en accord avec le CLSI EP17-A⁷): 0,22 ng/dl (2,83 pmol/l)

Sensibilité fonctionnelle : (concentration avec un coefficient de variation de 20% (CV) déterminé en accord avec CLSI EP5-A2⁸): 0,31 ng/dl (3,99 pmol/l)

Précision : les échantillons sont dosés en duplicata sur une période qui s'étend sur 20 jours, avec deux séries par jours, soit 40 séries et 80 replicata au total. (Voir le tableau « Precision ».)

Spécificité : l'anticorps utilisé est hautement spécifique de la T4 libre. (Voir le tableau « Specificity ».)

Bilirubine : La présence de bilirubine, conjuguée ou non, n'a aucun effet sur le dosage ni sur sa précision si la concentration ne dépasse pas 200 mg/l.

Hémolyse : La présence d'hémoglobine ne présente aucun effet sur les résultats ni sur la précision du dosage si la concentration ne dépasse pas 634 mg/dl.

Lipémie : La présence de triglycérides jusqu'à une concentration de 1000 mg/dl n'interfère ni sur la précision du dosage, ni sur les résultats.

Autres types d'échantillons : afin d'évaluer les effets d'autres types d'échantillons, du sang a été prélevé sur 49 volontaires et placé dans des tubes Vacutainer en plastique Becton Dickinson SST héparinisés et sous vide d'air. Dix des échantillons comparés ont été étudiés en solution avec différentes concentrations de T4, afin d'obtenir des valeurs dans l'intégralité de la fourchette de l'analyse reportée ; ils sont ensuite analysés à l'aide de la procédure IMMULITE 2000 T4 libre.

(Héparine) = 1,05 (Sérum) – 0,018 ng/dl
r = 0,989

(SST) = 1,04 (Sérum) – 0,044 ng/dl
r = 0,997

Moyennes :
1,53 ng/dl (Sérum)
1,59 ng/dl (Héparine)
1,55 ng/dl (SST)

Comparaison de méthodes : le test IMMULITE 2000 T4 libre a été comparé au test ADVIA Centaur FrT₄ sur 282 échantillons (dont les concentrations allaient de 0,3 à 5,2 ng/dl environ. Voir graphique.) Par régression linéaire :

(IML 2000) = 1,06 (Centaur) – 0,001 ng/dl
r = 0,981

Moyennes :
1,43 ng/dl (IMMULITE 2000)
1,35 ng/dl (Centaur)

Assistance technique

Contactez votre distributeur national.

www.siemens.com/diagnostics

Le Système Qualité de Siemens Healthcare Diagnostics Products Ltd. est certifié ISO 13485:2003.

Italiano

IMMULITE 2000 T4 libera

Uso: Ad uso diagnostico *in vitro* con i Sistemi IMMULITE 2000 — per la misurazione quantitativa dei livelli di Tiroxina non legata alla proteina (T4 libera) nel siero e nel plasma eparinato, quale ausilio nella valutazione clinica dello stato tiroideo.

Numero di Codice:
L2KFT42 (200 test)
L2KFT46 (600 test)

Codice del test: **F4** Colore: **Verde scuro**

Riassunto e spiegazione del Test

Il principale ormone tiroideo, la tiroxina (T4), circola quasi interamente legato alle proteine di trasporto la più importante delle quali è la thyroxine-binding globulin (TBG). Concentrazioni alterate di proteine di trasporto inducono cambiamenti nei livelli della T4 totale mentre le concentrazioni di T4 libera tendono a rimanere all'interno di un range ristretto. Per questo motivo, la determinazione della T4 totale non sempre riflette lo stato tiroideo. I livelli di TBG possono variare in seguito a condizioni fisiologiche diverse quali: gravidanza, assunzione di contraccettivi orali e terapia estrogenica.^{1,2} I livelli di T4 totale possono aumentare al di sopra del range di normalità quando i livelli di T4 libera rimangono normali. Al contrario, pazienti che presentano una disfunzione tiroidea e livelli di TBG alterati, possono avere livelli normali di T4 totale mascherando in questo modo la malattia. Poiché livelli anormali di T4 possono significare sia un funzionamento anomalo della tiroide che una variazione della concentrazione della proteina di trasporto (fisiologica o patologica), la determinazione della T4 libera correla in maniera più significativa con lo stato tiroideo di quanto non lo faccia la determinazione della T4 totale.^{3,4}

Principio del Dosaggio

IMMULITE 2000 T4 Libera è un immunodosaggio competitivo, in fase solida, in chemiluminescenza. La fase solida (biglia) è coattata con un anticorpo monoclonale di topo, specifico per la T4. La fase liquida è costituita da T4 coniugata con fosfatasi alcalina (da intestino di vitello).

Il campione del paziente ed il reagente vengono messi in incubazione insieme alla biglia coattata per 30 minuti. Durante questo tempo, la T4 libera presente nel campione compete con la T4 coniugata con l'enzima nel reagente per un numero limitato di siti leganti (anticorpi) presenti sulla biglia. Il campione del paziente e il coniugato enzimato non legati vengono lavati via attraverso lavaggi centrifughi. Infine, nella test unit contenente la biglia viene aggiunto il substrato chemiluminescente e si genera un segnale luminoso in base all'enzima legato.

Il dosaggio IMMULITE 2000 T4 Libera è un dosaggio diretto o singolo nel senso che i risultati non vengono calcolati in funzione della T4 totale, ma interpolati su un curva "master" (memorizzata) e calibrata in termini di concentrazioni di T4 libera.⁶ Sotto questo aspetto si differenzia dalle cosiddette determinazioni dell'indice della T4 libera. Diversamente dai classici test di equilibrio per dialisi, non richiede né una pre-incubazione né un trattamento preliminare di separazione della frazione libera attraverso dialisi o cromatografia della colonna.

Cicli di incubazione: 1 × 30 minuti
Tempo al Primo Risultato: 35 minuti

Raccolta dei campioni

E' raccomandata un'ultracentrifuga per eliminare i campioni lipemici.

I campioni emolizzati possono 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 del 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 T4 Libera non è stato verificato con tutte le possibili variazioni di tipi di provette.

Volume richiesto: 10 µL di siero o plasma eparinato.

Conservazione: 2 giorni a 2–8°C, o per 2 mesi a –20°C.¹

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 del 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.⁹⁻¹¹

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



**H302 + H312,
H412**

**P280, P273,
P301 + P312,
P302 + P312,
P501**

Avvertenza! Nocivo se ingerito o a contatto con la pelle. Nocivo per gli organismi acquatici con effetti di lunga durata. Indossare guanti/indumenti protettivi/Proteggere gli occhi/il viso. Non disperdere nell'ambiente. **IN CASO DI INGESTIONE:** In caso di malessere, contattare un CENTRO ANTI-VELENI o un medico. **IN CASO DI CONTATTO CON LA PELLE:** In caso di malessere, contattare un CENTRO ANTI-VELENI o un medico. Smaltire il prodotto e il contenitore in conformità con tutte le disposizioni locali, regionali e nazionali.
Contiene: sodio azide; Calibratori T4 Libera

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'antigeno superficiale dell'epatite B; e per anticorpi all'epatite C.

E' 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 del sole diretta (vedere l'inserimento).

Acqua: Utilizzare 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 T4 Libera (L2FT412)

Con codice a barre. 200 sferette coattate con un anticorpo monoclonale di topo anti-T4. Stabile a 2–8°C fino alla data di scadenza.

L2KFT42: 1 confezione

L2KFT46: 3 confezioni

Porta Reagente T4 Libera (L2FT4A2)

Con codice a barre. 11,5 mL di T4 coniugata con fosfatasi alcalina (da intestino di vitello) in tampone. Stabile a 2–8°C fino alla data di scadenza.

L2KFT42: 1 Porta Reagente

L2KFT46: 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 T4 Libera (LFT4L, LFT4H)

Due flaconi (Basso ed Alto), ciascuno con T4 libera liofila in siero umano processato, con conservanti. Ricostituire ogni flacone con **2,0 mL** di acqua distillata o deionizzata. Mescolare agitando delicatamente o capovolgendo la miscela finché il materiale liofilo sia completamente dissolto. Stabile a 2–8°C per 30 giorni dopo la ricostituzione, o per 6 mesi (aliquotato) a –20°C.

L2KFT42: 1 set

L2KFT46: 2 set

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

Componenti del kit forniti separatamente

L2SUBM: Substrato Chemiluminescente

L2PWSM: Tampone di lavaggio dell'Ago

L2KPM: Kit di Pulizia dell'Ago

LRXT: Tubi di Reazione (monouso)

Materiali richiesti

Pipette per il trasferimento dei campioni; acqua distillata o deionizzata; 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, calibrazione, dosaggio e procedure di controllo di qualità.

Intervallo di Calibrazione Consigliato:
2 settimane

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

Per monitorare le prestazioni del sistema e la tendenza delle carte di Controllo, come requisito minimo, si consiglia di dosare giornalmente materiali di Controllo di Qualità con almeno 2 livelli di T4 libera (alto e basso). I campioni di controllo dovrebbero essere dosati ogni qualvolta si esegue una calibrazione. Tutti i controlli di qualità devono essere trattati alla stregua dei campioni dei pazienti.

Siemens Healthcare Diagnostics raccomanda l'uso di materiali di Controllo di Qualità disponibili in commercio con almeno 2 livelli (alto e basso). Un livello soddisfacente di prestazione si raggiunge quando i valori in concentrazione dell'analita ottenuti sono all'interno del range di accettabilità del Controllo per quel sistema o all'interno di un range stabilito in laboratorio in base ai valori ottenuti in un arco di tempo stabilito.

Se i risultati del Controllo di Qualità non cade all'interno del range dei valori attesi o al range stabilito dal laboratorio, non refertare i risultati dei pazienti. Procedere come segue:

- Verificare che i materiali non siano scaduti.
- Verificare che la manutenzione strumentale richiesto venga regolarmente eseguita.
- Verificare che il dosaggio sia eseguito secondo le istruzioni.
- Rieseguire il test con campioni di Controllo Qualità freschi.
- Se necessario, contattare il Servizio di Assistenza Tecnica.

Valori Attesi

In base ai confronti effettuati con il dosaggio ADVIA Centaur FrT₄ (Vedere Confronto fra Metodi), IMMULITE 2000 T4 Libera ci si aspetta di avere pressochè gli stessi range di riferimento:

	Range FT4 (ng/dL)	Range FT4 (pmol/L)
Eutiroidei	0,89–1,76	11,5–22,7
Ipotiroidei	< 0,89	< 11,5
Ipertiroidei	> 1,76	> 22,7

Considerare questi limiti soltanto come *linee guida*. Ogni laboratorio dovrebbe stabilire i propri range di riferimento.

Limiti

L'interpretazione dei risultati di T4 libera può essere alterata da una serie di farmaci che interferiscono con il legame della T4 alle proteine carrier dell'ormone tiroideo o interferiscono con il suo metabolismo verso la T3.⁴

In malattie non tiroidee gravi, la diagnosi dello stato tiroideo diventa particolarmente difficile. Poiché alcuni pazienti in questa categoria possono soffrire di ipotiroidismo primario concomitante o di ipotiroidismo secondario compensatorio, si consiglia il dosaggio del TSH come test di conferma.³

In rare condizioni associate con variazioni estreme nella capacità legante dell'albumina alla T4, quali l'Ipertirossinemia Disalbuminica Familiare (FDH), i dosaggi dell'ormone tiroideo libero diretto possono dare risultati fuorvianti.

Possono interferire anche autoanticorpi circolanti anti T4 e inibitori ormone-leganti.

Si è verificato che l'eparina può avere effetti *in vivo* ed *in vitro* sui dosaggi della T4 libera. Di conseguenza i campioni non devono essere prelevati durante o subito dopo la somministrazione di anticoagulanti.

Poiché l'EDTA ha un effetto significativo sui risultati, non deve essere utilizzato come anticoagulante.

Gli anticorpi eterofili presenti nel siero nel plasma 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 da questo dosaggio devono sempre essere utilizzati unitamente all'esame clinico, all'anamnesi del paziente e ad altre indagini di laboratorio.

Prestazioni del Dosaggio

Vedere le tabelle e le grafiche per i dati *rappresentativi* delle prestazioni della prova. I risultati sono espressi in ng/dL. (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:

ng/dL \times 12,87 \rightarrow pmol/L

Range di Riferimento: 0,3–6 ng/dL
(3,9–77,2 pmol/L)

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

Sensibilità analitica: Limite di Bianco (valore più alto atteso per un campione in assenza di analita; determinato secondo CLSI EP17-A⁷): 0,11 ng/dL (1,42 pmol/L)

Limite di Rilevazione (concentrazione più bassa rilevabile; determinata secondo CLSI EP17-A⁷): 0,22 ng/dL (2,83 pmol/L)

Sensibilità Funzionale: (concentrazione con 20% coefficiente di variazione (CV) determinato secondo CLSI EP5-A2⁸): 0,31 ng/dL (3,99 pmol/L)

Precisione: I campioni sono stati elaborati in doppio da 20 giorni, due esecuzioni al giorno, per un totale di 40 esecuzioni e 80 ripetizioni. (Vedere la tabella "Precisione".)

Specificità: L'anticorpo è molto specifico per T4 libera. (Vedere la tabella "Specificità".)

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

Emolisi: La presenza di emoglobina in concentrazioni fino a 634 mg/dL non ha nessun effetto sui risultati entro il range di precisione del dosaggio.

Lipemia: La presenza di trigliceridi in concentrazioni fino a 1000 mg/dL non ha nessun effetto sui risultati entro il range di precisione del dosaggio.

Tipo di Campione Alternativo:

Per stabilire l'effetto di tipi di campioni alternativi, il sangue è stato prelevato da 49 volontari in provette lisce, eparinate e in vacutainer di plastica Becton Dickinson SST. A dieci campioni sono state aggiunte concentrazioni diverse di T4, per ottenere valori tali da coprire il range di lavoro del dosaggio, e poi dosati con il kit IMMULITE 2000 T4 Libera.

(Eparina) = 1,05 (Siero) – 0,018 ng/dL
r = 0,989

(SST) = 1,04 (Siero) – 0,044 ng/dL
r = 0,997

Valore medio:
1,53 ng/dL (Siero)
1,59 ng/dL (Eparina)
1,55 ng/dL (SST)

Confronto fra Metodi: Il dosaggio IMMULITE 2000 T4 Libera è stato confrontato al dosaggio ADVIA Centaur FrT₄ su 282 campioni di pazienti. (Gamma di concentrazione: da 0,3 a 5,2 ng/dL circa. Vedere il grafico.) Mediante regressione lineare:

(IML 2000) = 1,06 (Centaur) – 0,001 ng/dL
r = 0,981

Valore medio:
1,43 ng/dL (IMMULITE 2000)
1,35 ng/dL (Centaur)

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 13485:2003.

Português

T4 Livre

Utilização: Para diagnóstico *in vitro* com os Analisadores dos Sistemas IMMULITE 2000, para doseamento da tiroxina não-ligada à proteína de transporte (T4 livre) no soro e plasma heparinizado, para avaliação clínica da função tiroideia.

Números de catálogo:

L2KFT42 (200 testes)

L2KFT46 (600 testes)

Código do teste: **F4** Cor: **Verde escuro**

Sumário e explicação do teste

A principal hormona da tiróide, a tiroxina (T4), circula na quase totalidade ligada às proteínas de transporte, sendo a mais importante a globulina de transporte das hormonas tiroideas (thyroxine-binding globulin-TBG). Concentrações alteradas das proteínas de transporte induzem alterações nos níveis circulantes de T4, havendo tendência para os níveis de T4 livre se manterem dentro de limites estreitos. Por esta razão, os doseamentos do T4 total nem sempre reflectem o verdadeiro estado da tiróide. Os níveis de TBG variam de acordo com várias situações fisiológicas como, por exemplo, durante a gravidez, com a utilização de contraceptivos orais e na terapia com estrogénios^{1,2}. Os níveis de T4 total podem ultrapassar os valores normais enquanto o T4 livre permanece normal. Por outro lado os doentes com disfunção da glândula da tiróide e níveis alterados de TBG podem ter valores normais de T4 total enganadores. Uma vez que níveis alterados de T4 total podem indicar uma alteração da função tiroideia ou uma variação fisiológica ou patológica das proteínas de transporte, os doseamentos de T4 livre correlacionam-se melhor com a função tiroideia do que os doseamentos de T4 total^{3,4}.

Princípio do Procedimento

O ensaio de T4 livre no IMMULITE 2000 é um imunoensaio quimioluminescente competitivo de fase sólida com enzima marcada. A fase sólida (esfera) está revestida com anticorpo monoclonal murino anti T4. A fase líquida consiste em fosfatase alcalina (de intestino de vitela) conjugado a T4.

A amostra de doente e o reagente são incubados juntos com as esferas revestidas durante 30 minutos. Durante este período o T4 Livre na amostra compete com a enzima conjugada com T4 no reagente para um limitado número de sites de ligação ao anticorpo na esfera. A amostra não ligada e a enzima conjugada são então removidas por centrifugação por lavagem centrífugas. Finalmente é adicionado o substrato quimioluminescente à unidade de teste contendo a esfera gerando um sinal proporcional à enzima ligado.

O teste de T4 livre do IMMULITE 2000 é um teste directo na medida em que os resultados não são calculados em função dos valores de T4 total, mas por interpolação na curva de calibração armazenada, executada a partir de padrões com concentração de T4 livre conhecida⁶. Assim, difere das chamadas determinações de Index de T4 livre. Ao contrário dos clássicos métodos de equilíbrio por diálise, não requerendo uma pré-incubação nem um isolamento da fracção livre por diálise ou cromatografia.

Ciclos de incubação: 1 × 30 minutos

Tempo para o Primeiro Resultado:
35 minutos

Colheita

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 T4 Livre não foram ainda testados com todas as possíveis variações originadas pelos tipos de tubos.

Volume de Amostra: 10 µL de soro ou plasma heparinizado

Estabilidade: 2 dias a 2–8°C, ou 2 meses a –20°C¹.

Precauções

Para uso no 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 universais.⁹⁻¹¹

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



**H302 + H312,
H412**

**P280, P273,
P301 + P312,
P302 + P312,
P501**

Aviso! Nocivo por ingestão ou contacto com a pele. Nocivo para os organismos aquáticos com efeitos duradouros. Usar luvas de protecção/ vestuário de protecção/ protecção ocular/ protecção facial. Evitar a libertação para o ambiente. EM CASO DE INGESTÃO: Caso sinta indisposição, contacte um CENTRO DE INFORMAÇÃO ANTIVENENOS ou um médico. SE ENTRAR EM CONTACTO COM A PELE: Caso sinta indisposição, contacte um CENTRO DE INFORMAÇÃO ANTIVENENOS ou um médico. Eliminar o conteúdo e o recipiente em conformidade com todos os regulamentos locais, regionais e nacionais.
Contém: azida de sódio; Ajustes T4 Livre

Reagentes: Manter a 2–8°C. Elimine de acordo com as leis aplicáveis.

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

Água: Use água destilada ou deionizada.

Materiais Fornecidos

Os componentes formam um conjunto uno e indivisível. Os códigos de barras no interior das caixas são necessárias para o ensaio.

Embalagem de esferas de T4 Livre (L2FT412)

Com código de barras. Contém 200 esferas revestidas com anticorpo monoclonal de rato anti-T4. Estável até a data de validade a 2–8°C.

L2KFT42: 1 embalagem

L2KFT46: 3 embalagens

Embalagem de Reagente de T4 Livre (L2FT4A2)

Com código de barras. 11,5 mL de fosfatase alcalina (intestino de vitela) conjugado a T4 em tampão. Estável a 2–8°C até à data de expiração.

L2KFT42: 1 embalagem

L2KFT46: 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 T4 Livre (LFT4L, LFT4H)

Contém dois frascos (nível alto e baixo) de T4 livre liofilizado, em soro humano processado com conservante. Reconstitua cada frasco com **2,0 mL** de água destilada ou desionizada. Misture por inversão ou movimentos lentos até o material liofilizado dissolver completamente. Estável, após a reconstituição, durante 30 dias a 2–8°C, ou por 6 meses (aliquotado) a –20°C.

L2KFT42: 1 conjunto

L2KFT46: 2 conjuntos

Antes de realizar qualquer ajuste, coloque as etiquetas de 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

L2SUBM: Substrato quimioluminescente

L2PWSM: Solução de lavagem

L2KPM: Kit de limpeza do pipetador

LRXT: Tubos de reacção (descartáveis)

Também necessário

Pipetas de transferência de amostra; água destilada ou desionizada; controlos

Procedimento de 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 do Operador dos sistemas IMMULITE 2000 relativamente às instruções de preparação, instalação, rectificação, ensaio e procedimentos de controlo de qualidade.

Intervalo entre ajustes aconselhável:

2 semanas

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

De modo a monitorizar o desempenho do sistema e as cartas de controlo, como condições mínimas, deverão ser utilizados materiais de controlo de qualidade de T4 Livre com, pelo menos, dois níveis (alto e baixo) no mesmo dia em que as amostras são analisadas. Amostras de controlo de qualidade devem também ser ensaiadas quando se executa o ajuste. Tratar todas as amostras de controlo de qualidade como amostras de doentes.

A Siemens Healthcare Diagnostics recomenda o uso de materiais de controlo de qualidade comercialmente disponíveis, com pelo menos dois níveis (baixo e alto). Um nível satisfatório de desempenho é alcançado quando os valores do analito obtidos estão dentro da margem ajustável do controlo no sistema ou dentro da margem estabelecida num esquema de controlo de qualidade laboratorial interno.

Se os resultados do controlo de qualidade não reportarem dentro dos valores espectáveis ou dentro das margens estabelecidas pelo laboratório, não deverão reportar os resultados dos doentes. Tomar as seguintes acções:

- Verificar que os materiais não estão expirados
- Verificar que a manutenção requerida do instrumento foi executada
- Verificar que o ensaio foi executado de acordo com as instruções de uso

- Voltar a executar o ensaio com amostras frescas de controlo de qualidade
- Se necessário, contactar o apoio do serviço técnico para assistência

Valores de Referência

Baseado na comparação com o ensaio de T4 livre do ADVIA Centaur (ver método de comparação), pode-se esperar os mesmos valores de referência para o ensaio de T4 livre no IMMULITE 2000:

	T4 livre (ng/dL)	T4 livre (pmol/L)
Eutiroide	0,89–1,76	11,5–22,7
Hipotiroide	< 0,89	< 11,5
Hipertiroide	> 1,76	> 22,7

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

Limitações

Existe uma multiplicidade de drogas que, ao afectar a ligação da T4 às proteínas de transporte ou interferindo com a transformação metabólica da T4 em T3, dificultam a interpretação dos resultados de T4 Livre⁴.

Na doença severa não tiroideia, a avaliação do estado da tiróide torna-se particularmente difícil uma vez que alguns doentes, nestas condições, poderão vir a sofrer de hipotiroidismo primário concomitante ou de hipotiroidismo secundário compensatório. O teste de TSH tem sido recomendado, neste contexto, como um teste confirmatório³.

Em situações raras associadas a grandes variações da capacidade de ligação da albumina à T4 como, por exemplo, a hipertiroxinemia desalbumínica hereditária (familiar dysalbuminemic hyperthyroxinemia — FDH), os ensaios de medição directa da hormona tiroideia livre podem conduzir a resultados erróneos.

Os auto-anticorpos para T4, e os inibidores de ligação de hormonas podem interferir.

Foram reportados efeitos *in vivo* e *in vitro* nos ensaios de doseamento do T4 livre em presença da heparina. Deste modo, as amostras não devem ser colhidas durante, ou logo após, a administração deste anticoagulante.

Como o EDTA teria um efeito significativo nos resultados, não deve ser usado como anticoagulante.

Os anticorpos heterófilos no soro ou plasma 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.

Características do Ensaio

Consulte Tabelas e Gráficos para dados *representativos* do desempenho do doseamento. Os resultados são apresentados em ng/dL. (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:

ng/dL × 12,87 → pmol/L

Zona de Trabalho: 0,3–6 ng/dL
(3,9–77,2 pmol/L)

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

Sensibilidade Analítica: Limites de Brancos (os valores mais altos esperados para uma amostra sem analito, determinada de acordo com a CLSI EP17-A⁷): 0,11 ng/dL (1,42 pmol/L)

Limite de Detecção (menor concentração determinada de acordo com a CLSI EP17-A⁷): 0,22 ng/dL (2,83 pmol/L)

Sensibilidade Funcional: (concentração com 20% de coeficiente de variação (CV) determinado de acordo com a CLSI EP5-A2⁸): 0,31 ng/dL (3,99 pmol/L)

Precisão: Amostras foram processadas em duplicado num período de 20 dias, dois ensaios por dia, perfazendo um total de 40 ensaios e 80 réplicas. (Consulte a tabela "Precisão".)

Especificidade: O doseamento é específico para T4 livre. (Ver tabela de "Specificity".)

Bilirrubina: A presença de bilirubina conjugada e não conjugada em concentrações até 200 mg/L não tem efeito no procedimento dentro da precisão do ensaio.

Hemolise: A presença de hemoglobina em concentrações até 634 mg/dL não tem efeito em resultados, dentro da precisão do ensaio.

Lipemia: A presença de trigliceridos em concentrações até 1000 mg/dL não tem efeito nos resultados, dentro da precisão do ensaio.

Tipo de amostra alternativa: de modo a verificar alternativa de tipos de amostras foi colhido sangue em 49 voluntários para tubos lisos, heparinizados e tubos de plástico Becton Dickinson SST. Dez das amostras foram adicionadas com várias concentrações de T4 de modo a obter valores dentro da zona reportada do ensaio, sendo depois analisadas pelo ensaio de T4 Livre IMMULITE 2000.

(Heparina) = 1,05 (Soro) – 0,018 ng/dL
r = 0,989

(SST) = 1,04 (Soro) – 0,044 ng/dL
r = 0,997

Médias:

1,53 ng/dL (Soro)
1,59 ng/dL (Heparina)
1,55 ng/dL (SST)

Comparação de Métodos: O doseamento do IMMULITE 2000 T4 Livre foi comparado ao ADVIA Centaur FrT₄ em 282 amostras de doentes. (Zona de trabalho: aproximadamente 0,3 a 5,2 ng/dL. Consulte o gráfico.)
Regressão linear:

(IML 2000) = 1,06 (Centaur) – 0,001 ng/dL
r = 0,981

Médias:

1,43 ng/dL (IMMULITE 2000)
1,35 ng/dL (Centaur)

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 13485:2003.

IMMULITE is a trademark of Siemens Healthcare Diagnostics.

© 2015 Siemens Healthcare Diagnostics. All rights reserved.

Made in: UK



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



2015-06-03

PIL2KFT4 – 9

Changes in this Edition:

cc#EU22548: 1) Removed references to discontinued products. 2) Under Warnings and Precautions, added biohazard symbol and potential biohazard statement, caution statement, required GHS pictograms/signal words/hazard and precautionary codes and statements, offending chemicals and sources. 3) Under References, added citations from the potential biohazard statement. 4) Changed "Origin: UK" to "Made in: UK". 5) Updated the manufacturer address to include Glyn Rhonwy. 6) In Understanding the Symbols, revised the symbol for catalog number, added a GHS pictogram for health hazard, and updated existing symbols with GHS pictograms and terminology for exclamation mark, corrosion, skull and crossbones, and environment.

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

apparaitre 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

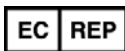
En: *In vitro* diagnostic medical device
De: Medizinisches Gerät zur
In-vitro Diagnose
Es: Dispositivo médico para
diagnóstico *in vitro*
Fr: Dispositif médical de diagnostic
in vitro
It: Dispositivo medico per
diagnostica *in vitro*
Pt: Dispositivo médico para
diagnóstico *in vitro*



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



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

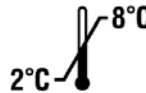


Symbol Definition

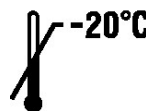
En: Consult instructions for use
De: Bedienungshinweise beachten
Es: Consulte las instrucciones de
uso
Fr: Consulter le mode d'emploi
It: Consultare le istruzioni per l'uso
Pt: Consulte as instruções de
utilização



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)



En: Upper limit of temperature
(≤ -20°C)
De: Obere Temperaturgrenze
(≤ -20°C)
Es: Límite superior de temperatura
(≤ -20°C)
Fr: Limite supérieure de
température (≤ -20°C)
It: Limite superiore di temperatura
(≤ -20°C)
Pt: Limite máximo de temperatura
(≤ -20°C)



En: Lower limit of temperature
(≥ 2°C)
De: Mindesttemperatur (≥ 2°C)
Es: Límite inferior de temperatura
(≥ 2°C)
Fr: Limite inférieure de température
(≥ 2°C)
It: Limite inferiore di temperatura
(≥ 2°C)
Pt: Limite mínimo de temperatura
(≥ 2°C)



En: Do not freeze (> 0°C)
De: Nicht einfrieren (> 0°C)
Es: No congelar (> 0°C)
Fr: Ne pas congeler (> 0°C)
It: Non congelare (> 0°C)
Pt: Não congelar (> 0°C)

**Symbol Definition**

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



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

**Symbol Definition**

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 croisées
It: Teschio e tibie incrociate
Pt: Caveira sobre tibias cruzadas



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

BEAD PACK

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

TEST UNIT

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

REAG WEDGE

En: Reagent Wedge
De: Reagenzbehälter

REAG WEDGE A

Es: Vial de reactivo
Fr: Cartouche à réactif

REAG WEDGE B

It: Porta Reagente
Pt: Embalagem de Reagente

REAG WEDGE D**ADJUSTOR**

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

ADJUSTOR L

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

Symbol Definition

ADJUSTOR H	En: Adjustor, high De: Kalibrator, hoch Es: Ajustador, alto Fr: Ajusteur, haut It: Calibratore, alto Pt: Ajuste, alto
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: Probenverdünnungsreagenz 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	En: Pretreatment Solution De: Vorbehandlungslösung Es: Solución de Pretratamiento Fr: Solution de prétraitement It: Soluzione di pretrattamento Pt: Solução de Pré-tratamento
PRE B	
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

 IMMULITE[®] 2000

PSA

For use on IMMULITE[®] 2000 systems

SIEMENS

IMMULITE® 2000 PSA

English

Intended Use: For *in vitro* diagnostic use with the IMMULITE® 2000 Systems Analyzers — for the quantitative measurement of prostate-specific antigen (PSA) in human serum, as an aid in the detection of prostate cancer when used in conjunction with digital rectal examination (DRE) in men aged 50 years or older. This assay is further indicated as an adjunctive test to aid in the management of prostate cancer patients.

Catalog Number: **L2KPS2** (200 tests)
L2KPS6 (600 tests)

Test Code: **PSA** Color: **Brown**

The concentration of PSA in a given specimen determined with different assays can vary due to differences in assay methods and reagent specificity. The results reported by the laboratory to the physician must include the identity of the assay used. Values obtained with different PSA assays cannot be used interchangeably. Before changing assays, the laboratory must confirm the baseline values for patients being serially monitored.

Summary and Explanation

Prostate specific antigen (PSA) first identified and characterized by Wang et al in 1979 is a glycoprotein monomer with protease activity.^{1,2} PSA has an isoelectric point of approximately 6.9 and a molecular weight of approximately 33–34 kilodaltons containing approximately 10% carbohydrate by weight.^{1,2} Subsequently the amino acid sequence of PSA was reported,³ and the gene has been cloned.⁴ PSA is biochemically and immunologically distinct from PAP and does not exhibit enzymatic phosphatase activity.⁵

PSA is localized in the cytoplasm of prostatic ductal epithelium and in secretions of the ductal lumina.⁶ Because PSA is a secretory protein of the prostate, it can be recovered and purified both from

prostatic tissue and from seminal plasma.⁷ PSA has been found to be primarily associated with prostate tissue, and elevated serum PSA has been found in patients with prostate cancer, benign prostatic hypertrophy, and inflammatory conditions of other adjacent genitourinary tissues but not in healthy men, men with nonprostatic carcinoma, healthy women or women with cancer.^{5,8}

Serum PSA alone is not suitable as a screen for prostate cancer because elevated PSA concentrations are also observed in patients with benign prostatic hypertrophy (BPH)⁶; nor is it recommended as a guide in disease staging. The combination of PSA measurement and rectal examination with ultrasonography in the event of abnormal findings may provide a better method of detecting prostate cancer than rectal examination alone. Measurement of PSA offers several advantages over digital rectal examination or ultrasonography in detecting prostate cancer: the result is objective, quantitative, and obtained independent of the examiner's skill, and the procedure is more acceptable to patients than other procedures.⁹

PSA determinations can be useful in detecting metastatic or persistent disease in patients following surgical or medical treatment of prostate cancer.^{10,11}

Persistent elevation of PSA following treatment or an increase in the pretreatment PSA concentrations is indicative of recurrent or residual disease.¹²⁻¹⁶ Hence PSA is widely accepted as an aid in the management of prostate cancer patients.¹²⁻¹⁶ Concurrent measurement of PAP may contribute additional information.¹⁷

The American Cancer Society has recommended that both the PSA blood test and digital rectal examination be offered annually, beginning at age 50, to men who have at least a 10-year life expectancy, as well as younger men who are at high risk. Patients should be given information regarding potential risks and benefits of early detection and treatment. Men in high risk groups, such as those with two or more affected first-degree

relatives may consider screening at a younger age, perhaps 45.²⁷

Principle of the Procedure

IMMULITE 2000 PSA is a solid-phase, chemiluminescent immunometric assay.

The solid phase (bead) is coated with goat anti-PSA polyclonal antibody. Patient sample and the reagent are incubated together with the bead coated with anti-PSA polyclonal antibody. PSA in the patient sample is bound to the alkaline phosphatase (bovine calf intestine)–conjugated murine anti-PSA monoclonal antibody and the PSA antibody on the bead to form an antibody-sandwich complex. Unbound enzyme conjugate is then removed by a centrifugal wash. Finally, chemiluminescent substrate is added to the bead and signal is generated in proportion to the bound enzyme.

Incubation Cycles: 1 × 30 minutes

Specimen Collection

Samples should be obtained before biopsy, prostatectomy or prostatic massage, since manipulation of the prostate gland may lead to elevated PSA levels persisting for up to 3 weeks.¹⁸

Studies have shown conflicting results on the existence of an effect of digital rectal examination on PSA level.^{19,20} Therefore, when possible, obtain PSA samples before digital rectal examination.

EDTA plasma is not recommended for use.

The use of 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 PSA has not been tested with all possible variations of tube types.

Volume Required: 10 µL serum

Storage: 48 hours at 2–8°C or for longer at –20°C.²¹

Warnings and Precautions

For *in vitro* diagnostic use.

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. The barcode labels are needed for the assay.

PSA Bead Pack (L2PS12)

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

L2KPS2: 1 pack **L2KPS6:** 3 packs

PSA Reagent Wedge (L2PSA2)

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

L2KPS2: 1 wedge **L2KPS6:** 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.

PSA Adjustors (LPSL, LPSH)

Two vials (Low and High) 1.5 mL each of PSA in a chicken serum/buffer matrix, with preservative. Stable at 2–8°C for 30 days after opening, or for 6 months (aliquotted) at –20°C.

L2KPS2: 1 set **L2KPS6:** 2 sets

Before making an adjustment, 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

Multi-Diluent 2 (L2M2Z, L2M2Z4)

For the on-board dilution of high samples. One vial containing concentrated (ready-to-use), nonhuman protein/buffer matrix, with preservative. Storage: 30 days (after opening) at 2–8°C or 6 months (aliquotted) at –20°C.

L2M2Z: 25 mL **L2M2Z4:** 55 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.

L2M2Z: 3 labels **L2M2Z4:** 5 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

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:
4 weeks

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

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

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 in Detection of Prostate Cancer

In a retrospective study at one clinical site for prostate cancer detection purposes, samples were collected from 477 men, aged 50 or older. Of these, 20 (4%) were Asian; 8 (2%) were African American; 440 (92%) were Caucasian; 7 (< 1%) were other and 2 (< 1%) provided no ethnic information. All patients also underwent digital rectal examination (DRE). Of these, 52 were biopsied for elevated (> 4.0 ng/mL) PSA and/or suspicious DRE. The following table summarizes these clinical studies:

No. of Subjects (%)	No. of Biopsies (%)	No. of Prostate Cancers	% Positive Biopsies (95% CI)
All Subjects			
477	52	18	34.6%
PSA > 4.0			
70	38	15	39.5%
14.7%	54.3%		(24.0%–55.7%)
DRE +			
54	17	8	47.1%
11.3%	31.5%		(25.3%–72.2%)

No. of Subjects (%)	No. of Biopsies (%)	No. of Prostate Cancers	% Positive Biopsies (95% CI)
PSA > 4.0 DRE +			
23	12	6	50.0%
4.8%	52.2%		(23.6%–76.4%)
PSA ≤ 4.0 DRE +			
31	5	2	40.0%
6.5%	16.1%		(7.6%–81.1%)
PSA > 4.0 DRE –			
47	26	9	34.6%
9.9%	55.3%		(18.0%–54.2%)
PSA ≤ 4.0 DRE –			
376	9	1	11.1%
78.8%	2.4%		(0.3%–48.3%)

The study demonstrated that PSA testing, when used in conjunction with DRE, was more effective in detecting prostate cancer than DRE alone. PSA determinations detected 50% (9/18) of cancers that DRE did not; PSA elevations greater than 4 ng/mL may warrant additional testing even if the DRE is negative. However, the converse is also true: a subject with suspicious DRE and a normal PSA may also require additional testing since DRE detected 11% (2/18) of cancers that PSA determinations did not.

In the same study, 376 participants were identified as asymptomatic subjects. The following table contains the distribution of PSA values by age decade for these asymptomatic subjects in the clinical study who had both a negative PSA and DRE, and therefore, were not biopsied as well as for those subjects who were negative for cancer biopsy. There is no certainty that all of these subjects were indeed free of prostate disease. Therefore, these data should be interpreted with caution since it is questionable whether these subjects represent a truly normal population. There are presently no data proving that the use of age-specific reference ranges are safe or effective.

Distribution of PSA Levels	n	PSA Median	PSA 95 th tile
All subjects	376	0.78	2.98
50–59 age group	159	0.60	2.30
60–69 age group	143	0.91	2.84
≥70 age group	74	1.17	3.17

In studies performed at four clinical sites, 2618 samples collected from 1965 patients were tested. Shown below is the distribution of IMMULITE PSA results from this study.

Number of Subjects / Samples	0–4 ng/mL	4–10 ng/mL	10–20 ng/mL	20–40 ng/mL	>40 ng/mL
------------------------------	-----------	------------	-------------	-------------	-----------

Female Subjects

253/253	100%	0%	0%	0%	0%
Healthy					
149/149	100%	0%	0%	0%	0%
Nonmalignant Diseases					
28/28	100%	0%	0%	0%	0%
Malignant Diseases					
76/76	100%	0%	0%	0%	0%

Healthy Male Subjects

473/473	99.4%	0.6%	0%	0%	0%
---------	-------	------	----	----	----

Non-Malignant Diseases

548/548	76.2%	19.3%	3.5%	0.9%	0%
BPH					
333/333	67.9%	25.8%	5.4%	0.9%	0%
Other Prostatic Diseases					
66/66	80.3%	18.2%	1.5%	0%	0%
Other Nonprostatic Diseases					
149/149	93.2%	5.4%	0%	1.3%	0%

Non-Prostatic Malignancies

312/312	93.0%	6.1%	0.6%	0.3%	0%
---------	-------	------	------	------	----

Prostate Cancer (single specimens)

274/274	42.3%	21.2%	13.1%	7.3%	16.1%
---------	-------	-------	-------	------	-------

Number of Subjects / Samples	0–4 ng/mL	4–10 ng/mL	10–20 ng/mL	20–40 ng/mL	>40 ng/mL
------------------------------------	--------------	---------------	----------------	----------------	--------------

Prostate Cancer (serially monitored)

105/758	54.8%	11.7%	10.7%	7.5%	15.3%
Stage A					
17/174	64.9%	9.8%	9.2%	3.5%	12.6%
Stage B					
31/200	54.0%	14%	12%	8.5%	11.5%
Stage C					
19/102	56.9%	6.9%	7.8%	8.8%	19.6%
Stage D					
38/282	48.2%	13.1%	11.7%	8.9%	18.0%
Total:					
1965/2618	1962	275	138	83	160

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

Limitations

Serum PSA concentrations should not be interpreted as absolute evidence for the presence or absence of malignant disease, nor should serum PSA be used alone as a screening test for malignant disease.⁸

Prediction of malignant prostatic disease recurrence should be based on a complete clinical evaluation of the patient, which may also include serial serum PSA determinations.

Samples should be obtained before biopsy, prostatectomy or prostatic massage, since manipulation of the prostate gland may lead to elevated PSA levels persisting up to 3 weeks.¹⁸

PSA expression may be altered due to hormonal therapy for prostate cancer. Consequently, a low PSA result following a prostatic cancer treatment which includes hormonal therapy may not adequately reflect the presence of residual or recurrent disease.²⁵

Some individuals have antibodies to mouse protein which can cause interference in immunoassays that employ antibodies derived from mice. In particular, specimens from patients who have received preparations of mouse

monoclonal antibodies for diagnosis or therapy may contain human anti-mouse antibodies (HAMA). These specimens may show erroneous results in such assays.²²⁻²⁴ Therefore, results should be interpreted with caution for such patients.

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.

Performance Data

The following sections contain data *representative* of the assay's performance. Results are expressed in ng/mL. (Unless otherwise noted, all were generated on serum samples collected in tubes without gel barriers or clot-promoting additives.)

Working Range: 0.04–150 ng/mL
[WHO NIBSC 1st IS 96/670]

Analytical Sensitivity: 0.04 ng/mL

High-dose Hook Effect:
None up to 22,500 ng/mL

Precision: Samples were processed in duplicate over the course of 20 days, two runs per day, for a total of 40 runs and 80 replicates. Results are expressed in ng/mL.

	Mean	Within-Run		Total	
		SD	CV	SD	CV
1	2.8	0.10	3.6%	0.14	5.0%
2	7.4	0.23	3.1%	0.36	4.9%
3	11.4	0.34	3.0%	0.60	5.3%
4	25	0.70	2.8%	1.1	4.4%
5	65	1.4	2.2%	2.5	3.9%
6	126	3.2	2.5%	4.7	3.7%

Linearity: Samples were assayed under various dilutions. Results are expressed in ng/mL.

	Dilution	Observed	Expected	%O/E
1	16 in 16	1.03	—	—
	8 in 16	0.48	0.52	92%
	4 in 16	0.23	0.26	91%
	2 in 16	0.13	0.13	100%
	1 in 16	0.06	0.06	100%
2	16 in 16	7.8	—	—
	8 in 16	3.96	3.90	101%
	4 in 16	2.05	1.95	105%
	2 in 16	0.98	0.98	100%
	1 in 16	0.51	0.49	105%
3	16 in 16	27.2	—	—
	8 in 16	13.9	13.6	102%
	4 in 16	7.0	6.8	103%
	2 in 16	3.6	3.4	106%
	1 in 16	1.7	1.7	100%
4	16 in 16	99	—	—
	8 in 16	48	50	96%
	4 in 16	25	25	100%
	2 in 16	13	12	108%
	1 in 16	6.7	6.2	108%
5	16 in 16	126	—	—
	8 in 16	61	63	97%
	4 in 16	33	32	103%
	2 in 16	17	16	106%
	1 in 16	8.9	7.9	113%

Recovery: Samples spiked 1 to 19 with four PSA solutions (107, 208, 653 and 817 ng/mL) were assayed. Results are expressed in ng/mL.

	Spiking Solution	Observed	Expected	%O/E
1	—	0.46	—	—
	A	6.0	5.8	103%
	B	11.2	10.8	104%
	C	33	33	100%
	D	42	41	102%
2	—	6.4	—	—
	A	11.8	11.5	103%
	B	16	17	94%
	C	42	39	108%
	D	49	47	104%
3	—	26	—	—
	A	28	30	93%
	B	32	35	91%
	C	56	58	97%
	D	65	66	98%

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

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 5000 mg/dL has no effect on results, within the precision of the assay.

Specificity: The assay is highly specific for prostate-specific antigen, with a particularly low crossreactivity to other naturally occurring compounds and chemotherapeutic agents that might be present in patient samples.

Compound	ng/mL Added	% Cross-reactivity
AFP	10,000	ND
Amethopterin	100,000	ND
CEA	100	ND
Cisplatin	100,000	ND
Cyclophosphamide	1,000,000	ND
Diethylstilbestrol	10,000,000	ND
Doxazosin mesylate	1,000,000	ND
Doxorubicin Hydrochloride	100,000	ND
Ferritin	10,000	ND
Finasteride	10,000,000	ND
5-Fluorouracil	1,000,000	ND
Flutamide	100,000	ND
HCG	10,000	ND
Lactalbumin	1,000,000	ND
Leuprolide acetate	100,000	ND
Megesterol	1,000,000	ND
Mitomycin C	100,000	ND
PAP	1000	ND
Prolactin	500	ND
Vincristine	1,000,000	ND

ND: not detectable

Method Comparison: Four nonisotopic PSA assays were compared using Deming regression analysis. Samples used were within the working range of the assays. The table below presents the results of the Deming regressions, with columns as Y, and rows as X.

IML PSA IML 2000 PSA IML 3rd Gen. PSA IML 2000 3rd Gen. PSA

IMMULITE PSA

	IML PSA	IML 2000 PSA	IML 3rd Gen. PSA	IML 2000 3rd Gen. PSA
<i>n</i>		477	474	473
Slope (95% CI)		0.94 (0.93 to 0.95)	0.99 (0.98 to 1.00)	1.08 (1.07 to 1.10)
Intercept (95% CI)		-0.11 (-0.15 to -0.07)	0.05 (0.02 to 0.09)	0.06 (0.02 to 0.11)
Correlation Coefficient		0.992	0.993	0.991

IMMULITE 2000 PSA

	IML PSA	IML 2000 PSA	IML 3rd Gen. PSA	IML 2000 3rd Gen. PSA
<i>n</i>	477		474	473
Slope (95% CI)	1.06 (1.05 to 1.08)		1.06 (1.05 to 1.08)	1.16 (1.14 to 1.17)
Intercept (95% CI)	0.12 (0.08 to 0.16)		0.15 (0.11 to 0.20)	0.18 (0.14 to 0.23)
Correlation Coefficient	0.992		0.988	0.990

IMMULITE 3rd Generation PSA

	IML PSA	IML 2000 PSA	IML 3rd Gen. PSA	IML 2000 3rd Gen. PSA
<i>n</i>	474	474		472
Slope (95% CI)	1.01 (1.00 to 1.03)	0.94 (0.93 to 0.96)		1.10 (1.09 to 1.11)
Intercept (95% CI)	-0.06 (-0.09 to -0.02)	-0.15 (-0.19 to -0.10)		-0.00 (-0.05 to 0.05)
Correlation Coefficient	0.993	0.988		0.990

IMMULITE 2000 3rd Generation PSA

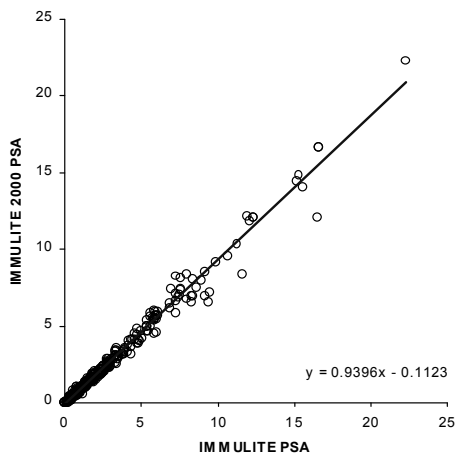
	IML PSA	IML 2000 PSA	IML 3rd Gen. PSA	IML 2000 3rd Gen. PSA
<i>n</i>	473	473	472	
Slope (95% CI)	0.92 (0.91 to 0.94)	0.86 (0.85 to 0.87)	0.91 (0.90 to 0.92)	
Intercept (95% CI)	-0.06 (-0.10 to -0.02)	-0.16 (-0.20 to -0.12)	0.00 (-0.04 to 0.04)	
Correlation Coefficient	0.991	0.990	0.990	

The following graph presents the comparison between IMMULITE 2000 PSA and IMMULITE PSA on 477 patient samples. (Concentration range: nondetectable to approximately 20 ng/mL.) By linear regression:

$$(IML\ 2000) = 0.94 (IML) - 0.11\ \text{ng/mL}$$

$$r = 0.992$$

Means:
 2.05 ng/mL (IMMULITE 2000)
 2.30 ng/mL (IMMULITE)



References

1) Wang MC et al. Purification of a human prostate specific antigen. *Invest Urol* 1979;17:159-63. 2) Kuriyama M et al. Prostatic acid phosphatase and prostate-specific antigen in prostate cancer. In: *International Advances in Surgical Oncology*. New York: Alan R. Liss Inc. 1982; 5:29-49. 3) Watt WK, Lee PJ et al. Human prostate-specific antigen: structural and functional similarity with serine proteases. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986;83:3166-70. 4) Lundwall A. Characterization of the gene for prostate specific antigen a human glandular kallikrein. *Biochem Biophys Res Commun* 1989;161:1151-9. 5) Papsidero LD et al. A prostate antigen in sera of prostatic cancer patients. *Cancer Res* 1980;40:2428-31. 6) Nadji M et al. Prostatic-specific antigen: an immunohistologic marker for prostatic neoplasms. *Cancer* 1981;48:1229-32. 7) Wang MC et al. Prostate antigen of human cancer patients. In: *Methods in cancer research*. Academic Press Inc. 1982; 19:179-97. 8) Kuriyama M et al. Quantitation of prostate-specific antigen in serum by a sensitive enzyme immunoassay. *Cancer Res* 1980;40:4658-62. 9) Catalona WJ et al. Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *New Engl J Med* 1991;324:1156-61. 10) Brawer MK, Lange PH. Prostate-specific antigen: its role in early

detection staging and monitoring prostatic carcinoma. *J Endocrinol* 1989;3:227-36. 11) Killian CS et al. Prognostic importance of prostate specific antigen for monitoring patients with stages B2 to D1 prostate cancer. *Cancer Res* 1985;45:886-91. 12) Stamey TA. Prostate specific antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate. In: Stamey TA editor. *Monographs in Urology*. Princeton NY: Medical Directions Publishing Co. Inc. 1989; 10(4):50-64. 13) Ercole CJ et al. Prostatic specific antigen and prostatic acid phosphatase in the monitoring and staging of patients with prostatic cancer. *J Urol* 1987;138:1181-4. 14) Chan DW et al. Prostate-specific antigen as a marker for prostatic cancer: a monoclonal and a polyclonal immunoassay compared. *Clin Chem* 1987;33:1916-20. 15) Lange PH et al. The value of serum prostate specific antigen determinations before and after radical prostatectomy. *J Urol* 1989;141:873-9. 16) Oesterling JE. Prostate specific antigen: a critical assessment of the most useful tumor marker for adenocarcinoma of the prostate. *J Urol* 1991;145:907-23. 17) Kuriyama M et al. Multiple marker evaluation in human prostate cancer with the use of tissue-specific antigens. *J Natl Cancer Inst* 1982;68:99-105. 18) Stamey TA, Yang N et al. Prostate specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med* 1987;317:909-16. 19) Brawer MK et al. The effect of digital rectal examination on serum levels of prostatic specific antigen. *Arch Pathol Lab Med* 1988;112:1110-2. 20) Hughes HR et al. Serum prostatic specific antigen: *in vitro* stability and the effect of ultrasound rectal examination *in vivo*. *Ann Clin Biochem* 1987;24:(Suppl)206-8. 21) Jacobs DS, Grady HD, editors. *Laboratory Test Handbook*. 4th ed. Hudson (Cleveland): Lexi-Comp Inc., 1996; 193. 22) Primus FJ et al. "Sandwich"-type immunoassay of carcinoembryonic antigen in patients receiving murine antibody for diagnosis and therapy. *Clin Chem* 1988;34:261-4. 23) Hansen HJ et al. Solving the problem of antibody interference in commercial "sandwich"-type immunoassay of carcinoembryonic antigen. *Clin Chem* 1989;35:146-51. 24) Schroff RJ et al. Human anti-murine immunoglobulin responses in patients receiving monoclonal antibody therapy. *Cancer Res* 1985;45:879-85. 25) Morgan WR et al. Prostate specific antigen values after radical retropubic prostatectomy for adenocarcinoma of the prostate: impact of adjuvant treatment (hormonal and radiation). *J Urol* 1991;145:319-23. 26) 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. 27) Smith RA, et al. American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer. *CA Cancer J Clin* 2000; 50(1):34-49.

Technical Assistance

For Technical Assistance, contact your national distributor.

www.siemens.com/diagnostics

The Quality System of Siemens Healthcare Diagnostics Products Ltd. is certified to ISO 13485:2003.

	Dilution ¹	Observed ²	Expected ³	%O/E ⁴
5	16 in 16	126	—	—
	8 in 16	61	63	97%
	4 in 16	33	32	103%
	2 in 16	17	16	106%
	1 in 16	8.9	7.9	113%

Tables and Graphs

Precision (ng/mL)

	Mean ³	Within-Run ¹		Total ²	
		SD ⁴	CV ⁵	SD	CV
1	2.8	0.10	3.6%	0.14	5.0%
2	7.4	0.23	3.1%	0.36	4.9%
3	11.4	0.34	3.0%	0.60	5.3%
4	25	0.70	2.8%	1.1	4.4%
5	65	1.4	2.2%	2.5	3.9%
6	126	3.2	2.5%	4.7	3.7%

Linearity (ng/mL)

	Dilution ¹	Observed ²	Expected ³	%O/E ⁴
1	16 in 16 ⁵	1.03	—	—
	8 in 16	0.48	0.52	92%
	4 in 16	0.23	0.26	91%
	2 in 16	0.13	0.13	100%
	1 in 16	0.06	0.06	100%
2	16 in 16	7.8	—	—
	8 in 16	3.96	3.90	101%
	4 in 16	2.05	1.95	105%
	2 in 16	0.98	0.98	100%
	1 in 16	0.51	0.49	105%
3	16 in 16	27.2	—	—
	8 in 16	13.9	13.6	102%
	4 in 16	7.0	6.8	103%
	2 in 16	3.6	3.4	106%
	1 in 16	1.7	1.7	100%
4	16 in 16	99	—	—
	8 in 16	48	50	96%
	4 in 16	25	25	100%
	2 in 16	13	12	108%
	1 in 16	6.7	6.2	108%

Recovery (ng/mL)

	Spiking Solution ¹	Observed ²	Expected ³	%O/E ⁴
1	—	0.46	—	—
	A	6.0	5.8	103%
	B	11.2	10.8	104%
	C	33	33	100%
	D	42	41	102%
2	—	6.4	—	—
	A	11.8	11.5	103%
	B	16	17	94%
	C	42	39	108%
	D	49	47	104%
3	—	26	—	—
	A	28	30	93%
	B	32	35	91%
	C	56	58	97%
	D	65	66	98%

Specificity

Compound ¹	ng/mL Added ²	% Cross-reactivity ³
AFP	10,000	ND
Amethopterin	100,000	ND
CEA	100	ND
Cisplatin	100,000	ND
Cyclophosphamide	1,000,000	ND
Diethylstilbestrol	10,000,000	ND
Doxazosin mesylate	1,000,000	ND
Doxorubicin Hydrochloride	100,000	ND
Ferritin	10,000	ND
Finasteride	10,000,000	ND
5-Fluorouracil	1,000,000	ND
Flutamide	100,000	ND
HCG	10,000	ND

Compound ¹	ng/mL Added ²	% Cross-reactivity ³
Lactalbumin	1,000,000	ND
Leuprolide acetate	100,000	ND
Megesterol	1,000,000	ND
Mitomycin C	100,000	ND
PAP	1000	ND
Prolactin	500	ND
Vincristine	1,000,000	ND

ND: not detectable⁴

Method Comparison: Deming regression analysis¹

The table below presents the results of the Deming regressions, with columns as Y, and rows as X.²

	IML PSA	IML 2000 PSA	IML 3rd Gen. PSA	IML 2000 3rd Gen. PSA
IMMULITE PSA				
n^3		477	474	473
Slope ⁴ (95% CI) ⁵		0.94 (0.93 to 0.95)	0.99 (0.98 to 1.00)	1.08 (1.07 to 1.10)
Intercept ⁶ (95% CI)		-0.11 (-0.15 to -0.07)	0.05 (0.02 to 0.09)	0.06 (0.02 to 0.11)
Correlation Coefficient ⁷		0.992	0.993	0.991

IMMULITE 2000 PSA

	IML PSA	IML 2000 PSA	IML 3rd Gen. PSA	IML 2000 3rd Gen. PSA
n		477	474	473
Slope (95% CI)		1.06 (1.05 to 1.08)	1.06 (1.05 to 1.08)	1.16 (1.14 to 1.17)
Intercept (95% CI)		0.12 (0.08 to 0.16)	0.15 (0.11 to 0.20)	0.18 (0.14 to 0.23)
Correlation Coefficient		0.992	0.988	0.990

IML PSA	IML 2000 PSA	IML 3rd Gen. PSA	IML 2000 3rd Gen. PSA
---------	--------------	------------------	-----------------------

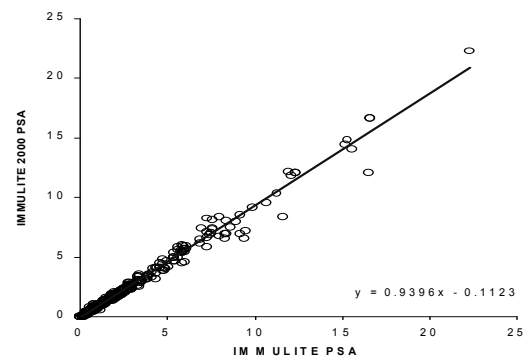
IMMULITE 3rd Generation PSA

	IML PSA	IML 2000 PSA	IML 3rd Gen. PSA	IML 2000 3rd Gen. PSA
n	474	474		472
Slope (95% CI)	1.01 (1.00 to 1.03)	0.94 (0.93 to 0.96)		1.10 (1.09 to 1.11)
Intercept (95% CI)	-0.06 (-0.09 to -0.02)	-0.15 (-0.19 to -0.10)		-0.00 (-0.05 to 0.05)
Correlation Coefficient	0.993	0.988		0.990

IMMULITE 2000 3rd Generation PSA

	IML PSA	IML 2000 PSA	IML 3rd Gen. PSA	IML 2000 3rd Gen. PSA
n	473	473	472	
Slope (95% CI)	0.92 (0.91 to 0.94)	0.86 (0.85 to 0.87)	0.91 (0.90 to 0.92)	
Intercept (95% CI)	-0.06 (-0.10 to -0.02)	-0.16 (-0.20 to -0.12)	0.00 (-0.04 to 0.04)	
Correlation Coefficient	0.991	0.990	0.990	

Method Comparison Graph



(IML 2000) = 0.94 (IML) - 0.11 ng/mL
r = 0.992

Deutsch. Precision: ¹Intra-Assay, ²Gesamt, ³Mittelwert, ⁴S (Standardabweichung), ⁵CV (Variationskoeffizient). **Linearity:** ¹Verdünnung, ²Beobachten (B), ³Erwarten (E), ⁴% B/E, ⁵16 in 16. **Recovery:** ¹Lösung, ²Beobachten (B), ³Erwarten (E), ⁴% B/E. **Specificity:** ¹Verbindung, ²zugewetzte Menge, ³% Kreuzreaktivität, ⁴NN: Nicht nachweisbar. **Method Comparison:** **Deming Regression Analysis:**

¹Regressionsanalyse nach Deming, ²Die nachfolgende Tabelle zeigt Ergebnisse der Regression nach Deming mit den Spalten als Y-Werte und den Reihen als X-Werte, ³n, ⁴Steigung, ⁵(95% Vertrauensbereich), ⁶y-Achsenabschnitt, ⁷Korrelationskoeffizient.

Español. Precision: ¹Intraensayo, ²Total, ³Media, ⁴DS, ⁵CV. **Linearity:** ¹Dilución, ²Observado (O), ³Esperado (E), ⁴%O/E, ⁵16 en 16. **Recovery:** ¹Solución, ²Observado (O), ³Esperado (E), ⁴%O/E. **Specificity:** ¹Compuesto, ²Cantidad añadida, ³% Reacción cruzada, ⁴ND: no detectable. **Method Comparison: Deming Regression Analysis:** ¹Regresión de Deming analysis, ²La tabla a continuación representa los resultados de las regresiones de Deming Deming regressions, donde las columnas representan al eje Y y las filas el eje X. ³n, ⁴Pendiente, ⁵(95% CI), ⁶Punto de corte, ⁷Coefficiente de correlación.

Français. Precision: ¹Intraessai, ²Total, ³Moyenne, ⁴SD, ⁵CV. **Linearity:** ¹Dilution, ²Observé (O), ³Attendu (A), ⁴%O/A, ⁵16 dans 16. **Recovery:** ¹Solution, ²Observé (O), ³Attendu (A), ⁴%O/A. **Specificity:** ¹Composé, ²ajouté, ³Réaction croisée%. ⁴ND: non détectable.

Method Comparison: Deming Regression Analysis: ¹Régression de Deming, ²Le tableau suivant présente les résultats des régressions de Deming avec les colonnes pour Y et les lignes pour X. ³n, ⁴Pente, ⁵(95% CI), ⁶Intercept, ⁷Coefficient de corrélation.

Italiano. Precision: ¹Intra-serie, ²Totale, ³Media, ⁴SD (Deviazione Standard), ⁵CV (Coefficiente di Variazione). **Linearity:** ¹Diluizione, ²Osservato (O), ³Atteso (A), ⁴%O/A, ⁵16 in 16. **Recovery:** ¹Soluzione, ²Osservato (O), ³Atteso (A), ⁴%O/A. **Specificity:** ¹Composto, ²quantità aggiunta, ³Percentuale di Crossreattività, ⁴ND: non determinabile. **Method Comparison: Deming Regression Analysis:** ¹Regressione di Deming, ²La tabella di seguito riportata presenta i risultati delle regressioni di Deming, con le colonne utilizzate per le Y e le righe per le X. ³n, ⁴Curva, ⁵(95% CI), ⁶Intercetta, ⁷Coefficiente di Correlazione.

Português. Precision: ¹Entre-ensaios, ²Total, ³Média, ⁴Desvio padrão, ⁵Coefficiente de variação. **Linearity:** ¹Diluição, ²Observado (O), ³Esperado (E), ⁴%O/E, ⁵16 em 16. **Recovery:** ¹Solução, ²Observado (O), ³Esperado (E), ⁴%O/E. **Specificity:** ¹Composto, ²Quantidade adicionada, ³Porcentagem de reação cruzada, ⁴ND: não detectável. **Method Comparison: Deming Regression Analysis:** ¹Regressão de Deming, ²A tabela seguinte apresenta os resultados da regressão de Deming, com as colunas como Y, e as linhas como X. ³n, ⁴Declive, ⁵(95% CI), ⁶Intercepção, ⁷Coefficiente de Correlação.

Deutsch

PSA

Anwendung: Zur *in vitro*-Diagnostik unter Verwendung der IMMULITE 2000 Systeme — zur quantitativen Bestimmung von Prostataspezifischem Antigen (PSA) in humanem Serum, als Hilfestellung in der Diagnose von Prostatakarzinomen in Kombination mit der rektalen Palpation (DRE: Digital Rectal Examination) bei Männern von 50 Jahren oder älter. Dieser Assay ist weiterhin als zusätzlicher Test in der Verlaufskontrolle von Patienten mit Prostatakarzinom indiziert.

Artikelnummern:

L2KPS2 (200 Tests) **L2KPS6** (600 Tests)

Testcode: **PSA** Farbe: **braun**

Unterschiede in der jeweiligen Methodik oder der Spezifität der Reagenzien können dazu führen, dass die mit Testsystemen von verschiedenen Herstellern ermittelten Konzentrationen an PSA für dieselben Proben nicht einheitlich sind. In den vom Labor an den Arzt gemeldeten Ergebnissen muss das verwendete Testsystem ausgewiesen werden. Die mit verschiedenen PSA - Testsystemen erzielten Werte sind nicht austauschbar. Vor dem Umstieg auf ein anderes Testsystem müssen die Basiswerte für die seriell überwachten Patienten vom Labor verifiziert werden.

Klinische Relevanz

Das prostataspezifische Antigen (PSA), zuerst entdeckt und charakterisiert durch Wang et al. im Jahr 1979, ist ein Glykoproteinmonomer mit Proteaseaktivität.^{1,2} PSA hat seinen isoelektrischen Punkt bei 6,9 und ein Molekulargewicht von 33–34 Kilodalton. Sein Kohlenhydratanteil beträgt 10%.^{1,2} Die Aminosäuresequenz des PSA ist bekannt³, das Gen wurde kloniert.⁴ PSA unterscheidet sich sowohl biochemisch als auch immunologisch vom PAP; es hat keine Phosphataseaktivität.⁵

PSA kommt im Zytoplasma des Epithels der Drüsenausführungsgänge der Prostata und im Seminalplasma vor.⁶ Da PSA ein sekretorisches Protein der Prostata ist, kann es sowohl aus Prostatagewebe als auch aus Seminalplasma gewonnen und gereinigt werden.⁷ PSA wurde ursprünglich nur im Prostatagewebe nachgewiesen. Erhöhte PSA-Werte werden bei Patienten mit Prostatakarzinom, benigner Prostatahyperplasie (BPH), Prostatitis und Entzündungen des Urogenitaltraktes gefunden. Bei gesunden Männern und männlichen Patienten mit Tumoren anderer Lokalisation, sowie gesunden und krebserkrankten Frauen, treten keine erhöhten PSA-Werte auf.^{5,8}

Das Serum-PSA alleine, ist für ein Screening auf Prostatakarzinom nicht geeignet, da erhöhte Werte auch bei Patienten mit benigner Prostatahyperplasie (BPH) auftreten.⁸ Ebenso sollte es nicht als Einzelparameter für das Staging verwendet werden. Die Kombination des PSA-Spiegels eines Patienten mit auffälliger Klinik mit dem Ultraschallbefund, verbessert die Diagnostik des Prostatakarzinoms gegenüber der alleinigen rektalen Untersuchung. Die Messung des PSA bietet einige Vorzüge gegenüber der rektalen Palpation oder der Ultraschall-Untersuchung in der Diagnose des Prostatakarzinoms: die Ergebnisse sind quantitativ, objektiv und werden unabhängig von der Erfahrung des jeweiligen Untersuchers ermittelt. Weiterhin wird die PSA-Messung von Patienten eher akzeptiert, als andere Untersuchungsmethoden.⁹

Die Bestimmung des Gesamt-PSA kann in der Verlaufs- und Therapiekontrolle des Prostatakarzinoms Metastasen oder das Fortdauern der Erkrankung hilfreich sein.^{10,11} Ein anhaltender hoher PSA-Spiegel nach Behandlung oder der Anstieg des prätherapeutischen PSA-Spiegels, weist auf ein Rezidiv bzw. einen Resttumor hin.¹²⁻¹⁶ Daher ist die PSA-Bestimmung in der Verlaufs- und Therapiekontrolle von Prostatakarzinompatienten von großer Wichtigkeit.¹²⁻¹⁶ Die gleichzeitige Bestimmung des PAP kann zusätzliche Informationen bringen.¹⁷

Die „American Cancer Society“ empfiehlt, sowohl die PSA Bestimmung im Serum, als auch die rektale Palpation bei Männern ab 50 Jahren, die eine Lebenserwartung von mindestens 10 Jahren haben, sowie bei jüngeren Risikopatienten, jährlich durchzuführen. Patienten sollten über Vorteile und Risiken einer frühzeitigen Erkennung und Therapie aufgeklärt werden. Für Männer in Hochrisiko-gruppen, wie solche mit zwei oder mehr erkrankten Verwandten ersten Grades, ist ein Screening schon in jüngeren Jahren, z.B. ab 45 Jahren, in Erwägung zu ziehen.²⁷

Methodik

IMMULITE 2000 PSA ist ein Festphasen Chemilumineszenz immunometrischer Assay.

Die feste Phase (Kugel) ist mit einem polyklonalen Anti-PSA Antikörper von der Ziege beschichtet. Patientenprobe und Reagenz werden zusammen mit der Kugel, die mit polyklonalen Anti-PSA Antikörpern beschichtet ist, inkubiert. In dieser Zeit wird das PSA in der Patientenprobe von den Antikörpern auf der beschichteten Kugel und den mit alkalischer Phosphatase (Rinderkalbsdarm) konjugierten monoklonalen Anti-PSA Antikörpern von der Maus aus dem Reagenz gebunden. Es bildet sich ein Antikörper-Sandwich-Komplex. Ungebundenes Enzymkonjugat wird anschließend durch einen Zentrifugal-Waschschritt entfernt. Zuletzt wird Chemilumineszenz-Substrat zur Kugel hinzugefügt und das Messsignal wird proportional zum gebundenen Enzym gebildet.

Inkubationszyklen: 1 × 30 Minuten

Probengewinnung

Die Blutentnahme sollte vor einer Biopsie, Prostatektomie oder Prostatamassage erfolgen, da jede Manipulation an der Prostata zu erhöhten PSA-Werten führen kann. Erhöhte PSA-Werte können noch bis zu 3 Wochen nach Manipulation der Prostata gefunden werden.¹⁸

Zum Einfluß der rektalen Untersuchung der Prostata auf die PSA-Serumkonzentration gibt es widersprüchliche Studien.^{19,20} Sicherheitshalber sollte die Blutabnahme

vor einer rektalen Untersuchung der Prostata erfolgen.

Die Verwendung von EDTA-Plasma ist nicht empfehlenswert.

Der Einsatz einer Ultrazentrifuge wird zur Klärung von lipämischen Proben empfohlen.

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 Analyseergebnissen infolge von Gerinnseln vorzubeugen, ist sicherzustellen, dass die Gerinnung vor der Zentrifugation der Proben vollständig abgeschlossen ist. Insbesondere Proben von Patienten unter Antikoagulantien-therapie 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 PSA sind nicht mit allen möglichen Röhrchenvariationen ausgetestet worden.

Erforderliche Menge: 10 µl Serum

Lagerung: 48 Stunden bei 2–8°C, oder zur längeren Lagerung bei –20°C.²¹

Hinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Zur *in vitro*-Diagnostik.

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-Substratmodul: Kontaminationen sowie direkte Einwirkung von Sonnenlicht sind zu vermeiden. (Siehe Packungsbeilage.)

Wasser: Nur destilliertes bzw. deionisiertes Wasser benutzen.

Im Lieferumfang enthalten

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

PSA Kugel-Container (L2PS12)

Der barcodierte Kugel-Container enthält 200 Kugeln, beschichtet mit polyklonalen anti-PSA Antikörper (Ziege). Bei 2–8°C bis zum Ablaufdatum haltbar.

L2KPS2: 1 Container

L2KPS6: 3 Container

PSA - Reagenzbehälter (L2PSA2)

Mit Barcode. Reagenz-Container enthält 11,5 ml alkalische Phosphatase (Kalb). Konjugiert mit monoklonalem anti-PSA Antikörpern (Maus) in Pufferlösung, mit Konservierungsmittel. Bei 2–8°C bis zum Ablaufdatum haltbar

L2KPS2: 1 Behälter **L2KPS6:** 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.

PSA Kalibratoren (LPSL, LPSH)

Zwei Fläschchen (niedrig und hoch) à 1,5 ml PSA, in Hühnerserum-Puffermatrix mit Konservierungsmittel. 30 Tage nach Öffnen bei 2–8°C haltbar oder 6 Monate bei –20°C (aliquotiert).

L2KPS2: 1 Set **L2KPS6:** 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

Multidiluent 2 (L2M2Z, L2M2Z4)

Zur on-board Verdünnung von Patientproben. Eine Flasche mit einem gebrauchsfertigen Konzentrat aus einer non-humanen Protein/ Puffer-Matrix versetzt mit Konservierungsmittel. 30 Tage nach dem Öffnen bei 2–8°C oder 6 Monate bei –20°C haltbar.

L2M2Z: 25 ml **L2M2Z4:** 55 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.

L2M2Z: 3 Etiketten **L2M2Z4:** 5 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

Ebenfalls benötigt
Transferpipetten für die Proben;
destilliertes bzw. deionisiertes Wasser;
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:

4 Wochen

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

Kontrollen oder Seren mit PSA 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 zur Erkennung von Prostatakarzinom

In einer retrospektiven Studie an einem klinischen Zentrum mit Behandlungsschwerpunkt Prostatakarzinom wurden Proben von insgesamt 477 Männern, die 50 Jahre oder älter sind, gesammelt. Hiervon waren 20 (4%) Asiaten; 8 (2%) waren Afro-Amerikaner; 440 (92%) waren Kaukasier; 7 (< 1%) waren anderer ethnografischer Herkunft und 2 (< 1%) machten keine Angaben. Alle Probanden wurden mittels rektaler Prostatapalpation (DRE: Digital Rectal Examination) untersucht. Hiervon wurden 52 Probanden aufgrund erhöhter PSA Werte (> 4,0 ng/ml) und/ oder auffälligem Tastbefund biopsiert. In den folgenden Tabellen sind die Ergebnisse der Studie zusammengefasst.

Anzahl Probanden (%)	Anzahl Biopsien (%)	Anzahl Prostatakarzinome	% positive Biopsien (95% Vertrauensbereich)
Alle Probanden			
477	52	18	34,6%
PSA > 4,0			
70	38	15	39,5%
14,7%	54,3%		(24,0%–55,7%)
DRE +			
54	17	8	47,1%
11,3%	31,5%		(25,3%–72,2%)
PSA > 4,0 DRE +			
23	12	6	50,0%
4,8%	52,2%		(23,6%–76,4%)
PSA ≤ 4,0 DRE +			
31	5	2	40,0%
6,5%	16,1%		(7,6%–81,1%)

Anzahl Probanden (%)	Anzahl Biopsien (%)	Anzahl Prostatakarzinome	% positive Biopsien (95% Vertrauensbereich)
PSA > 4,0 DRE –			
47	26	9	34,6%
9,9%	55,3%		(18,0%–54,2%)
PSA ≤ 4,0 DRE –			
376	9	1	11,1%
78,8%	2,4%		(0,3%–48,3%)

Die Studie zeigt, dass die PSA Messung in Verbindung mit der rektalen Palpation ein Prostatakarzinom effektiver zu diagnostizieren vermag, als die Prostatapalpation alleine. Mittels PSA Bestimmung wurden 50% (9/18) der Prostatakarzinome mit unauffälligem Tastbefund erkannt. PSA Werte über 4 ng/ml rechtfertigen deshalb weitere Untersuchungen auch bei unauffälligem Tastbefund. Aber auch im umgekehrten Fall, auffälliger Tastbefund und normaler PSA Wert, sind weitere Untersuchungen erforderlich, denn mittels DRE wurden 11% (2/18) der PSA negativen Prostatakarzinome erkannt.

In der gleichen Studie wurden 376 Probanden als asymptomatisch eingestuft. In der folgenden Tabelle wird diese Gruppe in Altersklassen aufgeteilt. Es wurden Probanden mit unauffälligem Tastbefund und normalem PSA Wert, also ohne Biopsie, berücksichtigt, als auch solche mit negativer Biopsie. Es lässt sich nicht vollständig sicherstellen, dass wirklich alle Probanden frei von Erkrankungen der Prostata sind. Deswegen sollten diese Daten mit Vorsicht interpretiert werden, denn es ist fraglich, ob das untersuchte Kollektiv wirklich eine normale Population repräsentiert. Zur Zeit gibt es keine gesicherten Daten, die belegen, dass die Verwendung altersabhängiger Referenzbereiche sicher und effektiv ist.

Verteilung der PSA Werte	n	PSA Median	PSA 95%ile
Alle Probanden	376	0,78	2,98
50–59 Jahre	159	0,60	2,30
60–69 Jahre	143	0,91	2,84
≥70 Jahre	74	1,17	3,17

In einer Studie an vier klinischen Zentren wurden 2618 Proben von 1965 Patienten gemessen. Die nachfolgende Tabelle zeigt die Verteilung der IMMULITE PSA Werte in dieser Studie.

Anzahl Probanden / Proben	0–4 ng/ml	4–10 ng/ml	10–20 ng/ml	20–40 ng/ml	>40 ng/ml
Frauen					
253/253	100%	0%	0%	0%	0%
Gesunde					
149/149	100%	0%	0%	0%	0%
Nicht maligne Erkrankungen					
28/28	100%	0%	0%	0%	0%
Maligne Erkrankungen					
76/76	100%	0%	0%	0%	0%
Gesunde Männer					
473/473	99,4%	0,6%	0%	0%	0%
Nicht maligne Erkrankungen					
548/548	76,2%	19,3%	3,5%	0,9%	0%
BPH					
333/333	67,9%	25,8%	5,4%	0,9%	0%
Andere Prostataerkrankungen					
66/66	80,3%	18,2%	1,5%	0%	0%
Benigne nicht prostatistische Erkrankungen					
149/149	93,2%	5,4%	0%	1,3%	0%
Maligne nicht prostatistische Erkrankungen					
312/312	93,0%	6,1%	0,6%	0,3%	0%
Prostatakarzinom (Einzelprobe)					
274/274	42,3%	21,2%	13,1%	7,3%	16,1%
Prostatakarzinom (Verläufe)					
105/758	54,8%	11,7%	10,7%	7,5%	15,3%
Stage A					
17/174	64,9%	9,8%	9,2%	3,5%	12,6%
Stage B					
31/200	54,0%	14%	12%	8,5%	11,5%
Stage C					
19/102	56,9%	6,9%	7,8%	8,8%	19,6%
Stage D					
38/282	48,2%	13,1%	11,7%	8,9%	18,0%
Total:					
1965/2618	1962	275	138	83	160

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

Grenzen der Methode

Die Serum-Konzentration des PSA sollte nicht als alleiniges diagnostisches Kriterium für das Vorliegen einer malignen Erkrankung interpretiert werden.⁸

Aussagen zur Rezidivierung einer malignen Erkrankung der Prostata sollten sich stets auf alle verfügbaren klinischen Daten des Patienten einschließlich Verlaufsuntersuchungen der Serumkonzentration des PSA stützen.

Die Blutentnahme sollte vor einer Biopsie, Prostatektomie oder Prostatamassage erfolgen, da jede Manipulation an der Prostata zu erhöhten PSA-Werten führen kann. Erhöhte PSA-Werte können noch bis zu 3 Wochen nach Manipulation der Prostata gefunden werden.¹⁸

Die Freisetzung von PSA kann unter dem Einfluss einer Hormontherapie des Prostatakarzinoms schwanken. Möglicherweise reflektiert ein niedriger PSA-Wert nach Behandlung des Prostata-CA und hormoneller Therapie eventuell vorhandenes Restgewebe oder ein Rezidiv nicht völlig korrekt.²⁵

Einige Patienten können Antikörper gegen Mäuseproteine tragen, die zu Interferenzen in Immunoassays auf der Basis monoklonaler Antikörper von der Maus führen können. Dies gilt besonders für Patienten, denen im Rahmen der Diagnose oder Therapie monoklonale Maus-Antikörper verabreicht wurden und dadurch sogenannte HAMA's (Humane Anti-Maus-Antikörper) entwickelt haben. Diese Proben können in solchen Assays verfälschte Ergebnisse zeigen.²²⁻²⁴ Daher sollten die Resultate dieser Patienten nur mit Vorsicht interpretiert werden.

Heterophile Antikörper in Humanseren 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.

Leistungsdaten

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

Messbereich: 0,04–150 ng/ml
[WHO NIBSC 1st IS 96/670]

Analytische Sensitivität: 0,04 ng/ml

High-Dose-Hook-Effect:

Bis 22 500 ng/ml keiner

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

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

Wiederfindung: Es wurden Proben gemessen, denen im Verhältnis 1:19 vier PSA Lösungen (107, 208, 653 und 817 ng/ml) zugesetzt wurden. (Siehe Tabelle „Recovery“ für representative Daten.)

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

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 hat in Konzentrationen bis zu 5000 mg/dl keinen Einfluss auf die Ergebnisse, der größer als die Impräzision des Assays selbst ist.

Spezifität: Der Assay ist hochspezifisch für prostataspezifisches Antigen (PSA) mit vernachlässigbarer Kreuzreaktivität zu natürlicherweise vorkommenden Substanzen oder Chemotherapeutika, die in Patientenproben vorkommen können. (Siehe Tabelle "Specificity".)

Methodenvergleich: Alle vier nichtisotopischen Assays der wurden mittels Regressionsanalyse nach Deming verglichen. Alle berücksichtigten Proben haben Konzentrationen innerhalb der Messbereiche der Assays. Die Tabelle zeigt Ergebnisse der Regression nach Deming mit den Spalten als Y-Werte und den Reihen als X-Werte. (Siehe Tabelle „Method Comparison: Deming Regression“.)

Die Grafik zeigt den Vergleich zwischen IMMULITE 2000 PSA und IMMULITE PSA an 477 Patientenproben. (Konzentrationsbereich: nicht nachweisbar bis ca. 20 ng/ml. Siehe Grafik.) Durch lineare Regression:

$(IML\ 2000) = 0,94 (IML) - 0,11\ ng/ml$
 $r = 0,992$

Mittelwert:
2,05 ng/ml (IMMULITE 2000)
2,30 ng/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 13485:2003.

Español

PSA

Utilidad del análisis: Para el diagnóstico *in vitro* con los analizadores IMMULITE 2000 — para la medición cuantitativa de antígeno prostático específico (PSA) en suero humano, como ayuda en la detección del cáncer de próstata cuando se utilice junto con la exploración mediante tacto rectal (DRE) en varones a partir de 50 años. Este ensayo está además indicado como test

complementario y de ayuda en el control de los pacientes con cáncer de próstata.

Referencia: **L2KPS2** (200 tests)
L2KPS6 (600 tests)

Código del Test: **PSA**

Código de Color: **Marrón**

La concentración de PSA para un espécimen determinado con diferentes ensayos puede variar debido a las diferencias en el método de ensayo y a la especificidad de los reactivos. Los resultados emitidos por un laboratorio deben incluir la identidad del ensayo utilizado. Los valores de PSA obtenidos con diferentes ensayos no son intercambiables. Antes de cambiar de método, el laboratorio debe confirmar los valores de los pacientes que se están monitorizando seriamente.

Resumen y Explicación del Test

El antígeno protático específico (PSA), fue identificado y caracterizado por primera vez por Wang, et al en 1979, como una glicoproteína monomérica con actividad proteasa^{1,2}. El PSA tiene un punto isoelectrico de 6,9 y un peso molecular de 33–34 kilodaltons; un 10% de su peso consiste en carbohidratos^{1,2}. Se ha determinado su secuencia de aminoácidos³, y se ha clonado su gen⁴. El PSA es bioquímica e inmunológicamente diferente del PAP y no exhibe actividad fosfatasa⁵.

El PSA se localiza en el citoplasma del epitelio del conducto prostático y en las secreciones del mismo⁶. Debido a que el PSA es una proteína secretada de la próstata, se puede aislar y purificar a partir de tejido prostático y líquido seminal⁷. El PSA sólo ha sido encontrado en tejido prostático; y se han encontrado niveles elevados de PSA sérico en pacientes con cáncer de próstata, hipertrofia benigna de próstata y enfermedades inflamatorias de tejidos genitourinarios adyacentes, pero no se detecta en varones sanos, varones con carcinoma no prostático, mujeres sanas o mujeres con cáncer^{5,8}.

El PSA en suero por si solo no es valido para el diagnostico de cancer de próstata debido a que pueden ser encontradas concentraciones elevadas de PSA en pacientes con hipertrofia prostática benigna (BPH)⁸, no se recomienda como guía en enfermedad estacionaria. La combinación de la determinación de PSA y el tacto rectal con ultrasonidos puede ser un mejor método para detectar de cancer de próstata que el tacto rectal en solitario⁹. La medida cuantitativa del PSA ofrece importantes ventajas frente al tacto rectal y la ecografía en el cáncer de próstata: el resultado es objetivo, cuantitativo, y obtenido independientemente de la habilidad del examinador, y el procedimiento es mejor aceptado en el paciente que otros procedimientos⁹.

Las determinaciones del PSA inmunoreactivo total pueden ser útiles para detectar enfermedades persistentes o metástasis en pacientes con cancer de próstata sometidos a tratamiento médico o quirurgico^{10,11}. Una elevación persistente de PSA después del tratamiento, o un incremento de las concentraciones de PSA en el pretratamiento indican una enfermedad residyual o recurrente¹²⁻¹⁶. Por ello el PSA es ampliamente aceptado como una ayuda en el seguimiento de pacientes con cancer de próstata¹²⁻¹⁶. La determinación conjunta de PAP puede generar información adicional¹⁷.

La Sociedad Americana del Cáncer recomienda el uso conjunto anual de un análisis de PSA en sangre y un examen mediante tacto rectal a partir de los 50 años, en varones que tengan al menos 10 años de esperanza de vida así como varones que se tengan más probabilidad de riesgo. Se les debe facilitar información a los pacientes sobre los riesgos potenciales y los beneficios de una detección y tratamiento precoz. Y en varones que se encuentran en grupos de alto riesgo el screening puede considerarse a edades más tempranas por ejemplo 45 años²⁷.

Principio del análisis

IMMULITE 2000 PSA es un ensayo inmunométrico quimioluminiscente en fase sólida.

La fase sólida (bola) está recubierta con un anticuerpo policlonal de cabra frente PSA. La muestra del paciente y el reactivo son incubados junto con la bola recubierta con anticuerpo policlonal frente a PSA. El PSA de la muestra del paciente se une a un anticuerpo monoclonal de ratón frente a PSA conjugado con fosfatasa alcalina (de intestino de ternera) y el anticuerpo frente a PSA de la bola para formar un complejo de anticuerpos tipo sandwich. El conjugado enzimático no unido es entonces eliminado mediante lavado y centrifugación. Finalmente, es añadido el sustrato quimioluminiscente a la bola y la señal es generada de manera proporcional a la cantidad de enzima unida.

Ciclos de incubación: 1 × 30 minutos

Recogida de la muestra

La muestras deben ser obtenidas antes de biopsia, prostatectomía o masaje prostático, ya que manipulaciones de la glándula prostática pueden provocar elevación de los valores de PSA que persisten durante 3 semanas¹⁸.

Algunos estudios han mostrado resultados contradictorios en los niveles de PSA tras tacto rectal^{19,20}. Por tanto, si es posible, obtener las muestras para PSA antes del tacto rectal.

El plasma EDTA no está recomendado para su uso.

Se recomienda el uso de una ultracentrífuga 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 centrifugacion de las muestras de suero antes de que se forme el coagulo puede ocasionar la presencia de fibrina. Para evitar resultados erroneos debidos a la presencia de fibrina, asegurarse que se ha formado el coagulo completamente antes de centrifugar las muestras. Algunas muestras, particularmente aquellas de pacientes sometidos a terapia anticoagulante, pueden requerir mayor tiempo de coagulacion.

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 PSA IMMULITE 2000 no ha sido analizado con todos los distintos tipos de tubos.

Volumen de Muestra: 10 µl de suero

Conservación: 2–8°C durante 48 horas o para almacenar por períodos más prolongados a –20°C²¹.

Advertencias y precauciones

Para uso diagnóstico *in vitro*.

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: Use agua destilada o desionizada.

Materiales Suministrados

Los componentes representan un set completo. Las etiquetas con códigos de barras son necesarias para el ensayo

Cartucho de bolas de PSA (L2PS12)

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

L2KPS2: 1 cartucho **L2KPS6:** 3 cartuchos

Vial de Reactivo de PSA (L2PSA2)

Con código de barras. 11,5 ml de fosfatasa alcalina (de intestino de ternera) conjugada con una anticuerpo monoclonal murino anti-PSA en una solución tampón con conservante. Estable a 2–8°C hasta la fecha de caducidad.

L2KPS2: 1 vial **L2KPS6:** 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 PSA (LPSL, LPSH)

Dos viales (Low y High) 1,5 ml cada uno, conteniendo PSA en una matriz de suero de pollo/tampón, con conservante. Estable a 2–8°C durante 30 días después de abrirse, o hasta 6 meses (alícuotados) a –20°C.

L2KPS2: 1 juego **L2KPS6:** 2 juegos

Antes de hacer un ajuste, colocar las etiquetas a las alícuotas 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

Multidiluyente 2 (L2M2Z L2M2Z4)

Para la dilución en el equipo de las muestras de pacientes. Un vial de un concentrado listo para su uso de una matriz proteica no humana con conservantes. Conservación: 30 días (después de su apertura) a 2–8°C o 6 meses (alícuotado) a –20°C.

L2M2Z: 25 ml **L2M2Z4:** 55 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.

L2M2Z: 3 etiquetas **L2M2Z4:** 5 etiquetas

L2SUBM: Sustrato quimioluminiscente

L2PWSM: Lavado de sonda

L2KPM: Kit de limpieza de sonda

LRXT: Tubos de reacción (desechables)

L2ZT: 250 Tubos De Prueba Del Diluyente De la Muestra (16 × 100 mm)
L2ZC: 250 Casquillos Del Tubo Del Diluyente De la Muestra

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:
 4 semanas

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

Use controles o pools de muestras con dos niveles diferentes, como mínimo, de PSA (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 en la Detección del Cáncer de Próstata

En un estudio retrospectivo realizado en un centro clínico para la detección de cáncer de próstata, se recogieron muestras de 477 varones con edades superior a 50 años. De estos, 20 (4%) eran asiáticos; 8 (2%) eran afroamericanos; 440 (92%) procedían del Cáucaso; 7 (< 1%) de otras procedencias y 2 (< 1%) se desconocía la información étnica.

Se les sometió a todos los pacientes a exploración mediante tacto rectal (DRE). De estos, se biopsió a 52 debido a un valor elevado de PSA (> 4,0 ng/ml) y/o tacto rectal (DRE) sospechoso. La siguiente tabla resume estos estudios clínicos:

No. de individuos (%)	No. de Biopsias (%)	No. de cánceres de Próstata	% Biopsias Positivas (95% CI)
Todos los Individuos			
477	52	18	34,6%
PSA > 4,0			
70	38	15	39,5%
14,7%	54,3%		(24,0%–55,7%)
DRE +			
54	17	8	47,1%
11,3%	31,5%		(25,3%–72,2%)
PSA > 4,0 DRE +			
23	12	6	50,0%
4,8%	52,2%		(23,6%–76,4%)
PSA ≤ 4,0 DRE +			
31	5	2	40,0%
6,5%	16,1%		(7,6%–81,1%)
PSA > 4,0 DRE –			
47	26	9	34,6%
9,9%	55,3%		(18,0%–54,2%)
PSA ≤ 4,0 DRE –			
376	9	1	11,1%
78,8%	2,4%		(0,3%–48,3%)

Este estudio demostró que el uso combinado del ensayo de PSA junto al tacto rectal (DRE) era más efectivo en la detección del cáncer de próstata que el tacto rectal (DRE) aislado. Las determinaciones de PSA detectaron el 50% (9/18) de los cánceres que el tacto rectal no fue capaz de detectar. Los incrementos por encima de 4 ng/ml pueden garantizar un análisis adicional incluso con tacto rectal negativo. Sin embargo el caso contrario también es posible: individuo con tacto rectal sospechoso y valor normal de PSA puede requerir un análisis adicional ya que el tacto rectal (DRE) detectó el 11% (2/18) de los cánceres que las determinaciones

de PSA que no fueron capaces de identificar.

En ese mismo estudio, se identificaron 376 participantes como individuos asintomáticos. La siguiente tabla recoge la distribución de los valores de PSA por décadas de edades de estos individuos asintomáticos, que resultaron negativos tanto en PSA y tacto rectal en el estudio clínico y que por lo tanto no fueron biopsiados, así como para aquellos individuos con biopsia negativa. No hay certeza de que todos estos individuos estuvieran realmente libres de enfermedad prostática. Por lo tanto, estos datos deben ser interpretados con cautela ya que es cuestionable si estos individuos representan una población verdaderamente normal. No hay datos que demuestren que el uso de rangos específicos por edades sea más seguro o eficaz

Distribución de los valores de PSA	n	Mediana de PSA	PSA 95%il
Todos los individuos	376	0,78	2,98
50–59 grupo de edad	159	0,60	2,30
60–69 grupo de edad	143	0,91	2,84
≥70 grupo de edad	74	1,17	3,17

En estudios realizados en cuatro centros clínicos, se recogieron para analizar 2618 muestras de 1965 pacientes. Lo que se muestra más abajo es la distribución de los resultados de PSA IMMULITE obtenidos de este estudio.

Número de individuos / Muestras	0–4 ng/ml	4–10 ng/ml	10–20 ng/ml	20–40 ng/ml	>40 ng/ml
---------------------------------	-----------	------------	-------------	-------------	-----------

Mujeres

253/253	100%	0%	0%	0%	0%
Sanas					
149/149	100%	0%	0%	0%	0%
Sin enfermedad maligna					
28/28	100%	0%	0%	0%	0%
Con enfermedad maligna					
76/76	100%	0%	0%	0%	0%

Varones sanos

473/473	99,4%	0,6%	0%	0%	0%
---------	-------	------	----	----	----

Número de individuos / Muestras	0–4 ng/ml	4–10 ng/ml	10–20 ng/ml	20–40 ng/ml	>40 ng/ml
---------------------------------	-----------	------------	-------------	-------------	-----------

Sin enfermedad maligna

548/548	76,2%	19,3%	3,5%	0,9%	0%
BPH					
333/333	67,9%	25,8%	5,4%	0,9%	0%
Otras enfermedades prostáticas					
66/66	80,3%	18,2%	1,5%	0%	0%
Otras enfermedades no prostáticas					
149/149	93,2%	5,4%	0%	1,3%	0%

Sin enfermedad maligna no prostática

312/312	93,0%	6,1%	0,6%	0,3%	0%
---------	-------	------	------	------	----

Con cáncer de Próstata (especímenes únicos)

274/274	42,3%	21,2%	13,1%	7,3%	16,1%
---------	-------	-------	-------	------	-------

Con Cáncer de Prostata (monitorizados seriadamente)

105/758	54,8%	11,7%	10,7%	7,5%	15,3%
Estadio A					
17/174	64,9%	9,8%	9,2%	3,5%	12,6%
Estadio B					
31/200	54,0%	14%	12%	8,5%	11,5%
Estadio C					
19/102	56,9%	6,9%	7,8%	8,8%	19,6%
Estadio D					
38/282	48,2%	13,1%	11,7%	8,9%	18,0%

Total:

1965/2618	1962	275	138	83	160
-----------	------	-----	-----	----	-----

Considerar estos límites como valor *guía*. Cada laboratorio debe establecer sus propios rangos de referencia.

Limitaciones

Las concentraciones de PSA en suero no deberán interpretarse como una prueba absoluta de la presencia o ausencia de una enfermedad maligna. El ensayo para PSA en suero por sí mismo no es suficiente como un análisis de detección de enfermedades malignas⁸.

La predicción de la recurrencia de una enfermedad prostática maligna deberá basarse en una evaluación clínica completa del paciente, la cual también puede incluir determinaciones seriales de PSA sérico.

Las muestras deberán obtenerse antes de una biopsia, prostatectomía o masaje prostático, ya que la manipulación de la glándula prostática puede producir niveles elevados de PSA que pueden persistir por hasta 3 semanas¹⁸.

La expresión de PSA puede estar alterada debido al tratamiento hormonal para el cáncer de próstata. Consecuentemente, la obtención de un resultado bajo de PSA, después de que el paciente recibe un tratamiento para el cáncer de próstata que incluye una terapia hormonal, puede no reflejar correctamente la presencia de una enfermedad residual o recurrente²⁵.

Algunos individuos tienen anticuerpos frente a proteínas de ratón pueden provocar interferencias en los inmunoensayos que utilicen anticuerpos de ratones. En particular, las muestras de pacientes a las que se les suministre preparaciones que contengan de anticuerpos monoclonales de ratón con fines terapéuticos ó de diagnóstico pueden contener anticuerpos humanos anti-ratón (HAMA). Estas muestras pueden mostrar resultados erróneos en estos tratamientos²²⁻²⁴. Pueden contener anticuerpos humanos anti-ratón y por lo tanto los resultados deben interpretarse con cautela.

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.

Características analíticas

Para ver resultados *representativos* de las cualidades del ensayo, consulte las tablas y los gráficos. Los resultados se expresan en ng/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.)

Rango de trabajo: 0,04–150 ng/ml [WHO NIBSC 1st IS 96/670]

Sensibilidad: 0,04 ng/ml

Efecto de gancho a altas dosis: Ninguno hasta 22 500 ng/ml

Precisión: Las muestras fueron procesadas 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".)

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

Recuperación: Se han analizado las muestras cargadas 1 a 19 con cuatro soluciones. (107, 208, 653 y 817 ng/ml) de PSA. (Ver la tabla de "Recovery" para resultados representativos.)

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

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 5000 mg/dl no tiene efecto alguno en los resultados, en lo correspondiente a la precisión del ensayo.

Especificidad: El ensayo es altamente específico para el antígeno prostático específico, con muy baja reacción cruzada con otros componentes naturales y agentes derivados del tratamiento con quimioterapia que pudieran estar presentes en las muestras de los pacientes. (Ver la tabla de "Specificity").

Comparación con otros métodos: Los cuatro ensayos no isotópicos fueron comparados utilizando un análisis por regresión de Deming. Las muestras

utilizadas se encontraban dentro del rango de trabajo. La tabla a continuación representa los resultados de las regresiones de Deming Deming regressions, donde las columnas representan al eje Y y las filas el eje X. (Ver la tabla de "Method Comparison: Deming Regression".)

En el siguiente gráfico se muestra la comparación entre el PSA IMMULITE 2000 PSA y el PSA IMMULITE en 477 muestras de pacientes. (Intervalo de concentración: desde no detectables hasta, aproximadamente 20 ng/ml. Ver el gráfico.) Por regresión lineal:

$$(IML\ 2000) = 0,94 (IML) - 0,11\ ng/ml$$
$$r = 0,992$$

Medias:

2,05 ng/ml (IMMULITE 2000)

2,30 ng/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 13485:2003.

Français

IMMULITE 2000 PSA

Domaine d'utilisation : dosage quantitatif de l'antigène spécifique de la prostate (PSA) dans le sérum humain. Réservé à un usage diagnostic *in vitro* avec les Analyseurs des systèmes IMMULITE 2000, ce test constitue une aide, lors d'une utilisation conjointe avec un examen par toucher rectal, pour la détection de cancer de la prostate chez les hommes âgés de 50 ans et plus. De plus, ce test complémentaire constitue une aide au suivi des patients atteints de cancer de la prostate.

Ce réactif est enregistré auprès de l'AFSSAPS.

Référence catalogue :

L2KPS2 (200 tests) **L2KPS6** (600 tests)

Code produit : **PSA**

Code couleur : **marron**

Pour un échantillon donné, la concentration d'antigène PSA mesuré avec les dosages provenant de différents fabricants peut varier en fonction des méthodes utilisées et de la spécificité des réactifs. Les résultats transmis par le laboratoire au médecin doivent impérativement mentionner la méthode de dosage utilisée. Les valeurs obtenues avec différentes méthodes de dosage de PSA ne sont pas interchangeables. Avant de changer de technique, le laboratoire doit impérativement confirmer les valeurs obtenues avec la technique précédente pour les patients suivis régulièrement.

Introduction

L'antigène spécifique de la prostate (PSA) est une glycoprotéine monomérique possédant une activité protéasique qui a été identifiée et caractérisée pour la première fois par Wang et coll en 1979,^{1,2} Le PSA a un point isoélectrique d'environ 6,9, un poids moléculaire de 33 000 à 34 000 Daltons et contient environ 10% de carbohydrates.^{1,2} La séquence en acides aminés du PSA a été déterminée³ et le gène a été cloné.⁴ Le PSA est biochimiquement et immunologiquement différent du PAP et il ne présente pas l'activité enzymatique d'une phosphatase.⁵

Le PSA est localisé dans le cytoplasme de l'épithélium du canal prostatique et dans les sécrétions de la lumière de ce canal.⁶ Le PSA étant une protéine sécrétée par la prostate, il peut être isolé et purifié à partir du tissu prostatique et à partir du liquide séminal.⁷ Le PSA est spécifique du tissu prostatique, des taux élevés ont été trouvés chez les malades atteints d'un cancer de la prostate, d'une hypertrophie prostatique bénigne ou d'inflammation des tissus génito-urinaires, mais jamais chez des hommes sains ou atteints de carcinomes non prostatiques et chez des femmes en bonne santé ou atteintes d'un cancer.^{5,8}

Il est déconseillé d'utiliser le dosage du PSA sérique seul en tant que test de dépistage, des taux élevés étant également observables chez des patients atteints d'hypertrophie prostatique bénigne,⁸ ainsi que comme une aide à la détermination du stade de la maladie.

Par contre, l'association du dosage du PSA et de l'examen rectal par échographie, dans des cas pathologiques, fournira un meilleur diagnostic du cancer prostatique que l'examen rectal seul. Le dosage PSA présente plusieurs avantages par rapport à l'examen par toucher rectal ou les ultrasons pour la détection de cancer de la prostate : le résultat est objectif, quantitatif et ne dépend pas de l'expérience de l'examineur, c'est une procédure comparativement mieux acceptée par les patients.⁹

Les dosages de PSA sont très utiles pour détecter une récurrence métastatique ou une maladie résiduelle chez des patients suivis pour traitement médical ou chirurgical d'un cancer de la prostate.^{10,11} Une élévation persistante du taux de PSA chez des patients sous traitement ou une augmentation des concentrations en PSA par rapport aux valeurs avant traitement sont des signes d'une maladie résiduelle ou d'une récurrence.¹²⁻¹⁶ Le dosage du PSA est largement reconnu comme une aide à la prise en charge des patients atteints de cancer de la prostate.¹²⁻¹⁶ Un dosage complémentaire de PAP peut apporter des informations supplémentaires.¹⁷

L'American Cancer Society recommande de proposer chaque année un test sanguin PSA et un examen par toucher rectal à partir de l'âge de 50 ans, aux hommes ayant au moins 10 ans d'espérance de vie ainsi qu'à des hommes plus jeunes présentant un risque important. Les patients doivent être avertis des risques potentiels et des bénéfices de la détection précoce et du traitement. Les hommes appartenant au groupe présentant un risque important, tels que ceux ayant 2 parents ou plus atteints, peuvent commencer plus jeunes le dépistage, peut-être à 45 ans.²⁷

Principe du test

IMMULITE 2000 PSA est un dosage chimiluminescent immunométrique, en phase solide.

La phase solide (bille) est revêtue d'anticorps polyclonaux de chèvre anti-PSA. L'échantillon du patient et le réactif sont incubés ensemble avec la bille revêtue d'anticorps polyclonaux anti-PSA. Le PSA dans l'échantillon du patient est

lié à l'anticorps monoclonal murin anti-PSA conjugué à la phosphatase alcaline (intestins de veau) et à l'anticorps anti-PSA de la bille pour former un complexe anticorps-sandwich. Le conjugué enzymatique non lié est ensuite éliminé par lavage avec centrifugation axiale. Enfin, le substrat chimiluminescent est ajouté à la bille et le signal généré est proportionnel à l'enzyme liée.

Cycles d'incubation : 1 × 30 minutes

Recueil des échantillons

Les prélèvements devront avoir été réalisés avant biopsie, prostatectomie ou à distance d'un toucher rectal, dans la mesure où une manipulation de la prostate peut se traduire par des taux élevés d'antigène prostatique spécifique (PSA), susceptibles de persister pendant 3 semaines.¹⁸

Des études sont parvenues à des conclusions contradictoires quant à l'incidence d'un examen rectal sur le taux.^{19,20} Aussi, dans la mesure du possible, réaliser les prélèvements pour le dosage PSA avant un toucher rectal.

Le plasma EDTA est déconseillé.

Il est recommandé de clarifier les échantillons hyperlipémiques 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 PSA 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 : 10 µl de sérum

Conservation : Stable à 2–8°C pendant 48 heures ou pour une conservation prolongée à –20°C.²¹

Précautions d'emploi

Réservé à un usage diagnostique *in vitro*.

Conserver les réactifs à 2–8°C. Éliminer les déchets conformément aux lois en vigueur.

Suivre 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 dépistage négatif concernant les anticorps anti-VIH1 et 2, anticorps anti-HCV, antigène de surface de l'hépatite B, ainsi qu'un dépistage négatif vis à vis d'un test sérologique pour la Syphilis.

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 la contamination 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 PSA (L2PS12)

Avec code-barres. 200 billes revêtues d'anticorps polyclonal de chèvre anti-PSA. Stable à 2–8°C jusqu'à la date de péremption.

L2KPS2 : 1 cartouche

L2KPS6 : 3 cartouches

Cartouche à réactif PSA (L2PSA2)

Avec code-barres. 11,5 ml d'anticorps monoclonal murin anti-PSA marqué à la phosphatase alcaline (intestins de veau), dans un tampon avec conservateur. Stable à 2–8°C jusqu'à la date de péremption.

L2KPS2 : 1 cartouche

L2KPS6 : 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 PSA (LPSL, LPSH)

Deux flacons (« haut » et « bas ») 1,5 ml chacun de PSA dans une matrice tampon/sérum de poulet avec conservateur. Stables à 2–8°C pendant 30 jours après ouverture ou 6 mois (aliquoté) à –20°C.

L2KPS2 : 1 jeu **L2KPS6 :** 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

Multi-diluant 2 (L2M2Z, L2M2Z4)

Pour la dilution à bord des échantillons de concentration élevée. Un flacon contenant une matrice concentrée de tampon / protéines non-humaines avec conservateur (prêt à l'emploi). Stockage: 30 jours (après ouverture) à 2–8°C ou 6 mois (aliquoté) à –20°C.

L2M2Z : 25 ml **L2M2Z4 :** 55 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.

L2M2Z : 3 étiquettes

L2M2Z4 : 5 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

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 :
4 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) de PSA.

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 attendues pour la détection des cancers de la prostate

Dans une étude rétrospective, réalisée dans un site clinique, sur la détection du cancer de la prostate, des échantillons provenant de 477 hommes, âgés de 50 ans et plus, ont été prélevés. Parmi ceux-ci 20 (4%) étaient asiatiques; 8 (2%) étaient afro-américains; 440 (92%) étaient caucasiens; 7 (< 1%) d'autres et 2 (< 1%)

n'ont pas fourni d'information ethnique.

Tous les patients ont également subi un toucher rectal, dont 52 ont eu une biopsie pour un taux élevé de PSA (> 4,0 ng/ml) et/ou un toucher rectal suspect. Le tableau suivant résume ces études cliniques :

Nombre de sujets	Nombre de biopsies	Nbre de cancers de la prostate	% de biopsies positives (95% CI)
Tous les sujets			
477	52	18	34,6%
PSA > 4,0			
70	38	15	39,5%
14,7%	54,3%		(24,0%–55,7%)
Toucher rectal +			
54	17	8	47,1%
11,3%	31,5%		(25,3%–72,2%)
PSA > 4,0 Toucher rectal +			
23	12	6	50,0%
4,8%	52,2%		(23,6%–76,4%)
PSA ≤ 4,0 Toucher rectal +			
31	5	2	40,0%
6,5%	16,1%		(7,6%–81,1%)
PSA > 4,0 Toucher rectal –			
47	26	9	34,6%
9,9%	55,3%		(18,0%–54,2%)
PSA ≤ 4,0 Toucher rectal –			
376	9	1	11,1%
78,8%	2,4%		(0,3%–48,3%)

L'étude démontre que le test PSA, utilisé conjointement avec le toucher rectal, est plus efficace pour la détection du cancer de la prostate que le toucher rectal seul. Les dosages de PSA ont détecté 50 % (9/18) de cancers que le toucher rectal ne détectait pas; des augmentations du PSA au-delà de 4 ng/ml peuvent nécessiter des tests supplémentaires même si le toucher rectal est négatif. Cependant, l'inverse est également vrai : un sujet avec un toucher rectal suspect et un PSA normal peut aussi nécessiter des tests supplémentaires puisque le toucher rectal a détecté 11 % (2/18) de cancers que le dosage de PSA ne détectait pas.

Dans cette même étude, 376 participants ont été indentifiés comme asymptomatiques. Le tableau suivant présente la distribution des valeurs de PSA par tranche d'âge pour ces sujets, asymptomatiques lors de l'étude clinique, ayant eu le dosage de PSA et le toucher rectal négatifs et n'ayant donc pas subi de biopsie, ainsi que les sujets trouvés négatifs lors de la biopsie. Il n'y a aucune certitude que ces sujets soient réellement exempts de maladies prostatiques. Aussi, ces données doivent être interprétées avec précaution puisque l'on peut se poser la question si ces sujets représentent une population vraiment normale. Il n'y a pas actuellement de données prouvant que l'utilisation de valeurs normales par tranche d'âge est sûre ou efficace.

Distribution des taux de PSA	n	PSA Médiane	PSA 95 th ile
Tous les sujets	376	0,78	2,98
50–59 ans	159	0,60	2,30
60–69 ans	143	0,91	2,84
≥70 anq	74	1,17	3,17

Dans des études réalisées dans quatre sites cliniques, 2618 échantillons provenant de 1965 patients ont été testés. La distribution des résultats du test IMMULITE PSA est indiquée ci-dessous.

Nbre sujets / 0–4 4–10 10–20 20–40 >40
Echantillons ng/ml ng/ml ng/ml ng/ml ng/ml

Femmes

253/253	100%	0%	0%	0%	0%
En bonne santé					
149/149	100%	0%	0%	0%	0%
Pathologies bénignes					
28/28	100%	0%	0%	0%	0%
Pathologies malignes					
76/76	100%	0%	0%	0%	0%

Hommes en bonne santé

473/473	99,4%	0,6%	0%	0%	0%
---------	-------	------	----	----	----

Nbre sujets / 0–4 4–10 10–20 20–40 >40
Echantillons ng/ml ng/ml ng/ml ng/ml ng/ml

Pathologies bénignes

548/548	76,2%	19,3%	3,5%	0,9%	0%
HBP					
333/333	67,9%	25,8%	5,4%	0,9%	0%
Autres pathologies prostatiques					
66/66	80,3%	18,2%	1,5%	0%	0%
Autres pathologies non prostatiques					
149/149	93,2%	5,4%	0%	1,3%	0%

Pathologies malignes non-prostatiques

312/312	93,0%	6,1%	0,6%	0,3%	0%
---------	-------	------	------	------	----

Cancer de la prostate (échantillons isolés)

274/274	42,3%	21,2%	13,1%	7,3%	16,1%
---------	-------	-------	-------	------	-------

Cancer de la prostate (séries d'échantillons)

105/758	54,8%	11,7%	10,7%	7,5%	15,3%
Stade A					
17/174	64,9%	9,8%	9,2%	3,5%	12,6%
Stade B					
31/200	54,0%	14%	12%	8,5%	11,5%
Stade C					
19/102	56,9%	6,9%	7,8%	8,8%	19,6%
Stade D					
38/282	48,2%	13,1%	11,7%	8,9%	18,0%

Total:

1965/2618	1962	275	138	83	160
-----------	------	-----	-----	----	-----

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

Limites

Une concentration sérique de PSA ne peut indiquer de façon absolue la présence ou l'absence de cancer. Le dosage du PSA sérique ne doit pas être utilisé seul comme test de dépistage d'un cancer.⁸

Le diagnostic de récurrence d'un cancer de la prostate doit se baser sur une évaluation clinique complète du patient, des mesures répétées du PSA sérique font partie des dosages à effectuer.

Les échantillons doivent être obtenus avant biopsie, prostatectomie ou toucher rectal. De telles interventions peuvent entraîner une augmentation de l'antigène prostatique spécifique (PSA), susceptible de durer 3 semaines.¹⁸

L'expression du PSA peut être modifiée par un traitement hormonal du cancer de la prostate. Par conséquent, un taux faible de PSA après un traitement par thérapie hormonale d'un cancer de la prostate n'indique pas obligatoirement l'absence d'un cancer résiduel ou récurrent.²⁵

Certaines personnes ont des anticorps dirigés contre les protéines de souris qui peuvent interférer avec les immunodosages utilisant des anticorps murins. En particulier, les échantillons provenant de patients ayant reçu des préparations d'anticorps monoclonaux murins pour diagnostic ou thérapie peuvent contenir des anticorps humains anti-souris (HAMA). Ces échantillons peuvent donner des résultats erronés avec de tels dosages.²²⁻²⁴ Aussi, les résultats pour de tels patients doivent être interprétés avec précaution.

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 sérums rares 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.

Performances du test

Consulter les tableaux et graphiques pour obtenir les données *représentatives* des performances de ce test. Les résultats

sont donnés en ng/ml. (En l'absence d'indication contraire, tous les résultats ont été obtenus sur des échantillons sériques recueillis en tubes, sans gel ni activateur de la coagulation.)

Domaine de mesure : 0,04–150 ng/ml [WHO NIBSC 1st IS 96/670]

Sensibilité analytique : 0,04 ng/ml

Effet-crochet : aucun jusqu'à 22 500 ng/ml

Précision : les échantillons sont dosés en double pendant 20 jours, deux séries par jours, soit 40 séries et 80 résultats au total. (Voir le tableau « Precision ».)

Linéarité : des échantillons ont été dosés à différentes concentrations. (Voir le tableau « Linearity » pour des données représentatives.)

Récupération: les échantillons testés ont été chargés dans un rapport de 1 à 19 avec quatre solutions (107, 208, 653 et 817 ng/ml). (Voir le tableau « Recovery » pour des données représentatives.)

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.

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

Lipémie : La présence de triglycérides jusqu'à une concentration de 5000 mg/dl n'interfère ni sur la précision du dosage, ni sur les résultats.

Spécificité : Le dosage est hautement spécifique du PSA, avec une réactivité croisée particulièrement faible avec d'autres substances naturelles ou médicamenteuses susceptibles d'être retrouvées dans les échantillons. (Voir le tableau « Specificity ».)

Comparaison de méthode: Les quatre dosages de PSA non isotopiques ont été comparés en utilisant une analyse de régression de Deming. Les échantillons utilisés étaient compris dans le domaine de mesure. Le tableau présente les résultats des régressions de Deming avec les colonnes pour Y et les lignes pour X. (Voir le tableau « Method Comparison: Deming Regression ».)

Le graphique suivant présente la comparaison entre les tests IMMULITE 2000 PSA et IMMULITE PSA sur 477 échantillons de patients (dont les concentrations allaient de non détectable à environ 20 ng/ml. Voir graphique.)
Par régression linéaire :

(IML 2000) = 0,94 (IML) – 0,11 ng/ml
r = 0,992

Moyennes :
2,05 ng/ml (IMMULITE 2000)
2,30 ng/ml (IMMULITE)

Assistance technique

Contactez votre distributeur national.

www.siemens.com/diagnostics

Le Système Qualité de Siemens Healthcare Diagnostics Products Ltd. est certifié ISO 13485:2003.

Italiano

IMMULITE 2000 PSA

Uso: Ad uso diagnostico *in vitro* con i Sistemi IMMULITE 2000 — per la misurazione quantitativa dell'Antigene Prostatico Specifico (PSA) nel siero umano, quale ausilio nell'individuazione del cancro della prostata se utilizzato unitamente all'esplorazione rettale (DRE) in uomini di 50 anni o più. Questo dosaggio è inoltre indicato quale test aggiuntivo nella gestione di pazienti affetti da cancro della prostata.

Codice: **L2KPS2** (200 test)
L2KPS6 (600 test)

Codice del Test: **PSA** Colore: **marrone**

La concentrazione di PSA in un dato campione determinata con dosaggi di produttori diversi può variare a causa delle differenze nei metodi utilizzati nei diversi dosaggi e nella specificità del reagente. I risultati comunicati dal laboratorio al medico devono includere le caratteristiche del dosaggio utilizzato. I valori ottenuti con diversi dosaggi del PSA non possono essere interscambiati. Prima di passare da un dosaggio all'altro, il laboratorio deve confermare i valori di base per i pazienti controllati serialmente.

Riassunto e Spiegazione del Test

L'Antigene Prostatico Specifico (PSA), inizialmente identificato e caratterizzato da Wang, et al. nel 1979 è una glicoproteina monomera con attività proteasica.^{1,2} Il PSA ha un punto isoelettrico di circa 6,9 ed un peso molecolare di circa 33–34 chilo dalton; contiene approssimativamente il 10% di carboidrati.^{1,2} E' stata individuata la sequenza aminoacidica del PSA,³ ed è stato clonato il gene.⁴ Il PSA è biochimicamente ed immunologicamente distinto dal PAP e non presenta attività enzimatico-fosfatase.⁵

Il PSA è localizzato nel citoplasma dell'epitelio prostatico duttale ed in secrezioni del lumen duttale.⁶ Poiché il PSA è una proteina secreta dalla prostata, può essere recuperata e purificata sia dal tessuto prostatico che dal plasma seminale.⁷ E' stato scoperto che il PSA è unicamente associato al tessuto prostatico; un PSA sierico elevato è stato riscontrato in pazienti con cancro della prostata, ipertrofia prostatica benigna, ed infiammazioni di altri tessuti genito-urinari adiacenti, ma non in individui sani, uomini con carcinoma non prostatico, donne sane o donne affette da cancro.^{5,8}

Il PSA sierico da solo non è idoneo quale screening del cancro prostatico poiché concentrazioni elevate di PSA vengono osservate anche in pazienti con ipertrofia prostatica benigna (BPH),⁸ non è consigliato neppure quale guida nel verificare lo stato della malattia. Nel caso di rilevazioni anomale a seguito di

esplorazione digito-rettale, la combinazione della misurazione del PSA e dell'esame citato, può costituire un metodo migliore per identificare il cancro della prostata di quanto non sia l'esame rettale della prostata di per sé stesso. Il dosaggio del PSA offre diversi vantaggi rispetto all'esplorazione digitale o all'ultrasonografia nell'individuazione del cancro della prostata: il risultato è obiettivo, quantitativo ed indipendente dall'abilità dell'utilizzatore e la procedura risulta più accettabile per il paziente rispetto ad altre.⁹

Determinazioni del PSA immunoreattivo totale possono essere utili nell'individuazione di patologie metastatiche o persistenze a seguito di interventi chirurgici o terapie del cancro prostatico.^{10,11} Un aumento persistente del PSA a seguito di terapie o un aumento nelle concentrazioni di PSA nel pretrattamento è indicativo di una malattia residua o ricorrente.¹²⁻¹⁶

L'American Cancer Society consiglia di effettuare annualmente sia il test del PSA su sangue che l'esplorazione digito-rettale, a cominciare dai 50 anni, sia per uomini che presentino un'aspettativa di vita di almeno 10 anni, che per uomini più giovani ad elevato rischio. I pazienti devono essere informati sui rischi potenziali e sui benefici di un'individuazione e di un trattamento precoci. Gli uomini ad elevato rischio quali coloro che hanno uno o più parenti di primo grado affetti da questa patologia possono considerare di effettuare lo screening molto prima, intorno ai 45 anni.²⁷

Principio del Dosaggio

IMMULITE 2000 PSA è un dosaggio immunometrico in chemiluminescenza e in fase solida.

La fase solida (sferetta) è coattata con anticorpo policlonale di capra anti-PSA. Il campione e il reagente vengono incubati insieme alla sferetta coattata con anticorpo policlonale anti-PSA. Il PSA nel campione è legato alla fosfatasi alcalina (intestino di vitello) – coniugata all'anticorpo monoclonale murino anti-PSA e l'anticorpo PSA sulla sferetta per formare un complesso. Il coniugato enzimatico non legato è quindi rimosso

attraverso un lavaggio a centrifuga. Infine, il substrato chemiluminescente viene aggiunto alla sferetta e viene prodotto un segnale in proporzione all'enzima legato.

Cicli d'incubazione: 1 × 30 minuti

Prelievo del Campione

I campioni devono essere ottenuti prima della biopsia, della prostatectomia o del massaggio prostatico, poiché la manipolazione della prostata può causare livelli di PSA elevati che persistono fino a 3 settimane.¹⁸

Studi hanno dimostrato risultati contrastanti sull'esistenza di un effetto sui valori del PSA a seguito di un esame digito-rettale, utilizzando i dosaggi del PSA convenzionali.^{19,20} Per questo motivo, è consigliabile prelevare i campioni di PSA prima di detto esame.

Non utilizzare plasma EDTA.

Si consiglia l'utilizzo di un'ultracentrifuga per schiarire i campioni lipemici.

I campioni emolizzati possono indicare un 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 PSA non è stato verificato con tutte le possibili variazioni di tipi di provette.

Volume richiesto: 10 µL di siero

Conservazione: Stabile a 2–8°C per 48 ore o per una conservazione prolungata a –20°C.²¹

Avvertenze e Precauzioni

Ad uso diagnostico *in vitro*.

Reagenti: Conservare i reagenti a 2–8°C. Eliminare in conformità alle leggi vigenti.

Seguire le precauzioni generali e manipolare tutti i componenti come se fossero potenzialmente infetti. I materiali di origine umana sono stati testati con esito negativo per la Sifilide, per gli Anticorpi Anti-HIV 1 e 2, per l'Antigene di Superficie dell'Epatite B e per gli anticorpi Anti-Epatite C.

E' 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 PSA (L2PS12)
Con codice a barre. 200 sferette coattate con un anticorpo policlonale di capra anti-PSA. Stabile a 2–8°C fino alla data di scadenza.

L2KPS2: 1 confezione
L2KPS6: 3 confezioni

Porta Reagente PSA (L2PSA2)
Con codice a barre. 11,5 mL di fosfatasi alcalina (intestino di vitello) coniugata con un anticorpo monoclonale murino anti-PSA in un tampone, con conservanti. Stabile a 2–8°C fino alla data di scadenza.

L2KPS2: 1 porta reagente
L2KPS6: 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 PSA (LPSL, LPSH)

Due flaconi (Basso ed Alto) con 1,5 mL di PSA in una matrice/ tampone di siero pollino, con conservanti. Stabile a 2–8°C per 30 giorni dopo l'apertura, o per 6 mesi (aliquotato) a –20°C.

L2KPS2: 1 set **L2KPS6:** 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.

Componenti del kit forniti Separatamente

Multidiluyente 2 (L2M2Z, L2M2Z4)

Per la diluizione interna di campioni prelevati. Un flacone di tampone proteico non umano concentrato (pronto all'uso) con conservanti. Stabile a 2–8°C per 30 giorni dopo l'apertura, o per 6 mesi (aliquotato) a –20°C.

L2M2Z: 25 mL **L2M2Z4:** 55 mL

Vengono fornite le provette 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

L2M2Z: 3 etichette **L2M2Z4:** 5 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 per Diluente del Campione

Materiali richiesti

Acqua distillata o deionizzata; provette di vetro; 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:
4 settimane

Campioni per il Controllo di Qualità:

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

Utilizzare controlli o pool di sieri con almeno due livelli (Alto e Basso) di PSA.

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'analisi 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.

Valori Attesi nell'Individuazione del Cancro Prostatico

In uno studio retrospettivo in un Centro clinico per l'individuazione del cancro della prostata, sono stati prelevati campioni da 477 uomini di 50 anni e più. Di questi, 20 (4%) erano Asiatici; 8 (2%) erano Afro-Americani; 440 (92%) erano Caucasic; 7 (< 1%) erano di altre etnie e 2 (< 1%) non hanno fornito informazioni sull'etnia. Tutti i pazienti erano stati sottoposti ad esplorazione digito-rettale (DRE). Di questi, 52 erano stati sottoposti a biopsia per PSA elevato (> 4,0 ng/mL) e/o sospetta DRE. La tabella di seguito riassume questi studi clinici:

No. Pazienti (%)	No. Biopsie (%)	No. casi di Cancro della Prostata	% Biopsie Positive (95% CI)
Tutti i pazienti			
477	52	18	34,6%
PSA > 4,0			
70	38	15	39,5%
14,7%	54,3%		(24,0%–55,7%)
DRE +			
54	17	8	47,1%
11,3%	31,5%		(25,3%–72,2%)
PSA > 4,0 DRE +			
23	12	6	50,0%
4,8%	52,2%		(23,6%–76,4%)
PSA ≤ 4,0 DRE +			
31	5	2	40,0%
6,5%	16,1%		(7,6%–81,1%)

No. Pazienti (%)	No. Biopsie (%)	No. casi di Cancro della Prostata	% Biopsie Positive (95% CI)
PSA > 4,0 DRE –			
47	26	9	34,6%
9,9%	55,3%		(18,0%–54,2%)
PSA ≤ 4,0 DRE –			
376	9	1	11,1%
78,8%	2,4%		(0,3%–48,3%)

Lo studio ha dimostrato che il test del PSA qualora utilizzato unitamente alla DRE si dimostra più efficace nell'individuazione del cancro della prostata di quanto non sia la DRE da sola. Le determinazioni del PSA hanno individuato il 50% (9/18) dei casi di cancro che non erano stati individuati dalla DRE; valori di PSA più elevati di 4 ng/mL possono rendere necessari test ulteriori anche se la DRE è negativa. Tuttavia è valido anche il caso contrario: un paziente con sospetta DRE e valori di PSA normali può richiedere test ulteriori poiché la DRE ha individuato l'11% (2/18) dei casi di cancro che non erano stati individuati dalle determinazioni del PSA.

Nello stesso studio sono stati identificati 376 partecipanti come soggetti asintomatici. La tabella riportata di seguito contiene la distribuzione dei valori di PSA divisi per decade di età per i pazienti asintomatici che presentavano un PSA ed una DRE negativi, e quindi, non sottoposti a biopsia cosiccome quei pazienti che sono risultati negativi alla biopsia. Non siamo certi che tutti questi pazienti siano privi di patologie prostatiche. Quindi, questi dati devono essere interpretati con attenzione poiché è opinabile se questi pazienti possano o no essere rappresentativi di una popolazione normale. Ad oggi non esistono dati che provino che l'utilizzo di range di riferimento specifici per età siano sicuri o efficaci.

Distribuzione dei Livelli di PSA	n	PSA Valore Mediano	PSA 95°ile
Tutti i pazienti	376	0,78	2,98
Gruppo 50–59	159	0,60	2,30
Gruppo 60–69	143	0,91	2,84
Gruppo ≥70	74	1,17	3,17

In studi effettuati presso quattro centri, sono stati testati 2618 campioni prelevati da 1965 pazienti. Di seguito è riportata la distribuzione dei risultati del test IMMULITE PSA in questo studio.

Numero di Pazienti / Campioni	0-4 ng/mL	4-10 ng/mL	10-20 ng/mL	20-40 ng/mL	>40 ng/mL
Donne					
253/253	100%	0%	0%	0%	0%
Sane					
149/149	100%	0%	0%	0%	0%
Affette da Patologie non Maligne					
28/28	100%	0%	0%	0%	0%
Affette da Patologie Maligne					
76/76	100%	0%	0%	0%	0%
Uomini Sani					
473/473	99,4%	0,6%	0%	0%	0%
Affetti da Patologie non Maligne					
548/548	76,2%	19,3%	3,5%	0,9%	0%
BPH					
333/333	67,9%	25,8%	5,4%	0,9%	0%
Altre Patologie Prostatiche					
66/66	80,3%	18,2%	1,5%	0%	0%
Altre Patologie non Prostatiche					
149/149	93,2%	5,4%	0%	1,3%	0%
Patologie Maligne non Prostatiche					
312/312	93,0%	6,1%	0,6%	0,3%	0%
Cancro della Prostata (campioni singoli)					
274/274	42,3%	21,2%	13,1%	7,3%	16,1%
Cancro della Prostata (monitorato serialmente)					
105/758	54,8%	11,7%	10,7%	7,5%	15,3%
Stadio A					
17/174	64,9%	9,8%	9,2%	3,5%	12,6%
Stadio B					
31/200	54,0%	14%	12%	8,5%	11,5%
Stadio C					
19/102	56,9%	6,9%	7,8%	8,8%	19,6%
Stadio D					
38/282	48,2%	13,1%	11,7%	8,9%	18,0%
Totale:					
1965/2618	1962	275	138	83	160

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

Limiti

Le concentrazioni di PSA nel siero non dovrebbero essere interpretate come evidenza assoluta della presenza o assenza di patologie maligne, e le concentrazioni di PSA nel siero non dovrebbero essere utilizzate da sole come prova per rilevare la presenza di una patologia maligna.⁸

La previsione di una recidiva di una patologia prostatica maligna dovrebbe essere basata su una valutazione clinica completa del paziente, che può anche includere determinazioni seriali del PSA nel siero.

I campioni devono essere ottenuti prima della biopsia, della prostatectomia o del massaggio prostatico, poichè la manipolazione della prostata può causare livelli di PSA elevati che persistono fino a 3 settimane.¹⁸

L'espressione del PSA libero può essere alterata a causa della terapia ormonale per il cancro della prostata. Di conseguenza, è possibile che un risultato basso in seguito al trattamento del cancro prostatico tramite terapia ormonale non rispecchi in maniera idonea la presenza della malattia recidiva o residua.²⁵

Alcuni individui presentano anticorpi anti proteine di topo che possono interferire negli immunodosaggi che fanno uso di anticorpi murini. In particolare, i campioni di pazienti cui sono stati somministrati preparati di anticorpi monoclonali murini per la diagnosi o la terapia possono contenere anticorpi umani anti-topo (HAMA). Questi campioni possono presentare risultati errati con questi dosaggi.²²⁻²⁴ Per tali pazienti i risultati devono essere interpretati con cautela.

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.

Prestazioni del Dosaggio

Vedi tabelle e grafici per dati *rappresentativi* delle prestazioni del dosaggio. I risultati sono espressi in ng/mL. (Se non diversamente annotato, tutti i risultati sono stati generati da campioni di siero raccolti in provette senza barriere di gelo additivi che favoriscano la coagulazione.)

Fattore di Calibrazione: 0,04–150 ng/mL [WHO NIBSC 1st IS 96/670]

Sensibilità Analitica: 0,04 ng/mL

Effetto Gancio a Dosi Elevate: Nessuno fino a 22 500 ng/mL

Precisione: I campioni sono stati processati nel corso di 20 giorni, due sedute al giorno, per un totale di 40 sedute ed 80 replicati. (Vedi Tabella "Precision".)

Linearità: I campioni sono stati dosati a varie diluizioni. (Vedi Tabella "Linearity" per dati rappresentativi.)

Recupero: Sono stati dosati campioni 1:19 ai quali sono state aggiunte quattro soluzioni di PSA (107, 208, 653 e 817 ng/mL). (Vedi Tabella "Recovery" per dati rappresentativi.)

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.

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 5000 mg/dL non ha nessun effetto sui risultati entro il range di precisione del dosaggio.

Specificità: Il dosaggio IMMULITE 2000 PSA libero è molto specifico per l'antigene prostatico specifico, con una crossreattività particolarmente bassa verso altri composti che si trovano in natura e agenti chemioterapici che possono essere presenti nei campioni dei pazienti. (Vedi Tabella "Specificity".)

Comparazione di Metodi: Tutte e quattro i dosaggi non-isotopici del PSA sono stati comparati utilizzando l'analisi della regressione di Deming. I campioni utilizzati rientravano all'interno del range di lavoro dei dosaggi. La tabella di seguito riportata presenta i risultati delle regressioni di Deming, con le colonne utilizzate per le Y e le righe per le X. (Vedi Tabella "Method Comparison: Deming Regression".)

Il grafico seguente presenta la comparazione tra PSA IMMULITE 2000 e PSA IMMULITE su 477 campioni. (Range di concentrazione: da non rilevabile a circa 20 ng/mL. Vedi grafico.) Mediante regressione lineare:

$$(IML\ 2000) = 0,94 (IML) - 0,11\ ng/mL$$
$$r = 0,992$$

Valore medio:
2,05 ng/mL (IMMULITE 2000)
2,30 ng/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 13485:2003.

Português

PSA

Utilização: Para uso em diagnóstico *in vitro* com os Analisadores dos Sistemas IMMULITE 2000 — para o doseamento quantitativo do antígeno específico da próstata (PSA) no soro humano, como auxiliar na detecção do cancro da próstata quando usado em conjunto com o toque rectal (TR) em homens com 50 ou mais anos. Este teste é também indicado como

auxiliar na monitorização de doentes com cancro da próstata.

Números de catálogo:

L2KPS2 (200 testes),

L2KPS6 (600 testes)

Código do teste: **PSA** Cor: **Castanho**

A concentração de PSA numa determinada amostra com doseamentos de diferentes fabricantes pode variar devido a diferenças em métodos de doseamento e especificidade do reagente. Os resultados apresentados pelo laboratório ao médico devem incluir a identificação do doseamento utilizado. Valores obtidos com diferentes doseamentos de PSA não podem ser comparados. Antes de mudar o doseamento, o laboratório deve confirmar os valores de base para doentes que estão a ser monitorizados.

Sumário e explicação do teste

O antigénio específico da próstata (PSA-“prostate specific antigen”), identificado e caracterizado por Wang, et al. Em 1979, é uma glicoproteína monomérica com actividade proteolítica^{1,2}. O PSA tem um ponto isoeléctrico de aproximadamente 6,9 e um P.M. de 33–34 KD; contém aproximadamente 10% de hidratos de carbono por massa^{1,2}. A sequência de aminoácidos é conhecida³, e o gene já foi clonado⁴. O PSA é bioquímica e imunologicamente distinto do PAP e não apresenta actividade enzimática de fosfatase⁵.

O PSA localiza-se no citoplasma das células do epitélio do ducto prostático e em secreções de lumina ductal⁶. Uma vez que o PSA é uma proteína segregada pela próstata, pode ser obtido e purificado a partir de tecido da próstata e do plasma seminal⁷. O PSA tem sido associado exclusivamente ao tecido da próstata; e valores elevados de PSA têm sido encontrados em doentes com tumor na próstata, hipertrofia benigna da próstata, e condições inflamatórias de outros tecidos genitais adjacentes, mas não em homens saudáveis, homens com tumores não prostáticos, mulheres saudáveis ou mulheres com cancro^{5,8}.

O PSA serológico por si só não é suficiente para o rastreio de cancro na próstata, uma vez que também se encontram concentrações elevadas de PSA em doentes com hipertrofia benigna da próstata (BPH-“benign prostatic hypertrophy”)⁸, nem tão pouco é recomendado como indicador do estado da doença. A combinação do doseamento de PSA com o exame rectal por ultrasonografia, no caso de se encontrarem situações anormais, pode fornecer um método de melhor detecção de tumor na próstata do que só o exame rectal. O doseamento de PSA oferece várias vantagens sobre o toque rectal ou a ultrasonografia na detecção do cancro da próstata: o resultado é objectivo, quantitativo, e obtido independentemente da perícia do examinador, e é melhor aceite pelos doentes que os outros procedimentos⁹.

O doseamento do PSA total imunoreactivo pode ser útil na detecção de metástases ou de doença persistente em doentes após cirurgia ou tratamento do tumor da próstata^{10,11}. Uma elevação persistente dos níveis de PSA após tratamento ou um aumento das concentrações de PSA pré-tratamento é um indicador de recorrência ou de doença residual¹²⁻¹⁶. Assim o PSA é largamente aceite como um apoio no acompanhamento de doentes com tumor na próstata¹²⁻¹⁶. Um doseamento de PAP poderá contribuir com informação adicional¹⁷.

A Sociedade Americana do Cancro recomendou que o teste sanguíneo do PSA e o exame rectal sejam efectuados anualmente, a partir dos 50 anos, a homens com uma expectativa de vida mínima de 10 anos, bem como a homens mais novos com alto risco. Os doentes devem receber informações acerca dos potenciais riscos e benefícios de uma detecção e tratamento precoces. Homens em grupos de risco, como os que tenham dois ou mais familiares de primeiro grau afectados, devem considerar a hipótese de efectuar o rastreio numa idade inferior, provavelmente aos 45 anos²⁷.

Princípio do procedimento

A PSA IMMULITE 2000 é um ensaio imunométrico de fase sólida quimioluminescente.

A fase sólida (esfera) é revestida com anticorpo policlonal de cabra anti-PSA. A amostra do paciente e o reagente são então incubados com a esfera revestida com anticorpo policlonal anti-PSA. O PSA na amostra de paciente liga-se à fosfatase alcalina (de intestino de vitela) e conjugado de anticorpo monoclonal murino anti-PSA e o anticorpo de PSA na esfera de modo a formar um complexo de sandwich/anticorpo. A enzima conjugada não ligada é então removida por lavagem centrífuga. Finalmente é adicionada substrato quimioluminescente à esfera obtendo-se um sinal proporcional à enzima ligada.

Ciclos de incubação: 1 × 30 minutos

Colheita

As amostras devem ser obtidas antes do exame rectal, biópsia, prostatectomia ou massagem prostática, uma vez que a manipulação da próstata pode levar a níveis elevados de PSA que persistem até 3 semanas¹⁸.

Os estudos demonstraram resultados conflituosos sobre a existência de um efeito do toque rectal no nível de PSA usando os doseamentos convencionais de PSA^{19,20}. Portanto quando possível obtenha amostras de PSA antes do toque rectal.

O plasma EDTA não é recomendado para uso.

Recomenda-se o uso de uma ultra centrífuga para clarear 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 PSA não foram ainda testados com todas as possíveis variações originadas pelos tipos de tubos.

Volume de amostra: 10 µL de soro

Estabilidade: Estável 48 horas a 2–8°C ou para armazenamentos mais prolongados a –20°C²¹.

Precauções

Para uso de diagnóstico *in vitro*.

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 antigénio 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 directa à luz directa (ver bula).

Água: Utilize água destilada ou desionizada.

Materiais fornecidos

Os componentes formam um conjunto uno e indivisível. Os códigos de barras no interior das caixas são necessárias para o ensaio.

Embalagem de pérolas de PSA (L2PS12)

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

L2KPS2: 1 embalagem

L2KPS6: 3 embalagens

Embalagem de reagentes de PSA (L2PSA2)

Com código de barras. Contém 11,5 mL de fosfatase alcalina (intestino de bezerro bovino) conjugada com um anticorpo monoclonal anti-PSA de murino com conservante. Estável até a data de validade a 2–8°C.

L2KPS2: 1 embalagem

L2KPS6: 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 PSA (LPSL LPSH)

Contém dois frascos (nível alto e baixo) cada um contendo 1,5 mL de PSA numa matriz de soro/tampão de galinha com conservante. Estável, após a abertura, durante 30 dias a 2–8°C, ou por 6 meses (aliquotado) a –20°C.

L2KPS2: 1 conjunto **L2KPS6:** 2 conjuntos

Antes de realizar qualquer ajuste, coloque as etiquetas da alíquota apropriada (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

Multidiluyente 2 (L2M2Z, L2M2Z4)

Para diluição no instrumento de amostras de doentes. Um frasco, de concentrado (pronto a usar) constituído por uma matriz de base proteica não humana, com conservante. Estabilidade: 30 dias (após abertura) a 2–8°C ou 6 meses (em alíquotas) a –20°C.

L2M2Z: 25 mL **L2M2Z4:** 55 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.

L2M2Z: 3 etiquetas **L2M2Z4:** 5 etiquetas

L2SUBM: Substrato quiomiluminescente

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

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:
4 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 PSA.

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 Esperados na Detecção do Cancro da Prostata

Num estudo retrospectivo realizado num local com o propósito de detectar o cancro da prostata, as amostras foram colhidas de 477 homens, com 50 ou mais anos. Destes, 20 (4%) eram Asiáticos; 8 (2%) eram Afro Americanos; 440 (92%) eram

Caucasianos; 7 (< 1%) eram de outras etnias e 2 (< 1%) não tinham informações acerca da etnia. Todos os doentes efectuaram exame rectal. Destes, 52 efectuaram biopsia devido ao valor do PSA (> 4,0 ng/mL) e/ou toque rectal suspeito. Os resultados destes estudos estão contidos nas tabelas seguintes.

No. de Casos (%)	No. de Biopsias (%)	No. de Cancros Prostata	% Biopsias Positivas (95% CI)
Todos os casos			
477	52	18	34,6%
PSA > 4,0			
70	38	15	39,5%
14,7%	54,3%		(24,0%–55,7%)
TR +			
54	17	8	47,1%
11,3%	31,5%		(25,3%–72,2%)
PSA > 4,0 TR +			
23	12	6	50,0%
4,8%	52,2%		(23,6%–76,4%)
PSA ≤ 4,0 TR +			
31	5	2	40,0%
6,5%	16,5%		(7,6%–81,1%)
PSA > 4,0 TR –			
47	26	9	34,6%
9,9%	55,3%		(18,0%–54,2%)
PSA ≤ 4,0 TR –			
376	9	1	11,1%
78,8%	2,4%		(0,3%–48,3%)

O estudo demonstra que o teste de PSA quando usado em combinação com o TR, é mais efectivo na detecção do cancro da prostata que apenas o TR. As determinações de PSA detectam 50% (9/18) dos cancros que o TR não detecta; valores de PSA superiores a 4 ng/mL devem sugerir testes adicionais mesmo que o TR seja negativo. Contudo, o contrário também é verdade: uma situação com um TR suspeito e um PSA normal deve também requerer testes adicionais visto o TR detectar 11% (2/18) dos cancros que as determinações de PSA não detectam.

No mesmo estudo, 376 participantes foram identificados como assintomáticos. A tabela seguinte contém a distribuição dos valores de PSA por idades (décadas) para estes indivíduos assintomáticos que nos estudos efectuados tiveram resultados negativos para o PSA e TR, e portanto não foram sujeitos a biopsia, assim como os indivíduos que tiveram uma biopsia negativa. Não há contudo a certeza que todos estes indivíduos não tenham alguma doença prostática. Assim, estes dados devem ser interpretados com precaução visto ser questionável que estes indivíduos representem uma população verdadeiramente normal. Não existem presentemente dados que provem que o uso de valores de referência em função da idade seja segura ou efectiva.

Distribuição dos níveis de PSA	n	PSA Mediana	PSA 95%
Todos indivíduos	376	0,78	2,98
Grupo 50–59 anos	159	0,60	2,30
Grupo 60–69 anos	143	0,91	2,84
Grupo ≥70 anos	74	1,17	3,17

Nos estudos clínicos efectuados em 4 locais, foram testadas 2618 amostras colhidas de 1965 doentes. A tabela seguinte mostra a distribuição dos resultados do IMMULITE PSA destes estudos.

Número de indivíduos / amostras	0–4 ng/mL	4–10 ng/mL	10–20 ng/mL	20–40 ng/mL	>40 ng/mL
---------------------------------	-----------	------------	-------------	-------------	-----------

Mulheres					
253/253	100%	0%	0%	0%	0%
Saudáveis					
149/149	100%	0%	0%	0%	0%
Doenças não malignas					
28/28	100%	0%	0%	0%	0%
Doenças malignas					
76/76	100%	0%	0%	0%	0%
Homens Saudáveis					
473/473	99,4%	0,6%	0%	0%	0%

Número de indivíduos / amostras	0-4 ng/mL	4-10 ng/mL	10-20 ng/mL	20-40 ng/mL	>40 ng/mL
Doenças não malignas					
548/548	76,2%	19,3%	3,5%	0,9%	0%
HBP					
333/333	67,9%	25,8%	5,4%	0,9%	0%
Outras Doenças Prostaticas					
66/66	80,3%	18,2%	1,5%	0%	0%
Otras Doenças Não Prostaticas					
149/149	93,2%	5,4%	0%	1,3%	0%
Doenças Malignas Não Prostaticas					
312/312	93,0%	6,1%	0,6%	0,3%	0%
Cancro da Prostata (amostra unica)					
274/274	42,3%	21,2%	13,1%	7,3%	16,1%
Cancro da Prostata (amostras seriadas)					
105/758	54,8%	11,7%	10,7%	7,5%	15,3%
Estadio A					
17/174	64,9%	9,8%	9,2%	3,5%	12,6%
Estadio B					
31/200	54,0%	14%	12%	8,5%	11,5%
Estadio C					
19/102	56,9%	6,9%	7,8%	8,8%	19,6%
Estadio D					
38/282	48,2%	13,1%	11,7%	8,9%	18,0%
Total:					
1965/2618	1962	275	138	83	160

Estes valores devem ser considerados apenas como *directrizes*. Cada laboratório deve estabelecer os seus próprios valores.

Limitações

As concentrações plasmáticas de PSA não devem ser interpretadas como evidência absoluta da presença ou ausência de doença maligna e o PSA sérico não deverá ser usado isoladamente como teste de triagem para doença maligna⁸.

A previsão de recorrência da doença prostática maligna deverá estar baseada numa avaliação clínica completa do doente, que pode também incluir determinações seriadas de PSA plasmático.

As amostras devem ser obtidas antes do exame rectal, biópsia, prostatectomia ou massagem prostática, uma vez que a manipulação da próstata pode levar a níveis elevados de PSA que persistem até 3 semanas¹⁸.

A expressão do PSA pode ser alterada devido à terapia hormonal para o cancro da próstata. Consequentemente, um resultado baixo de PSA após um tratamento de cancro da próstata que incluía terapia hormonal pode não reflectir adequadamente a presença de doença residual ou recorrente²⁵.

Alguns indivíduos possuem anticorpos para a proteína do rato que podem causar interferência nos imuno-ensaios que empregam anticorpos derivados do rato. As amostras de doentes que receberam preparações de anticorpos monoclonais de ratos para diagnósticos ou terapia, em particular, podem conter anticorpos anti-rato (HAMA). Essas amostras podem mostrar resultados incorrectos em tais doseamentos²²⁻²⁴. Portanto, os resultados destes doentes devem ser interpretados com precaução.

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.

Características do ensaio

Consulte Tabelas e Gráficos para dados *representativos* do desempenho do doseamento. Os resultados são apresentados em ng/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.)

Calibração: 0,04–150 ng/mL
[WHO NIBSC 1st IS 96/670]

Sensibilidade Analítica: 0,04 ng/mL

Efeito Hook de Alta Dose: Nenhum até 22 500 ng/mL

Precisão: Amostras foram processadas em duplicado num período de 20 dias, dois ensaios por dia, perfazendo um total de 40 ensaios e 80 réplicas. (Ver a tabela de "Precision".)

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

Recuperação: As amostras foram adicionadas na relação de 1 para 19 com quatro soluções PSA (107, 208, 653 e 817 ng/mL) antes do doseamento. (Ver tabela de "Recovery" para dados representativos.)

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

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

Lipemia: A presença de trigliceridos em concentrações até 5000 mg/dL não tem efeito nos resultados, dentro da precisão do ensaio.

Especificidade: O doseamento é altamente específico para o antígeno específico da próstata, com uma reactividade cruzada particularmente baixa para outros compostos que ocorrem naturalmente e agentes quimioterapêuticos que podem estar presentes em amostras de doentes. (Ver tabela de "Specificity".)

Comparação de métodos: Todos os quartos testes não isotópicos para o PSA foram comparados usando uma análise de regressão de Deming. As amostras usadas estão dentro da zona de trabalho do ensaio. A tabela apresenta os resultados da regressão de Deming, com as colunas como Y, e as linhas como X. (Ver tabela de "Method Comparison: Deming Regression".)

Os gráficos seguintes mostram a comparação entre o IMMULITE 2000 PSA e IMMULITE PSA em 477 amostras. (Zona de trabalho: não detectável a aproximadamente 20 ng/mL. Ver gráfico.)
Regressão linear:

(IML 2000) = 0,94 (IML) – 0,11 ng/mL
r = 0,992

Médias:
2,05 ng/mL (IMMULITE 2000)
2,30 ng/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 13485:2003.

IMMULITE is a trademark of Siemens Healthcare Diagnostics.

© 2014 Siemens Healthcare Diagnostics. All rights reserved.

Origin: UK



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



0088

2014-12-02

PIL2KPS – 19

Changes in this Edition:

cc#EU21848, cc#EU21848B: Removed Siemens control (TMCO) from the Kit Components Supplied Separately section. Under Quality Control Samples, added information for quality control frequency, materials, and performance. Removed US-specific information from the English Intended Use and Technical Assistance sections.

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



Symbol Definition

En: CE Mark
De: CE-Kennzeichen
Es: Marca CE
Fr: Marque CE
It: Marchio CE
Pt: Marca CE



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



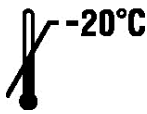
En: Consult instructions for use
De: Bedienungshinweise beachten
Es: Consulte las instrucciones de uso
Fr: Consulter le mode d'emploi
It: Consultare le istruzioni per l'uso
Pt: Consulte as instruções de utilização



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: Harmful
De: Gesundheitsschädlich
Es: Nocivo
Fr: Nocif
It: Nocivo
Pt: Nocivo



En: Corrosive
De: Ätzend
Es: Corrosivo
Fr: Corrosif
It: Corrosivo
Pt: Corrosivo



En: Toxic
De: Giftig
Es: Tóxico
Fr: Toxique
It: Tossico
Pt: Tóxico



En: Dangerous for the environment
De: Umweltgefährlich
Es: Peligroso para el medio ambiente
Fr: Dangereux pour l'environnement
It: Pericoloso per l'ambiente
Pt: Perigoso para o ambiente

Symbol Definition

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

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

REAG WEDGE En: Reagent Wedge
De: Reagenzbehälter

REAG WEDGE A En: Vial de reactivo
Fr: Cartouche à réactif

REAG WEDGE B It: Porta Reagente
Pt: Embalagem de Reagente

REAG WEDGE D

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

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

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

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

Symbol Definition

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: Controllo

CONTROL 1

CONTROL 2

CONTROL 3

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

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

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

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

Symbol Definition

PRE A

En: Pretreatment Solution

PRE B

De: Vorbehandlungs-lösung

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



Third Generation TSH

For use on IMMULITE® 2000 systems

SIEMENS

IMMULITE[®] 2000

Third Generation TSH

English

Intended Use: For *in vitro* diagnostic use with the IMMULITE[®] 2000 Systems Analyzers — for the quantitative measurement of thyrotropin (TSH) in serum, as an aid in the clinical assessment of thyroid status.

Catalog Numbers:
L2KTS2 (200 tests)
L2KTS6 (600 tests)

Test Code: **TSH** Color: **Red**

Summary and Explanation

Thyroid stimulating hormone (thyrotropin, TSH) is a pituitary hormone which, through its action on the thyroid gland, plays a major role in maintaining normal circulating levels of the iodothyronines, T4 and T3. TSH is controlled by negative feedback from circulating T4 and T3, and by the hypothalamic hormone TRH (thyrotropin releasing hormone). TSH exhibits a small circadian rhythm.

In primary hypothyroidism, where there is impaired production of thyroid hormones, the TSH level is typically highly elevated. In secondary or tertiary hypothyroidism, on the other hand, where thyroid hormone production is low as a consequence of pituitary or hypothalamic lesions, the TSH level is usually low. In hyperthyroidism, the TSH level is typically suppressed to subnormal levels. Less often, this condition may result from hyperstimulation of the thyroid, due to hypothalamic or pituitary lesions, in which case the TSH level is usually increased.

Measurement of circulating TSH has been used as a primary test for differential diagnosis of hypothyroidism and as an aid in monitoring the adequacy of thyroid hormone replacement therapy. It should be remembered that hyperthyroidism and hypothyroidism are graded conditions. This implies that not all patients in these disease categories can be expected to have TSH levels far outside the euthyroid range. On the other hand, TSH levels exit

the euthyroid reference range in the very early phases of developing thyroid disease, while the patient's disease is still subclinical and thyroid hormone levels remain within their euthyroid reference ranges.

Research studies have found that the apparently healthy patients with TSH > 2.0 $\mu\text{IU/mL}$ have increased risk to develop thyroid diseases in the next 20 years. It has been suggested that it is likely that the upper limit of the serum TSH euthyroid reference range will be reduced to 2.5 $\mu\text{IU/mL}$ because > 95% of rigorously screened normal euthyroid volunteers have serum TSH values between 0.4 and 2.5 $\mu\text{IU/mL}$.⁷

Principle of the Procedure

IMMULITE 2000 Third Generation TSH is a solid-phase, two-site chemiluminescent immunometric assay.

Incubation Cycles: 1 × 60 minutes

Specimen Collection

The use of 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.

EDTA plasma should not be used as a sample type.

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 Third Generation TSH

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: 75 µL serum

Storage: 5 days at 2–8°C, or 1 month at –20°C.¹

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.⁸⁻¹⁰

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

H412	Harmful to aquatic life with long lasting effects.
P273, P501	Avoid release to the environment. Dispose of contents and container in accordance with all local, regional, and national regulations.
	Contains: 2-methyl-2H-isothiazol-3-one; TSH Adjustors

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.

TSH Bead Pack (L2TS12)

With barcode. 200 beads, coated with monoclonal murine anti-TSH antibody. Stable at 2–8°C until expiration date.

L2KTS2: 1 pack

L2KTS6: 3 packs

TSH Reagent Wedge (L2TSA2)

With barcode. 23 mL alkaline phosphatase (bovine calf intestine) conjugated to polyclonal goat anti-TSH antibody in buffer (with preservative), dispensed equally into chambers A and B. Stable at 2–8°C until expiration date.

L2KTS2: 1 wedge

L2KTS6: 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.

TSH Adjustors (LTSL, LTSH)

Two vials (Low and High) of lyophilized human TSH in a serum/buffer matrix. Reconstitute each vial with **4.0 mL** distilled or deionized water. Let stand for 30 minutes, then mix by *gentle* swirling or inversion. Stable at 2–8°C for 30 days, after reconstitution, or for 6 months (aliquotted) at –20°C.

L2KTS2: 1 set

L2KTS6: 2 sets

Before making an adjustment, 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

TSH Sample Diluent (L2TSZ)

For on-board dilution of high samples. 25 mL of concentrated (ready-to-use) TSH-free serum/buffer matrix. Storage: 30 days (after opening) at 2–8°C or 6 months (aliquotted) at –20°C.

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.

L2TSZ: 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

LTGCM: Third Generation TSH Control (single-level, low control)

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:

4 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 TSH.

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 Third Generation TSH (see Method Comparison), the assay can be expected to have essentially the same euthyroid reference range:

Euthyroid: 0.4–4 µIU/mL

TSH levels in frank hyperthyroidism are typically less than 0.01 µIU/mL. Values between 0.01 µIU/mL and 0.4 µIU/mL should be further evaluated, as they may indicate borderline hyperthyroidism, or may be due to severe nonthyroidal illness (NTI) or acute drug therapy.

A cross-sectional study of pediatric thyroid values performed with IMMULITE Third Generation TSH at a “wellness” clinic in the southwestern United States yielded the following results.

Age (years)	Median (µIU/mL)	Central 95% Range
1.0	2.09	0.40 – 8.6
2.0	1.85	0.36 – 7.6
3.0	1.65	0.33 – 6.7
4.0	1.62	0.33 – 6.3
5.0	1.59	0.34 – 6.1
6.0	1.58	0.34 – 6.0
7.0	1.57	0.35 – 5.8
8.0	1.56	0.35 – 5.7
9.0	1.55	0.35 – 5.6
10.0	1.54	0.36 – 5.5
11.0	1.53	0.36 – 5.5
12.0	1.53	0.36 – 5.4

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

Limitations

The IMMULITE 2000 Third Generation TSH assay is not indicated for use with neonatal blood spots for newborn screening.

As with any immuno-recognition measurement of a peptide, extremely rare genetic variants may exhibit varying degrees of detection.

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.

Performance Data

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

Calibration Range: Up to 75 $\mu\text{IU/mL}$ (WHO 2nd IRP 80/558)

Analytical Sensitivity: 0.004 $\mu\text{IU/mL}$

High-Dose Hook Effect: None up to 14,000 $\mu\text{IU/mL}$

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.)

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

Recovery: Samples spiked 1 to 19 with three TSH solutions (273, 1387 and 3290 $\mu\text{IU/mL}$) were assayed. (See "Recovery" table for representative data.)

Specificity: The antibody is highly specific for TSH. (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.

Hemolysis: Presence of packed red blood cells in concentrations up to 30 $\mu\text{L/mL}$ has no effect on results, within the precision of the assay.

Lipemia: Presence of triglycerides in concentrations up to 5000 mg/dL has no effect on results, within the precision of the assay.

Alternate Sample Type: To assess the effect of alternate sample types, blood was collected from 10 volunteers into plain, heparinized, EDTA and Becton Dickinson SST[®] vacutainer tubes. All samples were assayed by the IMMULITE 2000 Third Generation TSH procedure. By linear regression:

(Heparin) = 0.95 (Serum) + 0.06 $\mu\text{IU/mL}$
r = 0.999

(EDTA) = 0.64 (Serum) + 0.02 $\mu\text{IU/mL}$
r = 0.998

(SST) = 0.99 (Plain Tubes) – 0.11 $\mu\text{IU/mL}$
r = 0.991

Means:

1.65 $\mu\text{IU/mL}$ (Serum)

1.62 $\mu\text{IU/mL}$ (Heparin)

1.07 $\mu\text{IU/mL}$ (EDTA)

1.52 $\mu\text{IU/mL}$ (SST)

Method Comparison: The assay was compared to IMMULITE Third Generation TSH on 106 samples. (Concentration range: approximately 0.006 to 60 $\mu\text{IU/mL}$. See graph.) By linear regression:

(IML 2000) = 0.94 (IML) + 0.23 $\mu\text{IU/mL}$
r = 0.985

Means:

6.4 $\mu\text{IU/mL}$ (IMMULITE 2000)

6.5 $\mu\text{IU/mL}$ (IMMULITE)

References

- 1) Hay ID, Bayer MF, et al. American Thyroid Association assessment of current free thyroid hormone and thyrotropin measurements and guidelines for future clinical assays. *Clin Chem* 1991;37:2002-8.
- 2) Lindstedt G, et al. Clinical use of laboratory thyroid tests and investigations. *JIFCC* 1994;6:136-41.
- 3) Mandel SJ, Brent GA, Larsen PR. Levothyroxine therapy in patients with thyroid disease. *Ann Intern Med* 1993;119:492-502.
- 4) Singer PA, Cooper DS, et al. Treatment guidelines for patients with hyperthyroidism and hypothyroidism. *JAMA* 1995;273:808-12.
- 5) Spencer CA, Takeuchi M, Kazarosyan M, et al. Interlaboratory/intermethod differences in functional sensitivity of immunometric assays of thyrotropin (TSH) and impact on reliability of measurement of subnormal concentrations of TSH. *Clin Chem* 1995;41:367-74.
- 6) Spencer CA, Takeuchi M, Kazarosyan M. Current status and performance goals for serum thyrotropin (TSH) assays. *Clin Chem* 1996;42:140-5.
- 7) Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B, Demers LM, Feldt-Rasmussen U, Henry JF,

et al.; Guidelines Committee, National Academy of Clinical Biochemistry (NACB). Laboratory medicine practice guidelines (LMPG). Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Thyroid* 2003 Jan;13(1):3-126. Also available at http://www.nacb.org/lmpg/thyroid_LMPG_Word.stm (accessed January 2005). 8) 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. 9) 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. 10) Federal Occupational Safety and Health Administration, Bloodborne Pathogens Standard, 29 CFR 1910.1030.

Technical Assistance

In the United States, contact Siemens Healthcare Diagnostics Technical Services department. Tel: 877.229.3711. Outside the United States, contact your National Distributor.

www.siemens.com/diagnostics

The Quality System of Siemens Healthcare Diagnostics Products Ltd. is certified to ISO 13485:2003.

Tables and Graphs

Precision (µIU/mL)

	Mean ³	Within-Run ¹		Total ²	
		SD ⁴	CV ⁵	SD	CV
1	0.016	0.002	12.5%	0.002	12.5%
2	0.32	0.017	5.3%	0.017	5.3%
3	1.3	0.05	3.8%	0.06	4.6%
4	3.3	0.13	3.9%	0.16	4.8%
5	7.3	0.37	5.1%	0.37	5.1%
6	19	0.73	3.8%	0.85	4.5%
7	39	2.0	5.1%	2.5	6.4%

Linearity (µIU/mL)

	Dilution ¹	Observed ²	Expected ³	%O/E ⁴
1	16 in 16 ⁵	6.4	—	—
	8 in 16	3.1	3.2	97%
	4 in 16	1.6	1.6	100%
	2 in 16	0.86	0.80	108%
	1 in 16	0.42	0.40	105%
2	16 in 16	21	—	—
	8 in 16	10.3	10.6	97%
	4 in 16	4.7	5.3	89%
	2 in 16	2.4	2.6	92%
	1 in 16	1.1	1.3	85%
3	16 in 16	58	—	—
	8 in 16	30	29	103%
	4 in 16	15	15	100%
	2 in 16	7.6	7.3	104%
	1 in 16	3.7	3.6	103%

Recovery (µIU/mL)

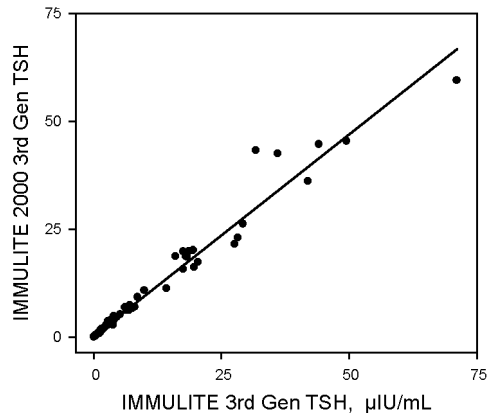
	Solution ¹	Observed ²	Expected ³	%O/E ⁴
1	—	0.72	—	—
	A	14	14	100%
	B	71	70	101%
	C	166	165	101%
2	—	4.7	—	—
	A	18	18	100%
	B	75	74	101%
	C	164	169	97%
3	—	7.2	—	—
	A	20	20	100%
	B	78	76	103%
	C	173	171	101%

Specificity

Compound ¹	ng/mL Added ²	% Cross reactivity ³
FSH	100	ND
LH	200	ND
HCG	1000	ND

ND: Not detectable⁴

Method Comparison



$$(IML\ 2000) = 0.94 (IML) + 0.23\ \mu\text{IU/mL}$$
$$r = 0.985$$

Deutsch. Precision: ¹Intra-Assay, ²Gesamt, ³Mittelwert, ⁴S (Standardabweichung), ⁵CV (Variationskoeffizient). **Linearity:** ¹Verdünnung, ²Beobachten (B), ³Erwarten (E), ⁴% B/E, ⁵16 in 16. **Recovery:** ¹Lösung, ²Beobachten (B), ³Erwarten (E), ⁴% B/E. **Specificity:** ¹Verbindung, ²zugesetzte Menge, ³% Kreuzreaktivität, ⁴NN: Nicht nachweisbar. **Method Comparison:** Third Generation TSH: TSH 3. Generation.

Español. Precision: ¹Intraensayo, ²Total, ³Media, ⁴DS, ⁵CV. **Linearity:** ¹Dilución, ²Observado (O), ³Esperado (E), ⁴% O/E, ⁵16 en 16. **Recovery:** ¹Solución, ²Observado (O), ³Esperado (E), ⁴% O/E. **Specificity:** ¹Compuesto, ²Cantidad añadida, ³% Reacción cruzada, ⁴ND: no detectable. **Method Comparison:** Third Generation TSH: TSH Tercera Generación.

Français. Precision: ¹Intraessai, ²Total, ³Moyenne, ⁴SD, ⁵CV. **Linearity:** ¹Dilution, ²Observé (O), ³Attendu (A), ⁴% O/A, ⁵16 dans 16. **Recovery:** ¹Solution, ²Observé (O), ³Attendu (A), ⁴% O/A. **Specificity:** ¹Composé, ²ajouté, ³Réaction croisée %. ⁴ND: non détectable. **Method Comparison:** Third Generation TSH: TSH 3eme Génération.

Italiano. Precision: ¹Intra-serie, ²Totale, ³Media, ⁴SD (Deviazione Standard), ⁵CV (Coefficiente di Variazione). **Linearity:** ¹Diluizione, ²Osservato (O), ³Atteso (A), ⁴% O/A, ⁵16 in 16. **Recovery:** ¹Soluzione, ²Osservato (O), ³Atteso (A), ⁴% O/A. **Specificity:** ¹Composto, ²quantità aggiunta, ³Percentuale di Crossreattività, ⁴ND: non determinabile. **Method Comparison:** Third Generation TSH: TSH Di Terza Generazione.

Português. Precision: ¹Entre-ensaios, ²Total, ³Média, ⁴Desvio padrão, ⁵Coeficiente de variação. **Linearity:** ¹Diluição, ²Observado (O), ³Esperado (E), ⁴% O/E, ⁵16 em 16. **Recovery:** ¹Solução, ²Observado (O), ³Esperado (E), ⁴% O/E. **Specificity:** ¹Composto, ²Quantidade adicionada, ³Porcentagem de reação cruzada,

⁴ND: não detectável. **Method Comparison:** Third Generation TSH: TSH 3a Geração.

Deutsch

TSH 3. Generation

Anwendung: Zur *in vitro*-Diagnostik unter Verwendung der IMMULITE 2000 Systeme — zur quantitativen Bestimmung von TSH in Serum, als Hilfe bei der klinischen Einschätzung des Schilddrüsenzustandes.

Artikelnummern:

L2KTS2 (200 tests)

L2KTS6 (600 tests)

Testcode: **TSH** Farbe: **rot**

Klinische Relevanz

Die Hauptfunktion des Thyreoidea-stimulierenden Hormons (Thyreotropin, TSH), eines Hypophysenvorderlappen-Hormons, ist die Regulierung der Schilddrüsenfunktion, insbesondere der T3- und T4-Homöostase. TSH selbst wird durch einen negativen Feedback-Mechanismus über zirkulierendes T3 und T4 und über das hypothalamische TRH (Thyreotropin-Releasing-Hormon) reguliert. TSH zeigt eine gering ausgeprägte circadiane Rhythmik.

Bei der primären Hypothyreose (unge-nügende T3- und T4-Produktion) ist das TSH deutlich erhöht. Dagegen sind bei der sekundären Hypothyreose (HVL-Störung) und der tertiären Hypothyreose (Hypo-thalamus-Störung) sowohl die T3- und T4-Spiegel, als auch die TSH-Spiegel erniedrigt. Bei einer Hyperthyreose ist bei erhöhten T4- und /oder T3-Spiegeln das TSH normalerweise erniedrigt. In seltenen Fällen einer Überstimulation der Schilddrüse, bedingt durch Funktionsstörungen der Hypophyse oder des Hypothalamus, können erhöhte TSH-Spiegel gefunden werden.

Die diagnostische Hauptrolle der TSH-Bestimmung liegt im Screening der Schilddrüsenfunktion, der Differentialdiagnose der Hypothyreose und im Monitoring einer Schilddrüsenhormontherapie. Da sich Schilddrüsenerkrankungen langsam und schleichend entwickeln, ist zu berücksichtigen, dass nicht bei allen

Patienten TSH-Konzentrationen weit außerhalb des Referenzbereichs gemessen werden. Andererseits liegt die TSH-Konzentration bereits in der frühen subklinischen Phase der Erkrankungen zuerst außerhalb des Referenzbereichs und kann als Indikator eingesetzt werden.

In Forschungsstudien wurde herausgefunden, dass offensichtlich gesunden Patienten mit einem TSH-Wert von größer 2,0 µIU/ml ein erhöhtes Risiko haben, in den nächsten 20 Jahren eine Schilddrüsenerkrankung zu entwickeln. Es wurde vorgeschlagen, die obere Grenze des Serum TSH Referenzbereiches auf 2,5 µIU/ml zu reduzieren. Es wurden bei mehr als 95 % der normalen, euthyreoten Spendern Serum TSH-Werte zwischen 0,4 und 2,5 µIU/ml gemessen.⁷

Methodik

IMMULITE 2000 TSH 3 Generation ist ein Festphasen, Zwei-phasen Chemilumineszenz immunometrischer Assay.

Inkubationszyklen: 1 × 60 Minuten

Probengewinnung

Der Einsatz einer Ultrazentrifuge wird zur Klärung von lipämischen Proben empfohlen.

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

EDTA-Plasma ist als Probenart nicht geeignet.

Die Zentrifugation der Serumproben vor dem völligen Abschluss der Gerinnung kann zu Fibringerinnseln führen. Um fehlerhaften Analysenergebnissen infolge von Gerinnseln vorzubeugen, ist sicherzustellen, dass die Gerinnung vor der Zentrifugation der Proben vollständig abgeschlossen ist. Insbesondere Proben von Patienten unter Antikoagulantien-therapie 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 TSH 3. Generation sind nicht mit allen möglichen Röhrchenvariationen ausgetestet worden. Details der getesteten Röhrchenarten sind dem Kapitel „Alternative Probenarten“ zu entnehmen.

Erforderliches Volumen: 75 µl Serum

Lagerung: 5 Tage bei 2–8°C oder 1 Monat bei –20°C.¹

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.⁸⁻¹⁰

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

H412	Schädlich für Wasserorganismen, mit langfristiger Wirkung.
P273, P501	Freisetzung in die Umwelt vermeiden. Inhalt und Behälter sind in Übereinstimmung mit den gesetzlichen Bestimmungen zu entsorgen.
	Enthält: 2-Methyl-2H-isothiazolin-3-on; TSH-Kalibratoren

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 verhindern, sollten die Reagenzien nur zusammen mit großen Wassermengen in die Kanalisation gespült werden.

Chemilumineszenz-Substrat:

Kontamination und direkte Sonneneinstrahlung vermeiden. (Siehe Packungsbeilage.)

Wasser: Destilliertes bzw. deionisiertes Wasser benutzen.

Im Lieferumfang enthalten

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

TSH Kugel-Container (L2TS12)

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

L2KTS2: 1 Container

L2KTS6: 3 Container

TSH-Reagenzbehälter (L2TSA2)

Mit Barcode. 23 ml polyklonale Anti-TSH-Antikörper (Ziege) konjugiert mit alkalischer Phosphatase (Kälberdarm) in Puffer (mit Konservierungsmittel), zu gleichen Mengen in den Kammern A und B. Bei 2–8°C bis zum Ablaufdatum haltbar.

L2KTS2: 1 Behälter

L2KTS6: 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.

TSH-Kalibratoren (LTSL, LTSH)

Zwei Fläschchen (niedrig und hoch) mit lyophilisiertem humanem TSH in einer Serum/Puffer-Matrix. Fläschchen mit je **4,0 ml** destilliertem oder deionisiertem Wasser rekonstituiert. 30 min. stehen lassen, dann zum Mischen *leicht* schwenken oder umdrehen. Nach Rekonstituierung 30 Tage bei 2–8°C, sonst 6 Monate (portioniert) bei –20°C haltbar.

L2KTS2: 1 Set

L2KTS6: 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

TSH Verdünnungspuffer (L2TSZ)

Zur automatischen Verdünnung von Proben hoher Konzentration. Es enthält 25 ml Konzentrat (gebrauchsfertig), das aus einer TSH-freien Serum/Puffer Grundsubstanz besteht. Lagerung: 30 Tage (nach Öffnen) bei 2–8°C oder 6 Monate (portioniert) bei –20°C.

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

L2TSZ: 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

LTGCM: IMMULITE TSH 3. Gen. Kontrolle (Einzellevel, niedrige Kontrolle)

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:
4 Wochen

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

Kontrollen oder Sammelserum mit TSH in mindestens zwei Konzentrationen (niedrig und hoch) 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

In einer vorläufigen Studie des Herstellers basierend auf der Korrelation zum IMMULITE-TSH 3. Generation (siehe *Methoden-vergleich*), wurden die folgenden Referenzbereiche ermittelt.

Euthyreose: 0,4–4 µIU/ml

Da TSH Konzentrationen zwischen 0,01 µIU/ml und 0,4 µIU/ml auf eine subklinische Hyperthyreose, schwere nicht-Schilddrüsen bezogene Allgemeinerkrankungen (NTI) oder auch durch Medikamenten bedingte Störungen der Schilddrüsen-Stoffwechsellage hinweisen können, sollten bei diesen Patienten weitere diagnostische Maßnahmen durchgeführt.¹

Für eine altersabhängige Studie wurde in einer „Wellness“-Klinik im Südwesten der USA mit Hilfe des IMMULITE TSH dritte Generation Werte ermittelt.

Alter (Jahre)	Median (µIU/ml)	Zentrale 95 % Spanne
1,0	2,09	0,40 – 8,6
2,0	1,85	0,36 – 7,6
3,0	1,65	0,33 – 6,7
4,0	1,62	0,33 – 6,3
5,0	1,59	0,34 – 6,1
6,0	1,58	0,34 – 6,0
7,0	1,57	0,35 – 5,8
8,0	1,56	0,35 – 5,7
9,0	1,55	0,35 – 5,6
10,0	1,54	0,36 – 5,5
11,0	1,53	0,36 – 5,5
12,0	1,53	0,36 – 5,4

Betrachten Sie diese Grenzwerte nur als *Richtlinien*. Jedes Labor sollte eigene Referenzbereiche ermitteln.

Grenzen der Methode

Kann nicht für Neugeborenen-Screening mit Filterpapierproben verwendet werden.

Wie bei jeder Immunerkennungsmessung eines Peptids weisen äußerst seltene genetische Varianten möglicherweise variierende Nachweisgrade auf.

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.

Leistungsdaten

Siehe Tabellen und Grafiken mit *repräsentativen* Daten für den Assay. Die Ergebnisse sind als $\mu\text{IU/ml}$ ausgedrückt. (Alle Daten wurden — sofern nicht anders angegeben — aus Serumproben in Röhrchen ohne Gelbarrieren oder gerinnungsfördernde Zusätze gewonnen.)

Messbereich: Bis $75 \mu\text{IU/ml}$
(WHO 2nd IRP 80/558)

Analytische Sensitivität: $0,004 \mu\text{IU/ml}$

High-dose-Hook Effekt: nicht nachweisbar bis $14\,000 \mu\text{IU/ml}$

Präzision: Proben wurden innerhalb von 20 Tagen mit jeweils zwei Testansätzen in Doppelbestimmung gemessen (insgesamt 40 Bestimmungen und 80 Einzelmessungen; siehe Tabelle „Präzision“).

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

Wiederfindung: Die getesteten Proben waren mit drei Lösungen (273 , 1387 und $3290 \mu\text{IU/ml}$) 1:19 versetzt. (Repräsentative Daten entnehmen Sie bitte der Tabelle „Recovery“.)

Spezifität: Hochspezifischer TSH (siehe Tabelle „Spezifität“).

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

Hämolyse: Erythrozytenkonzentrate haben in Konzentrationen bis zu $30 \mu\text{l/ml}$ keinen Einfluss auf die Messung, der größer als die Impräzision des Assays selbst ist.

Lipämie: Triglyceride hat in Konzentrationen bis zu 5000 mg/dl keinen Einfluss auf die Ergebnisse, der größer als die Impräzision des Assays selbst ist.

Alternativer Probenotyp: Um die Auswirkungen von verschiedenen Probenarten zu untersuchen, wurde Blut von 10 Freiwilligen in Röhrchen ohne Additiva, in Heparin-, EDTA- und Becton Dickinson SST Vacutainer-Röhrchen gesammelt. Alle Proben wurden im IMMULITE 2000 Assay für TSH 3 Generation gemessen. Durch lineare Regression:

(Heparin) = $0,95$ (Serum) + $0,06 \mu\text{IU/ml}$
 $r = 0,999$

(EDTA) = $0,64$ (Serum) + $0,02 \mu\text{IU/ml}$
 $r = 0,998$

(SST) = $0,99$ (einfachen Röhrchen) – $0,11 \mu\text{IU/ml}$
 $r = 0,991$

Mittelwerte:
 $1,65 \mu\text{IU/ml}$ (Serum)
 $1,62 \mu\text{IU/ml}$ (Heparin)
 $1,07 \mu\text{IU/ml}$ (EDTA)
 $1,52 \mu\text{IU/ml}$ (SST)

Methodenvergleich: Der Assay wurde unter Verwendung von 106 Patientenproben mit IMMULITE TSH 3. Generation verglichen.

(Konzentrationsbereich ca. $0,006$ – $60 \mu\text{IU/ml}$. Siehe Grafik.)
Berechnung der linearen Regression:

(IML 2000) = $0,94$ (IML) + $0,23 \mu\text{IU/ml}$
 $r = 0,985$

Mittelwert:
 $6,4 \mu\text{IU/ml}$ (IMMULITE 2000)
 $6,5 \mu\text{IU/ml}$ (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 13485:2003.

Español

TSH Tercera Generación

Utilidad del análisis: Para el diagnóstico *in vitro* con los analizadores IMMULITE 2000 — para la medición cuantitativa de tirotropina (TSH) en suero, para la valoración clínica del status tiroideo.

Números de Catálogo:
L2KTS2 (200 tests)
L2KTS6 (600 tests)

Código del Test: **TSH** Color: **Rojo**

Resumen y Explicación del Test

La hormona estimulante del tiroides (tirotropina, TSH) es una hormona de la pituitaria que, por su acción sobre la glándula tiroides, juega un papel importante en el mantenimiento de los niveles circulantes normales de las iodotironinas, T3 y T4. La TSH es controlada por un feedback negativo de T4 y T3, y por la hormona hipotalámica TRH (hormona liberadora de tirotropina). La TSH muestra un pequeño ritmo circadiano.

En hipotiroidismo primario, donde existe una disminución de producción de hormonas tiroideas, el nivel de TSH está generalmente muy elevado. En hipotiroidismo secundario o terciario, por otro lado, donde la producción de hormona tiroidea es baja como consecuencia de lesiones hipotalámicas o pituitarias, la TSH está generalmente baja. En hipertiroidismo, el nivel de TSH está típicamente deprimido a niveles inferiores a los normales. Con menos frecuencia, esta situación puede deberse a una hiperestimulación del tiroides, debido a lesiones hipotalámicas o pituitarias, en cuyo caso el nivel de TSH está normalmente aumentado.

La medida de la TSH circulante se ha utilizado como un test primario para diagnóstico diferencial del hipotiroidismo y como ayuda en el seguimiento de la eficacia de la terapia sustitutiva con hormona tiroidea. Debe recordarse que el hipertiroidismo e hipotiroidismo son clasificaciones de enfermedad. Esto implica que no se puede esperar que todos los pacientes dentro de estas categorías de enfermedad tengan niveles de TSH fuera del rango eutiroideo. Por otro lado, los valores de TSH salen del rango de referencia eutiroideo en las fases muy tempranas del desarrollo de la enfermedad tiroidea, mientras la enfermedad del paciente es todavía subclínica y los valores de hormonas tiroideas todavía permanecen dentro del rango de referencia eutiroideo.

Diversos estudios han encontrado que los pacientes aparentemente sanos con valores de TSH > 2,0 µIU/ml tienen un riesgo incrementado de desarrollar enfermedades tiroideas en los siguientes 20 años. Se ha sugerido que es probable que el límite superior del rango de

referencia eutiroideo de TSH en suero sea reducido a 2,5 µIU/ml porque >95% de los voluntarios eutiroideos normales cribados rigurosamente tienen valores de TSH en suero entre 0,4 y 2,5 µIU/ml⁷.

Principio del análisis

IMMULITE 2000 TSH Tercera Generación es un ensayo inmunométrico con dos sitios de unión, quimioluminiscente en fase sólida.

Ciclos de incubación: 1 × 60 minutos

Recogida de la muestra

Se recomienda el uso de una ultracentrífuga 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.

El plasma con EDTA no debería ser usado como muestra.

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. La TSH Tercera Generación IMMULITE 2000 no ha sido analizado con todos los distintos tipos de tubos. Para obtener detalles sobre los tipos tubos que se han analizado, consulte la sección de Tipos de Muestras Alternativas.

Volumen Requerido: 75 µl de suero

Conservación: 5 días a 2–8°C, o 1 mes a –20°C¹.

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 universales⁸⁻¹⁰.

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

H412	Nocivo para los organismos acuáticos, con efectos nocivos duraderos.
P273, P501	Evitar su liberación al medio ambiente. Eliminar el contenido y el recipiente de acuerdo con las normativas locales, regionales y nacionales. Contiene: 2-metil-2H-isotiazol-3-ona; Ajustadores de TSH

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.

Substrato quimioluminiscente: Evitar 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 TSH (L2TS12)

Con códigos de barras. 200 bolas, recubiertas con anticuerpo monoclonal murino anti-TSH. Estable a 2–8°C hasta la fecha de caducidad.

L2KTS2: 1 cartucho

L2KTS6: 3 cartuchos

Vial de reactivo de TSH (L2TSA2)

Con códigos de barras. 23 ml de anticuerpo policlonal de cabra anti-TSH conjugado con fosfatasa alcalina (de intestino de ternera) en solución tampón (con conservante), repartido a partes iguales en las cámaras A y B. Estable a 2–8°C hasta la fecha de caducidad.

L2KTS2: 1 vial

L2KTS6: 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 TSH (LTSL, LTSH)

Dos viales (bajo y alto) de TSH humana liofilizada en una matriz de suero/tampón. Reconstituir cada vial añadiendo **4,0 ml** de agua destilada. Deje reposar durante 30 minutos, mezcle por agitación o inversión suave. Estable a 2–8°C durante 30 días después de la reconstitución, o hasta 6 meses (alícuotados) a –20°C.

L2KTS2: 1 juego

L2KTS6: 2 juegos

Antes de hacer un ajuste, colocar las etiquetas a las alícuotas 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 muestras de TSH (L2TSZ)

Para la dilución de muestras de alta concentración dentro del equipo. 25 ml de un concentrado listo para usarse, compuesto de una matriz de suero libre de TSH en solución tampón.

Conservación: 30 días (después de su apertura) a 2–8°C o 6 meses (alicuotado) a –20°C.

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.

L2TSZ: 3 etiquetas

L2SUBM: Substrato quimioluminiscente

L2PWSM: Lavado de sonda

L2KPM: Kit de limpieza de sonda

LRXT: Tubos de reacción (desechables)

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

L2ZC: 250 Tapones del Tubo del Diluyente de la Muestra

LTGCM: Módulo de Control de IMMULITE TSH Tercera Generación (un nivel bajo)

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:
4 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 TSH (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

Basado en su relación con el IMMULITE TSH Tercera Generación (ver Método de Comparación), se puede esperar que el ensayo tenga esencialmente los mismos rangos de referencia.

Eutirodeo: 0,4–4 µIU/ml

Los niveles de TSH en hipertiroidismo franco son generalmente menores de 0,01 µIU/ml. Los valores entre 0,01 µIU/ml y 0,4 µIU/ml deben ser evaluados posteriormente, ya que están en el límite del hipertiroidismo, o pueden ser debidos a una enfermedad no tiroidea severa (NTI) o a una terapia aguada con fármacos¹.

Un estudio sectorial sobre los valores normales de tiroideo pediátrica llevados a cabo con la TSH Tercera Generación IMMULITE en individuos aparentemente sanos en suroeste de los Estados Unidos dió lugar a los siguientes resultados.

Edad (años)	Mediana (µIU/ml)	Rango 95% central
1,0	2,09	0,40 – 8,6
2,0	1,85	0,36 – 7,6
3,0	1,65	0,33 – 6,7
4,0	1,62	0,33 – 6,3
5,0	1,59	0,34 – 6,1
6,0	1,58	0,34 – 6,0
7,0	1,57	0,35 – 5,8
8,0	1,56	0,35 – 5,7
9,0	1,55	0,35 – 5,6
10,0	1,54	0,36 – 5,5
11,0	1,53	0,36 – 5,5
12,0	1,53	0,36 – 5,4

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

Limitaciones

El ensayo no está indicado para su uso con muestras sanguíneas de neonatos en papel para screening neonatal.

Como con cualquier medición de reconocimiento inmunológico de un péptido, las variantes genéticas extremadamente raras pueden presentar distintos grados de detección.

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.

Características Analíticas

Para ver resultados *representativos* de las cualidades del ensayo ver las tablas y los gráficos. Los resultados se expresan en $\mu\text{IU/ml}$. (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.)

Intervalo de calibración:

Hasta 75 $\mu\text{IU/ml}$ (WHO 2^oIRP 80/558)

Sensibilidad: 0,004 $\mu\text{IU/ml}$

Efecto Hook a dosis elevadas: No aparece hasta 14 000 $\mu\text{IU/ml}$

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".)

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 TSH (273, 1387 y 3290 $\mu\text{IU/ml}$). (Ver la tabla de "Recovery" para resultados representativos.)

Especificidad: El ensayo es altamente específico para TSH. (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.

Hemolisis: La presencia de eritrocitos hasta concentraciones de 30 $\mu\text{l/ml}$ no tiene efecto en los resultados, en lo concerniente a la precisión del ensayo.

Lipemia: La presencia de triglicéridos en concentraciones hasta 5000 mg/dl no tiene efecto alguno en los resultados, en lo correspondiente a la precisión del ensayo.

Tipo de Muestra Alternativa: para evaluar el efecto de los diferentes tipos de muestras alternativos, se recogió sangre de 10 voluntarios en tubos normales, tubos con Heparina, tubos con EDTA y tubos vacutainer SST de Becton Dickinson. Todas las muestras se analizaron mediante el procedimiento TSH Tercera Generación IMMULITE 2000. Por regresión lineal:

(Heparina) = 0,95 (Suero) + 0,06 $\mu\text{IU/ml}$
 $r = 0,999$

(EDTA) = 0,64 (Suero) + 0,02 $\mu\text{IU/ml}$
 $r = 0,998$

(SST) = 0,99 (tubos simples) – 0,11 $\mu\text{IU/ml}$
 $r = 0,991$

Medias:

1,65 $\mu\text{IU/ml}$ (Suero)

1,62 $\mu\text{IU/ml}$ (Heparina)

1,07 $\mu\text{IU/ml}$ (EDTA)

1,52 $\mu\text{IU/ml}$ (SST)

Comparación del Método: El ensayo fue comparado con el IMMULITE TSH Tercera Generación en 106 muestras de pacientes. (Rango de Concentración: aproximadamente 0,006 a 60 µIU/ml. Ver el gráfico.) Por regresión lineal:

$$(IML\ 2000) = 0,94 (IML) + 0,23\ \mu IU/ml$$
$$r = 0,985$$

Medias:
6,4 µIU/ml (IMMULITE 2000)
6,5 µIU/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 13485:2003.

Français

TSH 3ème Génération

Domaine d'utilisation : Dosage quantitatif de la thyrotropine (TSH) dans le sérum. Ce test est réservé à un usage diagnostic *in vitro* avec les Analyseurs des systèmes IMMULITE 2000, comme aide au contrôle du bilan thyroïdien.

Référence catalogue :
L2KTS2 (200 tests)
L2KTS6 (600 tests)

Code produit : **TSH** Code couleur : **rouge**

Introduction

La thyrotropine (TSH) est une hormone hypophysaire qui, par son action sur la thyroïde, joue un rôle essentiel dans la régulation des taux normaux circulants des hormones thyroïdiennes T4 et T3. Le taux de TSH est régulé par un rétrocontrôle négatif des hormones T4 et T3 et par l'hormone hypothalamique TRH. La TSH suit un léger rythme circadien.

Dans l'hypothyroïdie primaire, c'est-à-dire lors d'une production défailante des hormones thyroïdiennes, le taux de TSH est classiquement élevé. Dans l'hypothyroïdie secondaire ou tertiaire en revanche, lorsqu'un taux bas d'hormones thyroïdiennes est le résultat d'un

dysfonctionnement ou de lésions hypothalamiques ou hypophysaires, le taux de TSH est habituellement bas. Dans l'hyperthyroïdie, le taux de TSH est généralement abaissé en dessous des valeurs subnormales. Plus rarement, l'hyperthyroïdie peut être le résultat d'une hyperstimulation thyroïdienne due à des lésions hypothalamiques ou hypophysaires, dans ce cas le taux de TSH est généralement augmenté.

La mesure du taux de TSH circulante est utilisée pour le diagnostic de l'hypothyroïdie et comme une aide à la confirmation et au diagnostic différentiel des autres pathologies thyroïdiennes. Les dosages de TSH sont aussi utilisés dans le suivi des traitements de substitution et freination. Il peut être rappelé que l'hypothyroïdie et l'hyperthyroïdie peuvent atteindre différents stades. Cela sous-entend que tous les patients dans ce type de pathologie n'auront pas forcément des taux de TSH éloignés des valeurs de référence de l'euthyroïdie. D'un autre côté des taux de TSH peuvent sortir des valeurs euthyroïdiennes dans des phases très précoces du développement de maladies thyroïdiennes alors qu'il se peut que la pathologie de patients toujours au stade infraclinique ait un taux d'hormones thyroïdienne toujours à l'intérieur des valeurs de référence.

Des études appliquées ont démontré que des patients apparemment en bonne santé avec une TSH > 2,0 µIU/ml ont un risque augmenté de développer des maladies thyroïdiennes dans les 20 prochaines années. Il a été suggéré d'abaisser le seuil supérieur de l'Euthyroïdie à 2,5 µIU/ml car plus de 95 % des volontaires sains strictement sélectionnés euthyroïdiens ont des valeurs de TSH comprises entre 0,4 et 2,5 µIU/ml.⁷

Principe du test

IMMULITE 2000 TSH 3ème Génération est un dosage chimiluminescent immunométrique, en deux étapes, en phase solide.

Cycles d'incubation : 1 × 60 minutes

Recueil des échantillons

Il est recommandé de clarifier les échantillons hyperlipémiques 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.

Les échantillons ne doivent pas être des plasmas EDTA.

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 TSH 3ème Génération 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 : 75 µl de sérum

Conservation : 5 jours à 2–8°C ou 1 mois à –20°C.¹

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.⁸⁻¹⁰

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

H412

P273, P501

Nocif pour les organismes aquatiques, entraîne des effets néfastes à long terme. Éviter le rejet dans l'environnement. Éliminer les contenus et les contenants conformément à toutes les réglementations locales, régionales et nationales.
Contient : 2-méthyl-2H-isothiazole-3-one ;
Ajusteurs TSH

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 TSH (L2TS12)

Code-barrée. 200 billes revêtues d'un anticorps monoclonal murin anti-TSH. Stable à 2–8°C jusqu'à la date de péremption.

L2KTS2 : 1 cartouche
L2KTS6 : 3 cartouches

Cartouche-Réactif TSH (L2TSA2)

Avec code-barres. 23 ml d'un anticorps polyclonal de chèvre anti-TSH marqué à de la phosphatase alcaline (intestins de veaux) dans un tampon (avec conservateur), distribué à volume égal dans les compartiments A et B. Stable à 2–8°C jusqu'à la date de péremption.

L2KTS2 : 1 cartouche
L2KTS6 : 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 TSH (LTSL, LTSH)

2 flacons d'ajusteurs (« haut » et « bas ») de TSH humaine lyophilisée dans une matrice sérum/tampon. Reconstituer chaque flacon avec **4,0 ml** d'eau distillée ou désionisée. Laisser reposer 30 minutes et mélanger en imprimant un léger mouvement circulaire ou délicatement par retournement. Stable à 2–8°C 30 jours

après reconstitution ou 6 mois (aliquoté) à –20°C.

L2KTS2 : 1 jeu
L2KTS6 : 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 échantillon TSH (L2TSZ)

Pour la dilution à bord des échantillons de concentration élevée. 25 ml d'un concentré (prêt à l'emploi) de matrice sérum/tampon sans TSH. Stockage: 30 jours (après ouverture) à 2–8°C ou 6 mois (aliquoté) à –20°C.

Les étiquettes code-barres sont fournies pour être utilisées avec le diluant. Avant utilisation, placer l'étiquette appropriée sur un tube de 16 × 100 mm de telle façon que le code-barre puisse être lu par le lecteur interne.

L2TSZ : 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

LTGCM : Contrôle TSH 3^{ème} génération (un niveau, contrôle « bas »)

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 :

4 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) de TSH.

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 l'IMMULITE TSH 3^{ème} Génération (voir Méthode de Comparaison), on peut attendre de ce test qu'il ait, pour l'essentiel, le même domaine de valeurs usuelles :

Euthyroïdie : 0,4–4 µUI/ml

Les taux de TSH caractéristiques pour une hyperthyroïdie avérée sont inférieurs à 0,01 µUI/ml. Les valeurs entre 0,01 µUI/ml et 0,4 µUI/ml doivent être évaluées d'une manière plus poussée, car ils peuvent indiquer la limite de l'hyperthyroïdie, peuvent être dues à une maladie grave non-thyroïdienne (NTI) ou encore un traitement médicamenteux intensif.¹

Une étude transversale sur les valeurs normales pédiatriques thyroïdiennes, réalisée avec le test IMMULITE TSH 3^{ème} génération dans une clinique du sud ouest des Etats-Unis, a donné les résultats suivants.

Âge (années)	Médiane (µUI/ml)	Domaine de mesure 95 % central
1,0	2,09	0,40 – 8,6
2,0	1,85	0,36 – 7,6
3,0	1,65	0,33 – 6,7
4,0	1,62	0,33 – 6,3
5,0	1,59	0,34 – 6,1
6,0	1,58	0,34 – 6,0
7,0	1,57	0,35 – 5,8
8,0	1,56	0,35 – 5,7
9,0	1,55	0,35 – 5,6
10,0	1,54	0,36 – 5,5
11,0	1,53	0,36 – 5,5
12,0	1,53	0,36 – 5,4

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

Limites

Le test IMMULITE 2000 3^{ème} génération n'est pas conseillé pour les échantillons néonataux prélevés sur buvard pour le dépistage chez le nouveau-né.

Comme pour toute mesure de la reconnaissance immunitaire d'un peptide, des variantes génétiques extrêmement rares peuvent démontrer des degrés de détection variables.

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* 1998;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 de 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'historique médicale du patient et d'autres résultats.

Performances du test

Consulter les tableaux et graphiques pour obtenir les données *représentatives* des performances du test. Les résultats sont donnés en $\mu\text{UI/ml}$. (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.)

Domaine de mesure : jusqu'à $75 \mu\text{UI/ml}$
(Seconde Préparation Internationale de l'OMS, 2nd IRP 80/558)

Sensibilité analytique : $0,004 \mu\text{UI/ml}$

Effet-crochet : aucun jusqu'à
 $14\ 000 \mu\text{UI/ml}$

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

Test de dilution : les échantillons ont été testés avec différents taux de dilution. (Voir le tableau « Linearité » pour des données représentatives.)

Test de récupération: Les échantillons ont été dosés dans un rapport de 1 à 19 avec trois solutions de TSH (273, 1387 et $3290 \mu\text{UI/ml}$). (Voir le tableau « Recovery » pour des données représentatives.)

Spécificité : L'anticorps est hautement spécifique de la TSH. (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 .

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

Lipémie : La présence de triglycérides jusqu'à une concentration de 5000 mg/dl n'interfère ni sur la précision du dosage, ni sur les résultats.

Autres types d'échantillons: pour estimer l'effet de l'utilisation de différents type d'échantillons, 10 volontaires ont été prélevés sur tubes secs, héparinés, EDTA et sur tubes vacutainer SST Becton Dickinson. Tous les échantillons ont été dosés avec le protocole l'IMMULITE 2000

TSH 3ème Génération. Par régression linéaire :

(Hépariné) = $0,95 (\text{Sérum}) + 0,06 \mu\text{UI/ml}$
 $r = 0,999$

(EDTA) = $0,64 (\text{Sérum}) + 0,02 \mu\text{UI/ml}$
 $r = 0,998$

(SST) = $0,99 (\text{tubes ordinaires}) - 0,11 \mu\text{UI/ml}$
 $r = 0,991$

Moyennes :
 $1,65 \mu\text{UI/ml}$ (Sérum)
 $1,62 \mu\text{UI/ml}$ (Hépariné)
 $1,07 \mu\text{UI/ml}$ (EDTA)
 $1,52 \mu\text{UI/ml}$ (SST)

Comparaison de méthodes : Le test a été comparé au test IMMULITE TSH 3ème Génération sur 106 échantillons de patients (dont les concentrations allaient d'environ $0,006$ à $60 \mu\text{UI/ml}$. Voir graphique.) Par régression linéaire :

(IML 2000) = $0,94 (\text{IML}) + 0,23 \mu\text{UI/ml}$
 $r = 0,985$

Moyennes :
 $6,4 \mu\text{UI/ml}$ (IMMULITE 2000)
 $6,5 \mu\text{UI/ml}$ (IMMULITE)

Assistance technique

Contactez votre distributeur national.

www.siemens.com/diagnostics

Le Système Qualité de Siemens Healthcare Diagnostics Products Ltd. est certifié ISO 13485:2003.

Italiano

IMMULITE 2000 TSH di Terza Generazione

Uso: Ad uso diagnostico *in vitro* con i Sistemi IMMULITE 2000 — per la misurazione quantitativa della Tirotropina (TSH) nel siero, quale ausilio nella determinazione clinica dello stato tiroideo.

Codice:
L2KTS2 (200 test)
L2KTS6 (600 test)

Codice del Test: **TSH** Colore: **Rosso**

Riassunto e Spiegazione del Test

L'Ormone Stimolatore della Tiroide (Tireotropina, TSH) è un ormone ipofisario che, agendo sulla ghiandola tiroidea, svolge un ruolo di primaria importanza nel mantenimento dei livelli normali di iodotironine, T4 e T3, nel circolo sanguigno. Il TSH è controllato dal feedback negativo determinato dalla T4 e dalla T3 circolanti e dall'ormone ipotalamico TRH (thyrotropin releasing hormone). Il TSH presenta un ritmo circadiano minore.

Nell'ipotiroidismo primario, dove si verifica una diminuzione della produzione di ormoni tiroidei, il livello di TSH è fortemente elevato. Nell'ipotiroidismo secondario o terziario, d'altra parte, dove la produzione dell'ormone tiroideo è bassa, come conseguenza di lesioni ipofisarie o ipotalamiche, il livello di TSH è di norma basso. Nell'ipertiroidismo, il livello di TSH è tipicamente soppresso a livelli al di sotto della normalità. Meno frequentemente, questa condizione può essere il risultato di un'iperstimolazione della tiroide dovuta a lesioni ipotalamiche o ipofisarie, nel qual caso il livello di TSH è di norma più elevato.

La misurazione del TSH circolante è utilizzata quale test preliminare per la diagnosi differenziale di ipotiroidismo e quale ausilio nel monitoraggio dell'adeguatezza della terapia sostitutiva dell'ormone tiroideo. E' necessario ricordare che l'ipertiroidismo e l'ipotiroidismo presentano gradi diversi di gravità. Ciò implica che non tutti i pazienti affetti da queste patologie presentano livelli di TSH molto al di fuori dei livelli rilevati in soggetti eutiroidei. D'altra parte, i livelli di TSH cadono al di fuori del range di riferimento degli eutiroidei nella primissima fase della malattia, quando la patologia è ancora a livello subclinico e i livelli degli ormoni tiroidei rimangono entro i range di riferimento degli eutiroidei.

Alcuni studi hanno rilevato che i pazienti in apparente stato di buona salute con un TSH > 2,0 µIU/mL corrono un rischio maggiore di sviluppare patologie tiroidee nel corso dei seguenti 20 anni. E' stato suggerito che il limite più alto del range di riferimento del siero TSH eutiroideo venga ridotto a 2,5 µIU/mL perchè > 95% dei

volontari normalmente eutiroidei rigorosamente monitorizzati hanno i valori di TSH sierico tra 0,4 e 2,5 µIU/mL.⁷

Principio del Dosaggio

IMMULITE 2000 TSH di Terza Generazione è un dosaggio immunometrico in chemiluminescenza in fase solida a doppio sito.

Cicli d'incubazione: 1 × 60 minuti

Prelievo dei Campioni

Si consiglia l'utilizzo di un'ultracentrifuga per schiarire i campioni lipemici.

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

I campioni di plasma EDTA non devono essere utilizzati.

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 TSH di Terza Generazione 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: 75 µL di siero

Conservazione: 5 giorni a 2–8°C o 1 mese a –20°C.¹

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 del 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.⁸⁻¹⁰

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

H412	Nocivo per gli organismi acquatici con effetti di lunga durata.
P273, P501	Non disperdere nell'ambiente. Smaltire il prodotto e il contenitore in conformità con tutte le disposizioni locali, regionali e nazionali. Contiene: 2-metil-2H-isotiazol-3-one; Calibratori TSH

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

Seguire le precauzioni generali e manipolare tutti i componenti come se fossero potenzialmente infetti. I materiali derivati dal sangue umano sono stati testati con esito negativo per la Sifilide, gli Anticorpi anti-HIV 1 e 2, l'Antigene di Superficie dell'Epatite B e gli Anticorpi Anti-Epatite C.

E' 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.

Sottostrato chemiluminescente: Evitare la contaminazione e l'esposizione alla luce del sole diretta. (Vedere l'inserimento.)

Acqua: Utilizzare 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 TSH (L2TS12)

Con codice a barre. 200 biglie coattate con un anticorpo monoclonale murino anti-TSH. Stabile a 2–8°C fino alla data di scadenza.

L2KTS2: 1 confezione

L2KTS6: 3 confezioni

Porta Reagente TSH (L2TSA2)

Con codice a barre. 23 mL fosfatasi alcalina (intestino di vitello) coniugata ad un anticorpo policlonale di capra anti-TSH in un tampone (con conservanti), dispensata in maniera eguale nella camera A e B. Stabile a 2–8°C fino alla data di scadenza.

L2KTS2: 1 Porta Reagente

L2KTS6: 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 TSH (LTSL, LTSH)

Due flaconi (Basso ed Alto) di TSH liofilo in una matrice di tampone sierico. Ricostituire ogni flacone con **4,0 mL** di acqua distillata o deionizzata. Lasciar riposare per 30 minuti, quindi mescolare agitando delicatamente o capovolgendo il flacone. Stabile a 2–8°C per 30 giorni dopo la ricostituzione o a –20°C per 6 mesi.

L2KTS2: 1 set

L2KTS6: 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.

Componenti del kit forniti separatamente

Diluyente del TSH (L2TSZ)

Per la diluizione interna dei campioni a concentrazione elevata. 25 mL di una matrice/tampone di siero priva di TSH concentrata pronta all'uso.

Conservazione: 30 giorni (dopo l'apertura) a 2–8°C o 6 mesi (in aliquote) a –20°C.

Vengono fornite le etichette da utilizzarsi con il diluyente. Prima dell'utilizzo, collocare una etichetta appropriata su una provetta 16 × 100 mm, cosicché il codice a barre possa essere letto dal lettore interno.

L2TSZ: 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 Diluyente del Campione

L2ZC: 250 Tappini per Provette del Diluyente del Campione

LTGCM: Controllo per il TSH di Terza Generazione (livello unico, controllo basso)

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: 4 settimane

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

Utilizzare controlli o pool di sieri con almeno due livelli (Alto e Basso) di TSH.

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.

Valori Attesi

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

Pazienti Eutiroidei: 0,4–4 µIU/mL

I livelli di TSH nell'ipertiroidismo puro sono tipicamente inferiori a 0,01 µIU/mL. Valori tra 0,01 µIU/mL e 0,4 µIU/mL devono essere ulteriormente monitorati poiché possono indicare un ipertiroidismo borderline o possono essere dovuti a patologie non tiroidee gravi (NTI) o a terapia acuta con farmaci.¹

Uno studio inter-disciplinare su valori tiroidei pediatrici effettuato con il kit TSH di Terza Generazione IMMULITE presso una Clinica nel Sud-Ovest degli Stati Uniti ha prodotto i seguenti risultati

Età (anni)	Mediana (µIU/mL)	Range centrale 95%
1,0	2,09	0,40 – 8,6
2,0	1,85	0,36 – 7,6
3,0	1,65	0,33 – 6,7
4,0	1,62	0,33 – 6,3
5,0	1,59	0,34 – 6,1
6,0	1,58	0,34 – 6,0
7,0	1,57	0,35 – 5,8
8,0	1,56	0,35 – 5,7
9,0	1,55	0,35 – 5,6
10,0	1,54	0,36 – 5,5
11,0	1,53	0,36 – 5,5
12,0	1,53	0,36 – 5,4

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

Limiti

Il dosaggio non è stato concepito per lo screening dei neonati.

Come con qualsiasi misurazione per immuno-rilevazione di un peptide, varianti genetiche estremamente rare possono presentare vari gradi di rilevamento.

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.

Prestazioni del Dosaggio

Vedere le tabelle e le grafiche per i dati *rappresentativi* delle prestazioni della prova. I risultati sono espressi in $\mu\text{IU/mL}$. (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.)

Range di Calibrazione: Fino a $75 \mu\text{IU/mL}$ (WHO 2° IRP 80/558)

Sensibilità analitica: $0,004 \mu\text{IU/mL}$

Effetto Gancio a concentrazioni elevate: Nessuno fino a $14\,000 \mu\text{IU/mL}$

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".)

Linearità: Sono stati dosati campioni in varie forme diluite. (Vedi la Tabella "Linearity" per dati rappresentativi.)

Recupero: Sono stati dosati campioni) 1:19 ai quali sono state aggiunte tre soluzioni di TSH (273, 1387 e

$3290 \mu\text{IU/mL}$. (Vedi la Tabella "Recovery" per dati rappresentativi.)

Specificità: L'anticorpo è altamente specifico per il TSH (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.

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

Lipemia: La presenza di trigliceridi in concentrazioni fino a 5000 mg/dL non ha nessun effetto sui risultati entro il range di precisione del dosaggio.

Tipo di Campione Alternativo: Per determinare l'effetto di campioni alternativi, è stato prelevato del sangue da 10 volontari in provette semplici, eparinizzate, EDTA e Becton Dickinson vacutainer SST. Tutti i campioni sono stati dosati con il dosaggio IMMULITE 2000 TSH di Terza Generazione. Mediante regressione lineare:

(Eparina) = $0,95$ (Siero) + $0,06 \mu\text{IU/mL}$
 $r = 0,999$

(EDTA) = $0,64$ (Siero) + $0,02 \mu\text{IU/mL}$
 $r = 0,998$

(SST) = $0,99$ (tubi semplici) - $0,11 \mu\text{IU/mL}$
 $r = 0,991$

Valore medio:
 $1,65 \mu\text{IU/mL}$ (Siero)
 $1,62 \mu\text{IU/mL}$ (Eparina)
 $1,07 \mu\text{IU/mL}$ (EDTA)
 $1,52 \mu\text{IU/mL}$ (SST)

Comparazione di Metodi: Il dosaggio è stato comparato al TSH di Terza Generazione IMMULITE su 106 campioni di pazienti. (Gamma di concentrazione: da $0,006$ fino a $60 \mu\text{IU/mL}$. Vedere la grafica.) Mediante regressione lineare:

(IML 2000) = $0,94$ (IML) + $0,23 \mu\text{IU/mL}$
 $r = 0,985$

Valore medio:
 $6,4 \mu\text{IU/mL}$ (IMMULITE 2000)
 $6,5 \mu\text{IU/mL}$ (IMMULITE)

Assistenza Tecnica

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

www.siemens.com/diagnostics

Português

TSH 3a Geração

Utilização: Para o doseamento quantitativo da tirotrófina (TSH) em soro, em conjunto com os Analisadores dos Sistemas IMMULITE 2000, para avaliação clínica da função tiroideia.

Números de catálogo:

L2KTS2 (200 testes)

L2KTS6 (600 testes)

Código do teste: **TSH** Cor: **Vermelho**

Sumário e explicação do teste

A hormona estimulante da tiróide ou tirotrófina (thyroid stimulating hormone — TSH) é uma hormona pituitária que, através da sua acção sobre a glândula da tiróide, assume um papel primordial na manutenção de níveis séricos normais das iodotironinas T4 e T3. A TSH é controlada por “feedback negativo” por parte do T4 e do T3 e pela hormona hipotalâmica libertadora da secreção de TSH (TRH — Thyrotropin Releasing Hormone). TSH exhibe um pequeno ritmo circadiano, devendo ser levada em conta a hora da colheita.

No hipotiroidismo primário, situação na qual a produção das hormonas da tiróide se encontra comprometida, o nível de TSH é tipicamente muito elevado. No hipotiroidismo secundário ou terciário, situação em que a produção das hormonas da tiróide é baixa devido à presença de lesões pituitárias ou hipotalâmicas, o nível da TSH é geralmente baixo. No hipertiroidismo o nível de TSH encontra-se geralmente suprimido para níveis sub-normais. Em casos menos frequentes, este quadro clínico pode resultar da hiper-estimulação da tiróide devido à presença de lesões hipotalâmicas ou pituitárias, casos em que os níveis de TSH se encontram normalmente aumentados.

O doseamento da TSH sérica tem sido utilizado como um teste primário no diagnóstico diferencial do hipotiroidismo e como ajuda na monitorização da terapêutica de substituição das hormonas da tiróide. Ter em atenção que o

hipertiroidismo e o hipotiroidismo são situações graduais. Isto implica que nem todos os doentes nestas categorias de doenças tenham os níveis de TSH fora da zona eutiroideia normal. Por outro lado, os níveis de TSH saem da zona de referência eutiroideia em fases muito precoces do desenvolvimento da doença tiroideia, enquanto que a doença ainda se apresenta subclínica e os níveis das hormonas tiroideias se encontram em valores eutiroideios normais.

Estudos de investigação têm mostrado que indivíduos aparentemente saudáveis com TSH > 2,0 µIU/mL têm um risco acrescido de desenvolver doenças da tiróide nos próximos 20 anos. Isto sugere que o limite superior para o TSH no soro para eutiroideos sera reduzida para 2,5 µIU/mL porque mais de 95% dos voluntários testados eutiroideos têm valores séricos de TSH entre 0,4 e 2,5 µIU/mL⁷.

Princípio do procedimento

A TSH 3a Geração IMMULITE 2000 é um ensaio imunométrico em fase sólida quimioluminescente de duas voltas.

Ciclos de incubação: 1 × 60 minutos

Colheita

Recomenda-se o uso de uma ultra centrífuga para clarear 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.

O plasma EDTA não deve ser usado como um tipo de amostra.

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 TSH 3a Geração 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: 75 µL de soro

Estabilidade: 5 dias a 2–8°C, ou 1 mês a –20°C¹.

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 universais⁹⁻¹⁰.

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

H412
P273, P501

Nocivo para os organismos aquáticos com efeitos duradouros.
Evitar a libertação para o ambiente. Eliminar o conteúdo e o recipiente em conformidade com todos os regulamentos locais, regionais e nacionais.
Contém: 2-metil-2H-isotiazol-3-ona;
Ajustes TSH

Reagentes: Manter a 2–8°C. Elimine de acordo com as leis aplicáveis.

Manipule com as devidas precauções todos os materiais capazes de transmitir doenças infecciosas. As matérias primas, obtidas de soro humano, foram testadas, revelando 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 do substrato).

Água: Use água destilada ou deionizada.

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 TSH (L2TS12)

Com código de barras. Contém 200 pérolas revestidas com anticorpo monoclonal de rato anti-TSH. Estável até à data de validade a 2–8°C.

L2KTS2: 1 embalagem

L2KTS6: 3 embalagens

Embalagem de reagentes de TSH (L2TSA2)

Com código de barras. 23 mL de fosfatase alcalina (intestino de bezerro) conjugada com anticorpo anti-TSH policlonal de cabra em tampão (com conservante), divididos de igual modo pelas câmaras A e B. Estável até à data de validade a 2–8°C.

L2KTS2: 1 embalagem

L2KTS6: 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 TSH (LTSL, LTSH)

Contém dois frascos (nível alto e baixo) de TSH humana numa matriz mista de soro e tampão. Reconstituir cada frasco com **4,0 mL** de água. Deixe repousar por 30 minutos, e então misture por inversão ou movimentos *gentis*. Estável a 2–8°C por 30 dias após reconstituição, ou por 6 meses (aliquotado) a –20°C.

L2KTS2: 1 conjunto

L2KTS6: 2 conjuntos

Antes de realizar qualquer ajuste, coloque as etiquetas da alíquota apropriadas (fornecidas com o Dispositivo) 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 TSH (L2TSZ)

Para diluição de amostras no aparelho. 25 mL de concentrado pronto para uso, consistindo de matriz em tampão de soro livre de TSH. Estável, após a abertura, durante 30 dias a 2–8°C, ou por 6 meses (aliquotado) a –20°C.

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.

L2TSZ: 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

LTGCM: Controlo IMMULITE para TSH de 3ª Geração (controlo baixo de 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:

4 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 TSH.

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 TSH 3a Geração IMMULITE (ver comparação de métodos), pode esperar-se que o doseamento tenha valores de referência indênticos.

Eutiroidismo: 0,4–4 µIU/mL

Os níveis de TSH num franco hipertiroidismo são tipicamente menores que 0,01 µIU/mL. Os valores entre 0,01 µIU/mL e 0,4 µIU/mL devem ser avaliados, porque podem indicar uma situação no limiar do hipertiroidismo, ou serem devidos a uma doença grave não tiroideia (NTI) ou uma intoxicação por drogas terapêuticas¹.

Um estudo de valores pediátricos realizado com a TSH de Terceira Geração IMMULITE numa maternidade no sudoeste dos E.U.A., forneceu os seguintes resultados.

Idade (anos)	Mediana ($\mu\text{IU/mL}$)	Valor Mediano 95%
1,0	2,09	0,40 – 8,6
2,0	1,85	0,36 – 7,6
3,0	1,65	0,33 – 6,7
4,0	1,62	0,33 – 6,3
5,0	1,59	0,34 – 6,1
6,0	1,58	0,34 – 6,0
7,0	1,57	0,35 – 5,8
8,0	1,56	0,35 – 5,7
9,0	1,55	0,35 – 5,6
10,0	1,54	0,36 – 5,5
11,0	1,53	0,36 – 5,5
12,0	1,53	0,36 – 5,4

Estes valores devem ser considerados apenas como *directrices*. Cada laboratório deve estabelecer os seus próprios valores.

Limitações

O ensaio não é apropriado para utilização de amostras em “disco impregnado” para despiste de recém-nascidos.

Tal como com qualquer medição para imuno-reconhecimento de um péptido, variantes genéticas extremamente raras podem exibir graus de detecção variáveis.

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 interações 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 dados que possam correlacionar-se.

Características do ensaio

Consulte Tabelas e Gráficos para dados *representativos* do desempenho do doseamento. Os resultados são apresentados em $\mu\text{IU/mL}$. (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.)

Calibração: Até 75 $\mu\text{IU/mL}$ (WHO 2nd IRP 80/558)

Sensibilidade Analítica: 0,004 $\mu\text{IU/mL}$

Efeito Hook de Alta Dose: nenhum até 14 000 $\mu\text{IU/mL}$

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

Linearidade: As amostras foram doseadas sob vários níveis de diluição. (Ver a tabela de “Linearity” para dados representativos.)

Recuperação: Às amostras foram adicionadas na relação de 1 para 19 com três soluções TSH (273, 1387 e 3290 $\mu\text{IU/mL}$) antes do doseamento. (Ver tabela de “Recovery” para dados representativos.)

Especificidade: O doseamento é específico para o TSH. (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.

Hemolise: A Presença de eritrocitos em concentrações até 30 $\mu\text{L/mL}$ não tem efeito no resultado, dentro da precisão do ensaio.

Lipemia: A presença de trigliceridos em concentrações até 5000 mg/dL não tem efeito nos resultados, dentro da precisão do ensaio.

Tipo de amostra alternativa: Para determinar o efeito de amostras alternativas, foi colhido sangue de 10 voluntários em tubos secos, com EDTA, heparinizados e tubos de vacum SST da Becton Dickinson. Todas as amostras foram testadas através do procedimento IMMULITE 2000 TSH 3a Geração. Regressão linear:

(Heparina) = 0,95 (Soro) + 0,06 µIU/mL
r = 0,999

(EDTA) = 0,64 (Soro) + 0,02 µIU/mL
r = 0,998

(SST) = 0,99 (tubos simples) – 0,11 µIU/mL
r = 0,991

Médias:

1,65 µIU/mL (Soro)
1,62 µIU/mL (Heparina)
1,07 µIU/mL (EDTA)
1,52 µIU/mL (SST)

Comparação de métodos: O doseamento foi comparado com o TSH 3a Geração IMMULITE em 106 amostras de doentes. (Zona de trabalho: aproximadamente 0,006 a 60 µIU/mL. Ver gráfico.) Regressão linear:

(IML 2000) = 0,94 (IML) + 0,23 µIU/mL
r = 0,985

Médias:

6,4 µIU/mL (IMMULITE 2000)
6,5 µIU/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 13485:2003.

IMMULITE is a trademark of Siemens Healthcare Diagnostics.

© 2015 Siemens Healthcare Diagnostics. All rights reserved.

Made in: UK



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



2015-06-17

PIL2KTS –19

Changes in this Edition:

cc#EU22565: 1) Removed references to discontinued products. 2) Under Warnings and Precautions, added biohazard symbol and potential biohazard statement, caution statement, required GHS pictograms/signal words/hazard and precautionary codes and statements, offending chemicals and sources. 3) Under References, added citations from the potential biohazard statement. 4) Changed "Origin: UK" to "Made in: UK". 5) Updated the manufacturer address to include Glyn Rhonwy. 6) In Understanding the Symbols, revised the symbol for catalog number, added a GHS pictogram for health hazard, and updated existing symbols with GHS pictograms and terminology for exclamation mark, corrosion, skull and crossbones, and environment.

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*

**Symbol Definition**

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



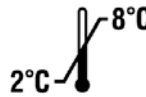
En: CE Mark with identification number of notified body
De: CE-Kennzeichen mit Identifikationsnummer der benannten Stelle
Es: Marca CE con número de identificación del organismo notificado
Fr: Marque CE avec numéro d'identification du corps notifié
It: Marchio CE con numero identificativo dell'ente notificato
Pt: Marca CE, com número de identificação do organismo notificado



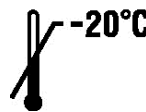
En: Consult instructions for use
De: Bedienungshinweise beachten
Es: Consulte las instrucciones de uso
Fr: Consulter le mode d'emploi
It: Consultare le istruzioni per l'uso
Pt: Consulte as instruções de utilização

**Symbol Definition**

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)



En: Upper limit of temperature (≤ -20°C)
De: Obere Temperaturgrenze (≤ -20°C)
Es: Límite superior de temperatura (≤ -20°C)
Fr: Limite supérieure de température (≤ -20°C)
It: Limite superiore di temperatura (≤ -20°C)
Pt: Limite máximo de temperatura (≤ -20°C)



En: Lower limit of temperature (≥ 2°C)
De: Mindesttemperatur (≥ 2°C)
Es: Límite inferior de temperatura (≥ 2°C)
Fr: Limite inférieure de température (≥ 2°C)
It: Limite inferiore di temperatura (≥ 2°C)
Pt: Limite mínimo de temperatura (≥ 2°C)



En: Do not freeze (> 0°C)
De: Nicht einfrieren (> 0°C)
Es: No congelar (> 0°C)
Fr: Ne pas congeler (> 0°C)
It: Non congelare (> 0°C)
Pt: Não congelar (> 0°C)



En: Do not reuse
De: Nicht zur Wiederverwendung
Es: No reutilizar
Fr: Ne pas réutiliser
It: Non riutilizzare
Pt: Não reutilizar

**Symbol Definition**

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



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

**Symbol Definition**

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



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

BEAD PACK

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

TEST UNIT

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

REAG WEDGE

En: Reagent Wedge
De: Reagenzbehälter

REAG WEDGE A

Es: Vial de reactivo
Fr: Cartouche à réactif

REAG WEDGE B

It: Porta Reagente
Pt: Embalagem de Reagente

REAG WEDGE D**ADJUSTOR**

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

ADJUSTOR L

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

ADJUSTOR H

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

PRE B

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