



REF			SYSTEM
07027028190*	07027028500	300	cobas e 402
07027028214*			cobas e 801

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

Română

Informații despre sistem

Denumire scurtă	ACN (număr de cod aplicație)
CA 19-9	10019

Rețineți

Valoarea măsurată a CA 19-9 din proba de la pacient poate varia în funcție de metoda de testare utilizată. De aceea, rezultatul de laborator trebuie să conțină întotdeauna o informare privind metoda de testare CA 19-9 utilizată. Valorile CA 19-9 măsurate în probele de la pacienți rezultate din proceduri de testare diferite nu pot fi comparate direct între ele și ar putea reprezenta cauza interpretărilor medicale eronate. Dacă procedura de testare a CA 19-9 suferă modificări în cursul monitorizării terapiei, atunci valorile CA 19-9 obținute în timpul tranziției la noua metodă trebuie confirmate prin măsurarea în paralel cu ambele metode.

Scopul utilizării

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

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

Prezentare generală

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

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

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

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

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

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

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

Metoda de măsurare

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

- Prima incubare: 6 μl din probă, un anticorp monoclonal, biotinitat, specific CA 19-9 și un anticorp monoclonal specific CA 19-9-marcat cu un complex de ruteniu^{a)} formează un complex de tip „sandwich”.
- a 2-a incubare: După adăugarea microparticulelor învelite în streptavidină, complexul se leagă de faza solidă prin interacțiunea biotinei cu streptavidina.
- Amestecul de reacție este aspirat în celula de măsurare unde microparticulele sunt captate magnetic pe suprafața electrodului. Substanțele nelegate sunt apoi îndepărtate cu ProCell II M. Aplicarea unei tensiuni electrice induce apoi emisia chemiluminiscentă care este măsurată cu un fotomultiplicator.
- Rezultatele sunt determinate printr-o curbă de calibrare specifică instrumentului, generată prin calibrarea în 2 puncte și o curbă etalon furnizată prin **cobas link**.

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

Reactivi – soluții de lucru

cobas e pack este etichetat ca CA19-9.

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

Precauții și avertismente

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

Deșeurile infecțioase sau microbiene:

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

Pericole pentru mediul înconjurător:

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

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

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



Avertisment

H317 Poate provoca o reacție alergică a pielii.

Prevenție:

P261 Nu inhalați ceața sau vaporii.

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

P280 Purtați mănuși de protecție.

Răspuns:

Elecsys CA 19-9

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

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

Eliminare:

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

Etichetele privind siguranța aplicate produsului respectă îndrumările GHS UE.

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

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

Manevrarea reactivilor

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

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

Depozitare și stabilitate

A se depozita la 2-8 °C.

Nu congelați.

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

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

Recoltarea și pregătirea specimenelor

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

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

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

Nu folosiți plasmă citrat de sodiu.

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

Stabil timp de 14 zile la 2-8 °C, 5 zile la 20-25 °C, 3 luni la -20 °C (± 5 °C). Congelați o singură dată.

Tipurile de probe menționate au fost testate cu o selecție de eprubete de recoltare care erau disponibile pe piață la momentul testării, adică nu au fost testate toate eprubetele disponibile, ale tuturor producătorilor.

Sistemele de recoltare a probelor de la diferiți producători pot conține materiale variate care în unele cazuri pot influența rezultatele testelor. Atunci când procesați probele în eprubete primare (sisteme de recoltare a probelor), urmați instrucțiunile producătorului de eprubete.

Centrifugați probele care conțin sedimente înainte de efectuarea testului.

Nu folosiți probe inactivate la căldură.

Nu folosiți probe și controale stabilizate cu azidă.

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

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

Materialele furnizate

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

Materialele necesare (nefurnizate)

- [REF] 11776215122, CA 19-9 CalSet, pentru 4 x 1.0 ml
- [REF] 11776452122, PreciControl Tumor Marker, pentru 4 x 3.0 ml
- [REF] 07299001190, Diluent Universal, diluant pentru probă 36 ml
- Echipament general de laborator
- Analizorul **cobas e**

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

- [REF] 06908799190, ProCell II M, soluție de sistem 2 x 2 l

- [REF] 04880293190, CleanCell M, 2 x 2 l soluție de spălare a celulei de măsurare

- [REF] 07485409001, Reservoir Cup, 8 cupe pentru furnizarea soluțiilor ProCell II M și CleanCell M

- [REF] 06908853190, PreClean II M, soluție de spălare 2 x 2 l

- [REF] 05694302001, Tavă pentru Assay Tip/Assay Cup, 6 magazii x 6 organizatoare x 105 vârfuri de analiză și 105 cupe de analiză, 3 saci pentru eliminare deșeuri

- [REF] 07485425001, Liquid Flow Cleaning Cup, 2 cupe adaptor pentru furnizarea soluției ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean pentru Liquid Flow Cleaning Detection Unit

- [REF] 07485433001, PreWash Liquid Flow Cleaning Cup, 1 cupă adaptor pentru furnizarea soluțiilor ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean pentru Liquid Flow Cleaning PreWash Unit

- [REF] 11298500316, ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, 5 x 100 ml soluție de spălare a sistemului

Testarea

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

Resuspensia microparticulelor are loc automat înainte de utilizare.

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

Calibrarea

Trasabilitatea: Această metodă a fost standardizată conform metodei Enzymun-Test CA 19-9.

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

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

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

Repetarea calibrării este recomandată după cum urmează:

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

Controlul calității

Pentru controlul calității folosiți PreciControl Tumor Marker.

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

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

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

Dacă este necesar, repetați determinările pentru probele respective.

Respectați reglementările guvernamentale aplicabile și îndrumările locale pentru controlul calității.

Calcul

Analizorul calculează automat concentrația de analizat a fiecărei probe (fie în U/ml sau kU/l).

Limitări – interferență

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

Substanțe endogene

Compus	Concentrație testată
Bilirubină	≤ 1130 μmol/l sau ≤ 66 mg/dl
Hemoglobină	≤ 0.621 mmol/l sau ≤ 1000 mg/dl
Intralipid	≤ 1500 mg/dl
Biotină	≤ 409 nmol/l sau ≤ 100 ng/ml
Factori reumatoizi	≤ 1200 UI/ml

Criteriu: Recuperare în intervalul ± 4.5 U/ml din valoarea inițială pentru probele ≤ 30 U/ml și ± 15% din valoarea inițială pentru probele > 30 U/ml.

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

Nu există efect „hook” la doze mari pentru concentrații ale CA 19-9 de până la 500000 U/ml.

Substanțe farmaceutice

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

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

Medicamente speciale pentru cancer

Medicament	Concentrație testată mg/l
Doxorubicină	75
Ciclofosamidă	1000
Cisplatin	225
5-Fluorouracil	500
Metotrexat	1000
Tamoxifen	50
Mitomycină	25
Carboplatin	1000
Etopozidă	400
Flutamidă	1000
Taxol	5.5

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

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

Limite și intervale

Intervalul de măsurare

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

Limitele inferioare de măsurare

Limita de blanc, Limita de detecție și Limita de cuantificare

Limita de blanc = 1.5 U/ml

Limita de detecție = 2 U/ml

Limita de cuantificare = 9 U/ml

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

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

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

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

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

Limita de blanc = 0.876 U/ml

Limita de detecție = 1.89 U/ml

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

Diluție

Probele cu concentrații ale CA 19-9 care depășesc intervalul de măsurare pot fi diluate cu Diluent Universal. Diluția recomandată este 1:10 (fie automat de către analizor, fie manual). Concentrația probei diluate trebuie să fie > 50 U/ml.

După diluția manuală, înmulțiți rezultatul cu factorul de diluție.

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

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

Valori așteptate

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

27 U/ml (percentila 95)

34 U/ml (percentila 97.5)

39 U/ml (percentila 99)

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

Datele specifice de performanță

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

Precizie

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

Analizoarele cobas e 402 și cobas e 801					
Probă	Medie U/ml	Repetabilitate		Precizie intermediară	
		SD U/ml	CV %	SD U/ml	CV %
Ser uman 1	4.00	0.106	2.7	0.119	3.0
Ser uman 2	8.69	0.143	1.6	0.150	1.7
Ser uman 3	21.0	0.235	1.1	0.287	1.4
Ser uman 4	34.1	0.405	1.2	0.435	1.3
Ser uman 5	498	5.90	1.2	7.15	1.4
Ser uman 6	910	11.6	1.3	15.7	1.7
PreciControl TM ^{b)} 1	22.2	0.278	1.3	0.361	1.6
PreciControl TM2	89.9	0.999	1.1	1.15	1.3

b) TM = marker tumoral

Compararea metodelor

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

Numărul de probe serice măsurate: 198

Elecsys CA 19-9

Passing/Bablok¹⁸

Regresie liniară

$$y = 0.968x - 0.359$$

$$y = 0.960x + 0.213$$

$$\tau = 0.988$$

$$r = 0.999$$

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

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

Numărul de probe serice măsurate: 117

Passing/Bablok¹⁸

Regresie liniară

$$y = 0.971x - 0.221$$

$$y = 0.975x - 0.760$$

$$\tau = 0.988$$

$$r = 1.00$$

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

Specificitatea analitică

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

Referințe

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

- Hsu CC, Goyal A, Iuga A, et al. Elevated CA19-9 Is Associated With Increased Mortality In A Prospective Cohort Of Hepatocellular Carcinoma Patients. Clin Transl Gastroenterol 2015; 6: e74.
- Stikma J, Grootendorst DC, van den Linden PW. CA19-9 As a Marker in Addition to CEA to Monitor Colorectal Cancer. Clin Colorectal Cancer 2014;13(4): 239-244.
- Suresh MR. Immunoassays for cancer-associated carbohydrate antigens. Semin Cancer Biol 1991 Dec;2(6):367-377.
- Bablok W, Passing H, Bender R, et al. A general regression procedure for method transformation. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry, Part III. J Clin Chem Clin Biochem 1988 Nov;26(11):783-790.

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

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



FUJIREBIO
Diagnostics, Inc.

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

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

Rezumatul caracteristicilor de siguranță și performanță poate fi consultat aici:

<https://ec.europa.eu/tools/eudamed>

Simboluri

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

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

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

© 2022, Roche Diagnostics

0123



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

+800 5505 6606



REF			SYSTEM
09005706190	09005706500	300	cobas e 402 cobas e 801

Română**Informații despre sistem**

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

Rețineți

Valoarea măsurată a CA 72-4 din proba de la pacient poate varia în funcție de metoda de testare utilizată. De aceea, rezultatul de laborator trebuie să conțină întotdeauna o informare privind metoda de testare CA 72-4 utilizată. Valorile CA 72-4 măsurate în probele de la pacienți rezultate din proceduri de testare diferite nu pot fi comparate direct între ele și ar putea reprezenta cauza interpretărilor medicale eronate. Dacă procedura de testare a CA 72-4 suferă modificări în cursul monitorizării terapeuției, atunci valorile CA 72-4 obținute în timpul tranziției la noua metodă trebuie confirmate prin măsurarea în paralel cu ambele metode.

Scopul utilizării

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

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

Prezentare generală

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

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

Cancer gastric și ovarian:

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

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

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

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

Procedura de măsurare

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

- Prima incubare: 18 μl de probă, un anticorp monoclonal biotinitat specific CA 72-4 (CC49) și un anticorp monoclonal specific CA 72-4 (B72.3) marcat cu un complex de ruteniu^{a)} reacționează și formează un complex de tip sandwich.
- a 2-a incubare: După adăugarea microparticulelor învelite în streptavidină, complexul se leagă de faza solidă prin interacțiunea biotinei cu streptavidina.

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

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

Reactivi – soluții de lucru

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

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

Precauții și avertismente

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

Deșeuri infecțioase sau microbiene:

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

Pericole pentru mediul înconjurător:

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

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

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

**Avertisment**

H317 Poate provoca o reacție alergică a pielii.

Prevenire:

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

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

P280 Purtați mănuși de protecție.

Răspuns:

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

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

Eliminare:

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

Etichetele privind siguranța aplicate produsului respectă îndrumările GHS UE.

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

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

Manevrarea reactivilor

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

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

Depozitare și stabilitate

A se depozita la 2-8 °C.

Nu congelați.

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

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

Recoltarea și pregătirea specimenelor

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

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

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

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

Stabil timp de 30 zile la 2-8 °C, 24 ore la 20-25 °C, 90 zile la -20 °C (± 5 °C). Congelați o singură dată.

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

Centrifugați probele care conțin sedimente înainte de efectuarea testului.

Nu folosiți probe inactivate la căldură.

Nu folosiți probe și controale stabilizate cu azidă.

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

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

Materialele furnizate

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

Materialele necesare (nefurnizate)

- REF 09175130190, CA 72-4 CalSet, pentru 4 x 1.0 ml
- REF 11776452122, PreciControl Tumor Marker, pentru 4 x 3.0 ml
- REF 07299001190, Diluent Universal, solvent pentru probă 45.2 ml
- Echipament general de laborator
- Analizorul **cobas e**

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

- REF 06908799190, ProCell II M, soluție de sistem 2 x 2 l
- REF 04880293190, CleanCell M, 2 x 2 l soluție de spălare a celulei de măsurare
- REF 07485409001, Reservoir Cup, 8 cupe pentru furnizarea soluțiilor ProCell II M și CleanCell M
- REF 06908853190, PreClean II M, soluție de spălare 2 x 2 l

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

Testarea

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

Resuspensia microparticulelor are loc automat înainte de utilizare.

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

Calibrarea

Trasabilitatea: Această metodă a fost standardizată conform metodei Enzymun-Test CA 72-4.

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

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

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

Repetarea calibrării este recomandată după cum urmează:

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

Controlul calității

Pentru controlul calității folosiți PreciControl Tumor Marker.

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

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

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

Dacă este necesar, repetați determinările pentru probele respective.

Respectați reglementările guvernamentale aplicabile și îndrumările locale pentru controlul calității.

Calcul

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

Limitări – interferență

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

Substanțe endogene

Compus	Concentrație testată
Bilirubină	≤ 1130 μmol/l sau ≤ 66 mg/dl
Hemoglobină	≤ 0.621 mmol/l sau ≤ 1000 mg/dl
Intralipid	≤ 1500 mg/dl
Biotină	≤ 4912 nmol/l sau ≤ 1200 ng/ml

Compus	Concentrație testată
Factori reumatoizi	≤ 1200 UI/ml

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

Nu există efect „hook” la doze mari pentru concentrații ale CA 72-4 de până la 15000 U/ml.

Substanțe farmaceutice

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

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

Medicamente speciale pentru cancer

Medicament	Concentrație testată $\mu\text{g/ml}$
Carboplatin	1000
Cisplatin	225
Ciclofosamidă	1000
Doxorubicină	75
Etopozidă	400
5-Fluorouracil	500
Metotrexat	1000
Mitomycină	25
Taxol	5.5
Tamoxifen	50

Interferențele medicamentoase au fost testate în conformitate cu recomandările cuprinse în ghidurile EP07 și EP37 ale CLSI și alte lucrări publicate. Nu au fost caracterizate efectele concentrațiilor care depășesc aceste recomandări.

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

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

Limite și intervale

Intervalul de măsurare

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

Limitele inferioare de măsurare

Limita de blank, Limita de detecție și Limita de cuantificare

Limita de blank = 0.5 U/ml

Limita de detecție = 1.0 U/ml

Limita de cuantificare = 1.5 U/ml

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

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

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

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

Diluție

Probele cu concentrații ale CA 72-4 deasupra intervalului de măsurare pot fi diluate cu Diluent Universal. Diluția recomandată este 1:2 (automat de către analizoare sau manual). Concentrația probei diluate trebuie să fie > 110 U/ml.

După diluția manuală, înmulțiți rezultatul cu factorul de diluție.

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

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

Valori așteptate

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

6.9 U/ml (percentila 95 %)

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

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

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

Datele specifice de performanță

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

Precizie

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

Analizoarele cobas e 402 și cobas e 801					
Probă	Medie mUI/ml	Repetabilitate		Precizie intermediară	
		SD mUI/ml	CV %	SD mUI/ml	CV %
Ser uman 1	3.79	0.051	1.3	0.112	3.0
Ser uman 2	5.31	0.082	1.5	0.136	2.6
Ser uman 3	5.89	0.115	2.0	0.155	2.6
Ser uman 4	124	1.20	1.0	2.26	1.8
Ser uman 5	203	2.75	1.4	3.88	1.9
PreciControl TM ^b 1	4.91	0.078	1.6	0.113	2.3
PreciControl TM2	54.3	0.555	1.0	1.10	2.0

b) TM = marker tumoral

Compararea metodelor

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

Numărul de probe serice măsurate: 141

Passing/Bablok¹³

$$y = 0.945x + 0.0564$$

$$\tau = 0.963$$

Regresie liniară

$$y = 0.936x + 0.223$$

$$r = 0.996$$

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

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

Numărul de probe serice măsurate: 143

Passing/Bablok¹³

$$y = 1.067x + 0.0262$$

$$\tau = 0.972$$

Regresie liniară

$$y = 1.047x + 0.220$$

$$r = 0.999$$

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

Specificitatea analitică

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

Referințe

- Muraro R, Kuroki M, Wunderlich D, et al. Generation and characterization of B72.3 2nd generation monoclonal antibodies reactive with the tumor-associated glycoprotein 72 antigen. *Cancer Res* 1988;48(16):4588-4596.
- Scott MA, Akhurst T, Lee F-T, et al. Phase I safety and biodistribution study of 124I-PEG-AVP0458 diabody in patients with TAG-72 positive ovarian and prostate cancer. In: *Proceedings of the 106th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research*; 2015 Apr 18-22; Philadelphia, PA. Philadelphia (PA): AACR; *Cancer Res* 2015;75(15):Abstract nr CT238.
- Guadagni F, Roselli M, Cosimelli M, et al. CA 72-4 Serum Marker - A New Tool in the Management of Carcinoma Patients. *Cancer Invest* 1995;13(2):227-238.
- Filella X, Fuster J, Molina R, et al. TAG-72, CA 19-9 and CEA as tumor markers in gastric cancer. *Acta Oncologica* 1994;33(7):747-751.
- Filella X, Molina R, Jo J, et al. Tumor associated glycoprotein 72 (TAG 72) levels in patients with non-malignant and malignant disease. *Bull Cancer* 1992;79:271-277.
- Heptner G, Domschke S, Domschke W. Comparison of CA 72-4 with CA 19-9 and Carcinoembryonic Antigen in the Serodiagnosis of Gastrointestinal Malignancies. *Scand J Gastroenterol* 1989;24:745-750.
- Yang A-P, Liu J, Lei H-Y, et al. CA 72-4 combined with CEA, CA-125 and CA 19-9 improves the sensitivity for the early diagnosis of gastric cancer. *Clin Chim Acta* 2014;437:183-86.
- Reiter W, Stieber P, Reuter C, et al. Prognostic Value of Preoperative Serum Levels of CEA, CA 19-9 and 72-4 in Gastric Carcinoma. *Anticancer Res* 1997;17:2903-2907.
- Hasholzner U, Baumgartner L, Stieber P, et al. Clinical significance of the tumor markers CA 125 II and CA 72-4 in ovarian carcinoma. *Int J Cancer (Pred Oncol)* 1996;69(4):329-334.
- Johnson VG, Schlom J, Paterson AJ, et al. Analysis of a human tumor-associated glycoprotein (TAG-72) identified by monoclonal antibody B72.3. *Cancer Res* 1986;46:850-857.
- Colcher D, Horan Hand P, Nuti M, et al. A Spectrum of monoclonal antibodies reactive with human mammary tumor cells. *Proc Natl Acad Sci* 1981;78(5):3199-3208.
- Hahn GJ, Meeker WQ. *Statistical Intervals: A Guide for Practitioners*. John Wiley & Sons, Inc. New York 1991.
- Bablok W, Passing H, Bender R, et al. A general regression procedure for method transformation. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry, Part III. *J Clin Chem Clin Biochem* 1988 Nov;26(11):783-790.

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

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



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

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

Rezumatul caracteristicilor de siguranță și performanță poate fi consultat aici:

<https://ec.europa.eu/tools/eudamed>

Simboluri

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

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

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



© 2020, Roche Diagnostics



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

+800 5505 6606



REF			SYSTEM
07026986190*	07026986500	300	cobas e 402
07026986214*			cobas e 801

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

Română

Informații despre sistem

Denumire scurtă	ACN (număr de cod aplicație)
CA125 2	10018

Rețineți

Valoarea măsurată a CA 125 din proba de la pacient poate varia în funcție de metoda de testare utilizată. De aceea, rezultatul de laborator trebuie să conțină întotdeauna o informare privind metoda de testare CA 125 utilizată. Valorile CA 125 măsurate în probele de la pacienți rezultate din proceduri de testare diferite nu pot fi comparate direct între ele și ar putea reprezenta cauza interpretărilor medicale eronate. Dacă procedura de testare a CA 125 suferă modificări în cursul monitorizării terapiei, atunci valorile CA 125 obținute în timpul tranziției la noua metodă trebuie confirmate prin măsurarea în paralel cu ambele metode.

Scopul utilizării

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

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

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

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

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

Prezentare generală

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

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

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

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

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

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

Procedura de măsurare

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

- prima incubare: 12 μl din probă, un anticorp monoclonal, biotinitat, specific CA 125 și un anticorp monoclonal specific CA 125 marcat cu un complex de ruteniu⁹ formează un complex de tip „sandwich”.
- a 2-a incubare: După adăugarea microparticulelor învelite în streptavidină, complexul se leagă de faza solidă prin interacțiunea biotinei cu streptavidina.
- Amestecul de reacție este aspirat în celula de măsurare unde microparticulele sunt captate magnetic pe suprafața electrodului. Substanțele nelegate sunt apoi îndepărtate cu ProCell II M. Aplicarea unei tensiuni electrice induce apoi emisia chemiluminescență care este măsurată cu un fotomultiplicator.
- Rezultatele sunt determinate printr-o curbă de calibrare specifică instrumentului, generată prin calibrarea în 2 puncte și o curbă etalon furnizată prin **cobas link**.

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

Reactivi - soluții de lucru

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

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

Microparticule învelite în streptavidină 0.72 mg/ml; conservant.

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

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

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

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

Precauții și avertismente

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

Deșuri infecțioase sau microbiene:

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

Pericole pentru mediul înconjurător:

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

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

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



Avertisment

H317

Poate provoca o reacție alergică a pielii.

Prevenție:

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

Răspuns:

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

Eliminare:

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

Etichetele privind siguranța aplicate produsului respectă îndrumările GHS UE.

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

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

Manevrarea reactivilor

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

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

Depozitare și stabilitate

A se depozita la 2-8 °C.

Nu congelați.

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

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

Recoltarea și pregătirea specimenelor

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

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

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

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

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

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

Tipurile de probe menționate au fost testate cu o selecție de eprubete de recoltare care erau disponibile pe piață la momentul testării, adică nu au fost testate toate eprubetele disponibile, ale tuturor producătorilor.

Sistemele de recoltare a probelor de la diferiți producători pot conține materiale variate care în unele cazuri pot influența rezultatele testelor. Atunci când procesați probele în eprubete primare (sisteme de recoltare a probelor), urmați instrucțiunile producătorului de eprubete.

Centrifugați probele care conțin sedimente înainte de efectuarea testului.

Nu folosiți probe inactivate la căldură.

Nu folosiți probe și controale stabilizate cu azidă.

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

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

Materialele furnizate

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

Materialele necesare (nefurnizate)

- REF 07030207190, CA 125 II CalSet II, pentru 4 x 1.0 ml
- REF 11776452122, PreciControl Tumor Marker, pentru 4 x 3.0 ml
- REF 07299001190, Diluent Universal, diluant pentru probă 36 ml

Echipment general de laborator

Analizorul **cobas e**

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

- REF 07027478190, Elecsys HE4, 100 teste
 - REF 05950945190, HE4 CalSet, pentru 4 x 1 ml
 - REF 05950953190, PreciControl HE4, pentru 4 x 1 ml
 - REF 07299010190, Diluent MultiAssay, diluant pentru probă 36 ml
- Materiale suplimentare pentru analizoarele **cobas e** 402 și **cobas e** 801:

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

Testarea

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

Resuspensia microparticulelor are loc automat înainte de utilizare.

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

Calibrarea

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

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

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

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

Repetarea calibrării este recomandată după cum urmează:

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

Controlul calității

Pentru controlul calității folosiți PreciControl Tumor Marker.

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

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

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

Dacă este necesar, repetați determinările pentru probele respective.

Respectați reglementările guvernamentale aplicabile și îndrumările locale pentru controlul calității.

Calcul

Analizorul calculează automat concentrația de analit a fiecărei probe (fie în U/ml, U/l sau kU/l).

Limitări - interferență

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

Substanțe endogene

Compus	Concentrație testată
Bilirubină	≤ 1130 μmol/l sau ≤ 66 mg/dl
Hemoglobină	≤ 2.0 mmol/l sau ≤ 3200 mg/dl
Intralipid	≤ 2000 mg/dl
Biotină	≤ 287 nmol/l sau ≤ 70 ng/ml
Factori reumatoizi	≤ 1200 UI/ml

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

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

Nu există efect „hook” la doze mari pentru concentrații ale CA 125 de până la 50000 U/ml.

Substanțe farmaceutice

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

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

Medicamente speciale pentru cancer

Medicament	Concentrație testată mg/l
Carboplatin	1000
Cisplatin L	225
Ciclofosfamidă	1000
Dexametazonă	20
Doxorubicin	75
Leucovorin	750
Melfalan	15
Metotrexat	1000
Paclitaxel	265
5-FU	500
Avastin	750
Tarceva	150
MabThera	750
Herceptin	600
Tamoxifen	50
Mitomycin	25
Etoposidă	400
Flutamidă	1000

Medicament	Concentrație testată mg/l
Taxol	5.5
Gemcitabină	1500
Docetaxel	112
PEG lip.Doxorubicin	75
Lynparza	80

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

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

Limite și intervale

Intervalul de măsurare

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

Limitele inferioare de măsurare

Limita de blank, Limita de detecție și Limita de cuantificare

Limita de blank = 0.6 U/ml

Limita de detecție = 1.2 U/ml

Limita de cuantificare = 2.0 U/ml

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

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

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

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

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

Limita de blank = 0.505 U/ml

Limita de detecție = 0.567 U/ml

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

Diluție

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

După diluția manuală, înmulțiți rezultatul cu factorul de diluție.

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

Valori așteptate

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

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

Estimarea riscului la pacientele cu formațiune pelvină

Elecsys CA 125 II

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

Datele specifice de performanță

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

Precizie

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

Analizoarele cobas e 402 și cobas e 801					
Probă	Medie U/ml	Repetabilitate		Precizie intermediară	
		SD U/ml	CV %	SD U/ml	CV %
Ser uman 1	1.58	0.0427	2.7	0.0541	3.4
Ser uman 2	2.38	0.0457	1.9	0.0654	2.8
Ser uman 3	34.3	0.384	1.1	0.650	1.9
Ser uman 4	2338	33.9	1.5	56.2	2.4
Ser uman 5	3975	42.8	1.1	112	2.8
PreciControl TM ^{b)} 1	29.1	0.452	1.6	0.619	2.1
PreciControl TM2	90.4	1.29	1.4	1.70	1.9

b) TM = marker tumoral

Compararea metodelor

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

Numărul de probe măsurate: 163

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

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

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

Numărul de probe măsurate: 179

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

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

Specificitatea analitică

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

Referințe

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

- Hattrup CL, Gendler SJ. Structure and function of the cell surface (Tethered) Mucins. *Annu Rev Physiol* 2007;70:431-457.
- Comamala M, Pinar M, Theriault C, et al. Downregulation of cell surface CA125/MUC16 induces epithelial-to-mesenchymal transition and restores EGFR signalling in NIH: OVCAR3 ovarian carcinoma cells. *Br J Cancer* 2011;104(6):989-999.
- Bast RC Jr, Spriggs DR. More than a biomarker: CA125 may contribute to ovarian cancer pathogenesis. *Gynecol Oncol* 2011;121:429-430.
- Davis HM, Zurawski VR Jr, Bast RC Jr, et al. Characterization of the CA 125 antigen associated with human epithelial ovarian carcinomas. *Cancer Research* 1986;46:6143-6148.
- O'Brien TJ, Raymond LM, Bannon GA, et al. New monoclonal antibodies identify the glycoprotein carrying the CA 125 epitope. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165(6):1857-1864.
- Kabawat SE, Bast RC Jr, Bhan AK, et al. Tissue distribution of a coelomic epithelium related antigen recognized by the monoclonal antibody OC 125. *Int J Gyn Path* 1983;2:275-285.
- Bast RC, Klug TL, St. John E, et al. A radioimmunoassay using a monoclonal antibody to monitor the course of epithelial ovarian cancer. *N Engl J Med* 1983;309:883-887.
- Klug TL, Bast RC Jr, Niloff JM, et al. Monoclonal antibody immunoradiometric assay for an antigenic determinant (CA 125) associated with human epithelial ovarian carcinomas. *Cancer Res* 1984;44:1048-1053.
- Moore, RG, Miller MC, Steinhoff MM, et al. Serum HE4 levels are less frequently elevated than CA125 in women with benign gynecologic disorders. *Am J Obstet Gynecol*. 2012;206(4): 351.e1-8.
- Daoud E, Bodor G, Weaver Ch, et al. (Washington University Case Conference) CA-125 Concentrations in Malignant and Nonmalignant Disease. *Clin Chem* 1991;37(11):1968-1974.
- Moore RG, Brown AK, Miller MC, et al. The use of multiple novel tumor biomarkers for the detection of ovarian carcinoma in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol* 2008;108(2):402-408.
- Huhtinen K, Suvitie P, Hiissa J, et al. Serum HE4 concentration differentiates malignant ovarian tumours from ovarian endometriotic cysts. *Br J Cancer* 2009;100(8):1315-1319.
- Moore, RG, Miller MC, Skates SJ, et al. Evaluation of the Diagnostic Accuracy of the Risk of Ovarian Malignancy Algorithm in Women With a Pelvic Mass. *Obstet Gynecol*. 2011;118 (2, Part 1):280-288.
- Bablok W, Passing H, Bender R, et al. A general regression procedure for method transformation. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry, Part III. *J Clin Chem Clin Biochem* 1988 Nov;26(11):783-790.

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

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



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

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

Rezumatul caracteristicilor de siguranță și performanță poate fi consultat aici:
<https://ec.europa.eu/tools/eudamed>

Simboluri

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

CONTENT

Conținutul titlului

SYSTEM

Analizoare/instrumente pe care pot fi folosiți reactivii

07026986500V8.0


Elecsys CA 125 II

cobas®

REAGENT	Reactiv
CALIBRATOR	Calibrator
→	Volum pentru reconstituire
GTIN	Numărul Global al Articolului Comercial

Adăugările, ștergerile sau modificările sunt indicate de o bară de modificare din margine.
© 2022, Roche Diagnostics

CE 0123

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



REF			SYSTEM
09005676190	09005676500	100	cobas e 402 cobas e 801

Română

Informații despre sistem

Denumire scurtă	ACN (număr de cod aplicație)
HCT	10191

Scopul utilizării

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

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

Prezentare generală

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

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

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

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

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

Metoda de măsurare

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

- Prima incubare: 30 μl din probă, un anticorp monoclonal specific hCT biotilnat și un anticorp monoclonal specific hCT marcat cu un complex de ruteniu reacționează și formează un complex de tip „sandwich”.
- a 2-a incubare: După adăugarea microparticulelor învelite în streptavidină, complexul se leagă de faza solidă prin interacțiunea biotinei cu streptavidina.
- Amestecul de reacție este aspirat în celula de măsurare unde microparticulele sunt captate magnetic pe suprafața electrodului. Substanțele nelegate sunt apoi îndepărtate cu ProCell II M. Aplicarea unei tensiuni electrice induce apoi emisia chemiluminescentă care este măsurată cu un fotomultiplicator.

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

Reactivi – soluții de lucru

cobas e pack este etichetat ca HCT.

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

Precauții și avertismente

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

Deșeuri infecțioase sau microbiene:

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

Pericole pentru mediul înconjurător:

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

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

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



Avertisment

H317 Poate provoca o reacție alergică a pielii.

Prevenire:

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

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

P280 Purtați mănuși de protecție.

Răspuns:

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

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

Eliminarea:

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

Etichetele privind siguranța aplicate produsului respectă îndrumările GHS UE.

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

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

Manevrarea reactivilor

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

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

Depozitare și stabilitate

A se depozita la 2-8 °C.

Nu congelați.

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

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

Recoltarea și pregătirea probelor

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

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

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

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

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

Stabil timp de 4 ore la 20-25 °C, 1 zi la 2-8 °C, 24 luni la -20 °C (± 5 °C). Congelați o singură dată.

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

Centrifugați probele care conțin sedimente înainte de efectuarea testului.

Nu folosiți probe inactivate la căldură.

Nu folosiți probe și controale stabilizate cu azidă.

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

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

Materialele furnizate

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

Materialele necesare (nefurnizate)

- [REF] 09005684190, Calcitonin CalSet, pentru 4 x 1.0 ml
- [REF] 05618860190, PreciControl Varia, pentru 4 x 3.0 ml
- [REF] 07299010190, Diluent MultiAssay, diluant pentru probă 45.2 ml
- Echipament general de laborator
- Analizorul **cobas e**

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

- [REF] 06908799190, ProCell II M, soluție de sistem 2 x 2 l
- [REF] 04880293190, CleanCell M, 2 x 2 l soluție de spălare a celei de măsurare
- [REF] 07485409001, Reservoir Cup, 8 cupe pentru furnizarea soluțiilor ProCell II M și CleanCell M
- [REF] 06908853190, PreClean II M, soluție de spălare 2 x 2 l
- [REF] 05694302001, Tavă pentru Assay Tip/Assay Cup, 6 magazine x 6 organizatoare x 105 vârfuri de analiză și 105 cupe de analiză, 3 saci pentru eliminare deșeurii

- [REF] 07485425001, Liquid Flow Cleaning Cup, 2 cupe adaptor pentru furnizarea soluției ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean pentru Liquid Flow Cleaning Detection Unit
- [REF] 07485433001, PreWash Liquid Flow Cleaning Cup, 1 cupă adaptor pentru furnizarea soluțiilor ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean pentru Liquid Flow Cleaning PreWash Unit
- [REF] 11298500316, ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, 5 x 100 ml soluție de spălare a sistemului

Test

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

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

Calibrarea

Trasabilitatea: Această metodă a fost standardizată conform Standardului de Referință IRP 89/620 al OMS.

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

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

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

Repetarea calibrării este recomandată după cum urmează:

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

Controlul calității

Pentru controlul calității folosiți PreciControl Varia.

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

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

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

Dacă este necesar, repetați determinările pentru probele respective.

Respectați reglementările guvernamentale aplicabile și îndrumările locale pentru controlul calității.

Calcul

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

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

Limitări – interferență

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

Substanțe endogene

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

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

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

Nu există efect „hook” la doze mari la concentrații de hCT de până la 1 μg/ml.

Substanțe farmaceutice

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

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

Medicamente speciale pentru tiroidă

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

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

Interferențele medicamentoase au fost testate în conformitate cu recomandările cuprinse în ghidurile EP07 și EP37 ale CLSI și alte lucrări publicate. Nu au fost caracterizate efectele concentrațiilor care depășesc aceste recomandări.

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

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

Limite și intervale

Intervalul de măsurare

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

Limitele inferioare de măsurare

Limita de blank, Limita de detecție și Limita de cuantificare

Limita de blank = 0.3 pg/ml

Limita de detecție = 0.5 pg/ml

Limita de cuantificare = 1 pg/ml

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

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

Limita de detecție se calculează pe baza Limitei de blank și a deviațiilor standard ale probelor cu concentrație joasă. Limita de detecție corespunde

cele mai mici concentrații de analit care poate fi detectată (valoare superioară Limitei de blank cu o probabilitate de 95 %).

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

Diluție

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

După diluția manuală, înmulțiți rezultatul cu factorul de diluție.

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

Valori așteptate

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

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

b) CI = interval de încredere

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

Datele specifice de performanță

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

Precizie

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

Analizoarele cobas e 402 și cobas e 801					
Probă	Medie pg/ml	Repetabilitate		Precizie inter-mediară	
		SD pg/ml	CV %	SD pg/ml	CV %
Ser uman 1	1.14	0.040	3.5	0.054	4.7
Ser uman 2	10.3	0.200	1.9	0.253	2.5
Ser uman 3	64.2	2.30	3.6	2.47	3.8
Ser uman 4	1021	18.5	1.8	25.6	2.5
Ser uman 5	1905	30.8	1.6	101	5.3
PreciControl Varia 1	9.79	0.139	1.4	0.173	1.8
PreciControl Varia 2	88.5	1.16	1.3	1.74	2.0

Compararea metodelor

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

Numărul de probe măsurate: 124

Passing/Bablok¹²
y = 1.02x + 0.430

Regresie liniară
y = 1.01x - 1.23

τ = 0.983

r = 0.999

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

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

Elecsys Calcitonin

Numărul de probe măsurate: 127

Passing/Bablok¹²

Regresie liniară

$y = 1.00x - 0.024$

$y = 0.995x + 2.15$

$T = 0.984$

$r = 1.00$

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

Specificitatea analitică

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

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

Referințe

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

- Bablok W, Passing H, Bender R, et al. A general regression procedure for method transformation. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry, Part III. *J Clin Chem Clin Biochem* 1988 Nov;26(11):783-790.

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

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

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

Rezumatul caracteristicilor de siguranță și performanță poate fi consultat aici:

<https://ec.europa.eu/tools/eudamed>

Simboluri

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

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

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

© 2021, Roche Diagnostics





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

www.roche.com

+800 5505 6606



REF			SYSTEM
07027079190*	07027079500	300	cobas e 402
07027079214*			cobas e 801

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

Română

Informații despre sistem

Denumire scurtă	ACN (număr de cod aplicație)
CEA	10003

Rețineți

Valoarea măsurată a CEA din proba de la pacient poate varia în funcție de metoda de testare utilizată. De aceea, rezultatul de laborator trebuie să conțină întotdeauna o informare privind metoda de testare a CEA utilizată. Valorile CEA măsurate în probele de la pacienți rezultate din proceduri de testare diferite nu pot fi comparate direct între ele și ar putea reprezenta cauza interpretărilor medicale eronate.

Dacă procedura de testare a CEA suferă modificări în cursul monitorizării terapiei, atunci valorile CEA obținute în timpul tranziției la noua metodă trebuie confirmate prin măsurarea în paralel cu ambele metode.

Scopul utilizării

Test imunologic pentru determinarea cantitativă in vitro a antigenului carcinoembrionic în serul și plasma umane. Testul este indicat în continuare pentru determinări seriale ale CEA, ca adjuvant în managementul pacienților cu cancer.

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

Prezentare generală

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

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

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

Principiul testului

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

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

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

Reactivi – soluții de lucru

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

- M Microparticule învelite în streptavidină, 1 flacon, 16.0 ml:
Microparticule învelite în streptavidină 0.72 mg/ml; conservant.
- R1 Anti-CEA-Ab~biotină, 1 flacon, 21.0 ml:
Anticorp monoclonal anti-CEA biotinitat (șoarece/uman) 3.0 mg/l;
soluție tampon fosfat 100 mmol/l, pH 6.0; conservant.
- R2 Anti-CEA-Ab~Ru(bpy)₃²⁺, 1 flacon, 15.8 ml:
Anticorp monoclonal anti-CEA (șoarece) marcat cu complex de ruteniu 4.0 mg/l; soluție tampon fosfat 100 mmol/l, pH 6.5; conservant.

Precauții și avertismente

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

Deșeuri infecțioase sau microbiene:

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

Pericole pentru mediul înconjurător:

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

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

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



Avertisment

- H317 Poate provoca o reacție alergică a pielii.
- H412 Nociv pentru organismele acvatice, cu efecte de lungă durată.

Prevenție:

- P261 Evitați inhalarea prafului/ aburului/ gazului/ norului de vapori/ vaporilor/ substanței pulverizate.
- P273 Evitați eliminarea în mediu.

P280 Purtați mănuși de protecție.

Răspuns:

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

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

Eliminare:

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

Etichetele privind siguranța aplicate produsului respectă îndrumările GHS UE.

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

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

Manevrarea reactivilor

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

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

Depozitare și stabilitate

A se depozita la 2-8 °C.

Nu congelați.

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

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

Recoltarea și pregătirea specimenelor

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

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

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

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

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

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

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

Centrifugați probele care conțin sedimente înainte de efectuarea testului.

Nu folosiți probe inactivate la căldură.

Nu folosiți probe și controale stabilizate cu azidă.

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

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

Materialele furnizate

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

Materialele necesare (nefurnizate)

- [REF] 11731645322, CEA CalSet, 4 x 1.0 ml
- [REF] 11776452122, PreciControl Tumor Marker, pentru 4 x 3.0 ml sau [REF] 11731416190, PreciControl Universal, pentru 4 x 3.0 ml
- [REF] 07299001190, Diluent Universal, diluant pentru probă 36 ml
- Echipament general de laborator

Analizorul **cobas e**

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

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

Test

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

Resuspensia microparticulelor are loc automat înainte de utilizare.

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

Calibrarea

Trasabilitatea: Această metodă a fost standardizată conform Standardului de Referință 1 IRP 73/601 al OMS.

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

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

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

Repetarea calibrării este recomandată după cum urmează:

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

Controlul calității

Pentru controlul calității folosiți PreciControl Tumor Marker sau PreciControl Universal.

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

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

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

Dacă este necesar, repetați determinările pentru probele respective.

Respectați reglementările guvernamentale aplicabile și îndrumările locale pentru controlul calității.

Calcul

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

1 ng/ml CEA corespunde la 16.9 mU/ml.

Limitări – interferență

S-a testat efectul următoarelor substanțe endogene și a următorilor compuși farmaceutici asupra performanței testului. Interferențele au fost

testate până la concentrațiile menționate și nu s-a observat niciun impact asupra rezultatelor.

Substanțe endogene

Compus	Concentrație testată
Bilirubină	≤ 1130 μmol/l sau ≤ 66 mg/dl
Hemoglobină	≤ 0.621 mmol/l sau ≤ 1000 mg/dl
Intralipid	≤ 2000 mg/dl
Biotină	≤ 286 nmol/l sau ≤ 70 ng/ml
Factori reumatoizi	≤ 1200 UI/ml

Principiu: Recuperare ± 1 ng/ml din valoarea inițială ≤ 10 ng/ml și în intervalul ± 10 % din valoarea inițială > 10 ng/ml.

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

Nu există efect „hook” la doze mari la concentrații ale CEA de până la 200000 ng/ml.

Substanțe farmaceutice

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

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

Medicamente speciale pentru cancer

Medicament	Concentrație testată mg/l
Carboplatin	1000
Cisplatin	225
Ciclofosfamidă	1000
Doxorubicină	75
Etopozidă	400
Fluorouracil	500
Flutamida	1000
Metotrexat	1000
Mitomycină	25
Tamoxifen	50
Taxol	5.5

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

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

Limite și intervale

Intervalul de măsurare

0.3-1000 ng/ml (definit prin limita de blanc și maximul curbei etalon). Valorile inferioare limitei de blanc sunt exprimate ca < 0.3 ng/ml. Valorile care depășesc intervalul de măsurare sunt exprimate ca > 1000 ng/ml (sau până la 50000 ng/ml pentru probele diluate de 50 ori).

Limitele inferioare de măsurare

Limita de blanc, Limita de detecție și Limita de cuantificare

Limita de blanc = 0.3 ng/ml

Limita de detecție = 0.6 ng/ml

Limita de cuantificare = 1.8 ng/ml

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

Limita de blanc este valoarea de la percentila a 95-a de la n ≥ 60 determinări pentru probe fără analit din mai multe serii

independente. Limita de blanc corespunde concentrației inferioare celei găsite în probele fără analit cu o probabilitate de 95 %.

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

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

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

Limita de blanc = 0.134 ng/ml

Limita de detecție = 0.269 ng/ml

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

Diluție

Probele cu concentrații ale CEA deasupra intervalului de măsurare pot fi diluate cu Diluent Universal. Diluția recomandată este 1:50 (fie automat de către analizor, fie manual). Concentrația probei diluate trebuie să fie ≥ 20 ng/ml.

După diluția manuală, înmulțiți rezultatul cu factorul de diluție.

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

Valori așteptate

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

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

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

Datele specifice de performanță

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

Precizie

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

Analizoarele cobas e 402 și cobas e 801					
Probă	Medie ng/ml	Repetabilitate		Precizie intermediară	
		SD ng/ml	CV %	SD ng/ml	CV %
Ser uman 1	0.863	0.0209	2.4	0.0227	2.6
Ser uman 2	1.77	0.0486	2.8	0.0581	3.3
Ser uman 3	3.77	0.0659	1.7	0.0823	2.2
Ser uman 4	522	10.8	2.1	12.1	2.3
Ser uman 5	930	20.5	2.2	21.3	2.3
PreciControl TM [®] 1	4.96	0.0797	1.6	0.103	2.1
PreciControl TM2	47.6	0.710	1.5	0.979	2.1
PreciControl U [®] 1	4.63	0.0758	1.6	0.104	2.2
PreciControl U2	47.6	0.744	1.6	0.851	1.8

b) TM = marker tumoral

c) U = Universal

Compararea metodelor

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

Numărul de probe serice măsurate: 141

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

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

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

Numărul de probe măsurate: 139

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

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

Specificitatea analitică

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

Referințe

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

- Bablok W, Passing H, Bender R, et al. A general regression procedure for method transformation. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry, Part III. *J Clin Chem Clin Biochem* 1988 Nov;26(11):783-790.

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

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

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

Rezumatul caracteristicilor de siguranță și performanță poate fi consultat aici:

<https://ec.europa.eu/tools/eudamed>

Simboluri

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

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

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

© 2022, Roche Diagnostics

0123



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

+800 5505 6606



REF			SYSTEM
07682808190	07682808500	300	cobas e 402 cobas e 801

Română

Informații despre sistem

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

Scopul utilizării

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

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

Prezentare generală

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

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

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

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

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

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

Testul Elecsys Cortisol III utilizează un principiu de testare competitiv, folosind un anticorp monoclonal, care este direcționat în mod special către cortizol. Cortizolul endogen care a fost eliberat de proteinele de legare cu danazol intră în competiție cu derivatul de cortizol exogen din test, care a fost marcat cu un complex de ruteniu^{a)} pentru siturile de legare de la nivelul anticorpului biotinitat.

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

Metoda de măsurare

Principiul competiției. Durata totală a testului: 18 minute.

- Prima incubare: Prin incubarea probei (6 µl) cu un anticorp monoclonal biotinitat specific cortizolului, se formează imunocomplexe, a căror cantitate depinde de concentrația de analit din proba furnizată.
- A doua incubare: După adăugarea de microparticule învelite în streptavidină și a unui derivat de cortizol marcat cu un complex de ruteniu, spațiile încă libere ale anticorpilor biotinitați vor fi ocupate, cu formarea unui complex anticorp-hapten. Întregul complex se leagă de faza solidă prin interacțiunea dintre biotină și streptavidină.
- Amestecul de reacție este aspirat în celula de măsurare unde microparticulele sunt captate magnetic pe suprafața electrodului. Substanțele nelegate sunt apoi îndepărtate cu ProCell II M. Aplicarea unei tensiuni electrice induce apoi emisia chemiluminescentă care este măsurată cu un fotomultiplicator.
- Rezultatele sunt determinate printr-o curbă de calibrare specifică instrumentului, generată prin calibrarea în 2 puncte și o curbă etalon furnizată prin **cobas** link.

Reactivi – soluții de lucru

cobas e pack este etichetat ca CORT 3.

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

b) MES = acid 2-morfolino-etan sulfonic

Precauții și avertismente

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

Deșeuri infecțioase sau microbiene:

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

Pericole pentru mediul înconjurător:

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

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

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



Avertisment

H317 Poate provoca o reacție alergică a pielii.

Prevenire:

P261 Nu inhalați ceața sau vaporii.

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

P280 Purtați mănuși de protecție.

Răspuns:

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

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

Eliminarea:

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

Etichetele privind siguranța aplicate produsului respectă îndrumările GHS UE.

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

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

Manevrarea reactivilor

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

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

Depozitare și stabilitate

A se depozita la 2-8 °C.

Nu congelați.

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

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

Recoltarea și pregătirea probelor

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

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

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

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

Centrifugați probele care conțin sedimente înainte de efectuarea testului.

Înainte de măsurare, omogenizați și centrifugați probele congelate.

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

Nu folosiți probe inactivate la căldură.

Nu folosiți probe și controale stabilizate cu azidă.

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

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

Materialele furnizate

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

Materialele necesare (nefurnizate)

- REF 09290940190, CalSet Cortisol III Urine, pentru 4 x 1.0 ml
- REF 06687776190, PreciControl Cortisol Urine, pentru 4 x 1.0 ml
- Echipament general de laborator
- Analizorul **cobas e**

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

- REF 06908799190, ProCell II M, soluție de sistem 2 x 2 l
- REF 04880293190, CleanCell M, 2 x 2 l soluție de spălare a celei de măsurare
- REF 07485409001, Reservoir Cup, 8 cupe pentru furnizarea soluțiilor ProCell II M și CleanCell M

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

Testarea

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

Resuspensia microparticulelor are loc automat înainte de utilizare.

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

Calibrarea

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

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

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

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

Repetarea calibrării este recomandată după cum urmează:

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

Controlul calității

Pentru controlul calității, utilizați PreciControl Cortisol Urine.

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

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

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

Dacă este necesar, repetați determinările pentru probele respective.

Respectați reglementările guvernamentale aplicabile și îndrumările locale pentru controlul calității.

Calcul

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

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

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

Limitări – interferență

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

Substanțe endogene

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

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

Substanțe farmaceutice

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

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

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

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

Medicamente speciale

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

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

Interferențele medicamentoase au fost testate în conformitate cu recomandările cuprinse în ghidurile EP07 și EP37 ale CLSI și alte lucrări publicate. Nu au fost caracterizate efectele concentrațiilor care depășesc aceste recomandări.

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

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

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

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

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

Limite și intervale

Intervalul de măsurare

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

Limitele inferioare de măsurare

Limita de blank, Limita de detecție și Limita de cuantificare

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

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

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

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

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

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

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

Valori așteptate

31.7-282 nmol/24 h (11.5-102 μg/24 h)

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

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

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

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

c) CI = interval de încredere

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

Datele specifice de performanță

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

Precizie

Precizia a fost calculată folosind reactivi Elecsys, urină umană de 24 h și controale într-un protocol (EP05-A3) al CLSI (Institutul pentru standarde clinice și de laborator): 2 procesări pe zi în duplicat timp de 21 zile (n = 84). Au fost obținute următoarele rezultate:

Analizoarele cobas e 402 și cobas e 801					
Probă	Medie nmol/l	Repetabilitate		Precizie intermediară	
		SD nmol/l	CV %	SD nmol/l	CV %
Urină umană 1	10.9	0.341	3.1	0.492	4.5
Urină umană 2	88.7	2.41	2.7	3.34	3.8
Urină umană 3	236	5.46	2.3	6.90	2.9
Urină umană 4	296	5.86	2.0	9.37	3.2
Urină umană 5	453	9.39	2.1	14.5	3.2
PreciControl Urine 1	204	4.04	2.0	5.00	2.5
PreciControl Urine 2	374	8.98	2.4	11.3	3.0

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

Compararea metodelor

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

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

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

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

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

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

Numărul de probe măsurate: 139

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

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

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

Numărul de probe măsurate: 122

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

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

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

Numărul de probe măsurate: 126

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

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

Specificitatea analitică

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

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

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

d) n. d. = nu poate fi detectat

Referințe

- Turpeinen U, Hämäläinen E. Determination of cortisol in serum, saliva and urine. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2013;27(6):795-801.
- Gatti R, Antonelli G, Prearo M, et al. Cortisol assays and diagnostic laboratory procedures in human biological fluids. *Clin Biochem* 2009;42(12):1205-1217.
- Nieman, LK, Biller BMK, Findling JW, et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(5):1526-1540.
- Carroll TB, Aron DC, Findling JW, et al. Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology, 10th edition. 2018;chapter 9:299-342.
- Tsigos C, Chrousos GP. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, neuroendocrine factors and stress. *Journal of Psychosomatic Research* 2002;53:865-871.
- Bablok W, Passing H, Bender R, et al. A general regression procedure for method transformation. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry, Part III. *J Clin Chem Clin Biochem* 1988 Nov;26(11):783-790.
- McCann SJ, Gillingwater S, Keevil BG. Measurement of urinary free cortisol using liquid chromatography-tandem mass spectrometry: comparison with the urine adapted ACS: 180 serum cortisol chemiluminescent immunoassay and development of a new reference range. *Ann Clin Biochem* 2005 Mar;42(Pt 2):112-118.
- Fong BMW, Tam S, Leung KSY. Improved liquid chromatography-tandem mass spectrometry method in clinical utility for the diagnosis of Cushing's syndrome. *Anal Bioanal Chem* 2010 Jan;396(2):783-790.

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

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

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

Simboluri

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

	Conținutul kitului
	Analizoare/instrumente pe care pot fi folosiți reactivii
	Reactiv
	Calibrator
	Volum pentru reconstituire

GTIN

Numărul Global al Articolului Comercial

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

© 2023, Roche Diagnostics

0123



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

www.roche.com

+800 5505 6606



REF			SYSTEM
07027168190*	07027168500	100	cobas e 402
07027168214*			cobas e 801

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

Română

Informații despre sistem

Denumire scurtă	ACN (număr de cod aplicație)
CPEPTID	10081

Scopul utilizării

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

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

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

Prezentare generală

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

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

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

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

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

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

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

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

Metoda de măsurare

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

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

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

Reactivi – soluții de lucru

cobas e pack este etichetat ca CPEPTID.

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

Precauții și avertismente

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

Deșeuri infecțioase sau microbiene:

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

Pericole pentru mediul înconjurător:

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

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

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



Avvertisment

H317 Poate provoca o reacție alergică a pielii.

Prevenire:

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

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

P280 Purtați mănuși de protecție.

Răspuns:

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

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

Eliminarea:

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

Etichetele privind siguranța aplicate produsului respectă îndrumările GHS UE.

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

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

Manevrarea reactivilor

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

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

Depozitare și stabilitate

A se depozita la 2-8 °C.

Nu congelați.

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

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

Recoltarea și pregătirea specimenelor

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

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

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

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

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

Stabilitatea urinei din 24 de ore (după recoltare), a probelor de ser și plasmă: 4 ore la 15-25 °C, 24 ore la 2-8 °C, 30 zile la -20 °C (± 5 °C). Congelați o singură dată.

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

Centrifugați probele care conțin sedimente înainte de efectuarea testului. Nu folosiți probe inactivate la căldură.

Nu folosiți probe și controale stabilizate cu azidă.

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

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

Materialele furnizate

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

Materialele necesare (nefurnizate)

- REF 03184919190, C-Peptide CalSet, pentru 4 x 1.0 ml
- REF 05341787190, PreciControl Multimarker, pentru 6 x 2.0 ml
- REF 07299010190, Diluent MultiAssay, diluant pentru probă 36 ml
- Echipament general de laborator
- Analizorul **cobas e**

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

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

Testarea

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

Resuspensia microparticulelor are loc automat înainte de utilizare.

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

Calibrarea

Trasabilitatea: Această metodă a fost standardizată conform Referinței Internaționale OMS reactiv pentru peptida C din insulină umană pentru teste imunologice, IRR, cod 84/510, stabilită în 1986, a Institutului Național pentru Standarde Biologice și Control (NIBSC).¹⁹

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

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

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

Repetarea calibrării este recomandată după cum urmează:

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

Controlul calității

Pentru controlul calității folosiți PreciControl Multimarker.

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

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

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

Dacă este necesar, repetați determinările pentru probele respective.

Respectați reglementările guvernamentale aplicabile și îndrumările locale pentru controlul calității.

Calcul

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

Factori de conversie:

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

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

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

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

Limitări – interferență

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

Substanțe endogene

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

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

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

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

Substanțe farmaceutice

Testele in vitro au fost efectuate pe 16 produse farmaceutice de uz curent pentru ser și pe 12 produse farmaceutice de uz curent pentru urină. Nu s-a constatat nicio interferență cu testul.

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

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

Limite și intervale

Intervalul de măsurare

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

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

Limitele inferioare de măsurare

Limita de blanc, Limita de detecție și Limita de cuantificare

Ser și plasmă:

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

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

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

Urină:

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

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

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

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

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

Diluție

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

După diluția manuală, înmulțiți rezultatul cu factorul de diluție.

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

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

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

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

După diluția manuală, înmulțiți rezultatul cu factorul de diluție.

Valori așteptate

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

Au fost obținute următoarele rezultate:

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

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

Datele specifice de performanță

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

Precizie

Ser și plasmă:

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

Analizoarele cobas e 402 și cobas e 801					
Probă	Medie nmol/l	Repetabilitate		Precizie inter-mediară	
		SD nmol/l	CV %	SD nmol/l	CV %
Ser uman 1	0.041	0.001	2.9	0.001	3.5
Ser uman 2	0.337	0.003	0.9	0.008	2.3
Ser uman 3	1.34	0.028	2.1	0.044	3.3
Ser uman 4	6.37	0.128	2.0	0.211	3.3
Ser uman 5	12.1	0.343	2.8	0.440	3.6
PC ^{b)} Multimarker 1	0.670	0.009	1.3	0.017	2.6
PC Multimarker 2	3.40	0.062	1.8	0.109	3.2

b) PC = PreciControl

Analizoarele cobas e 402 și cobas e 801					
Probă	Medie ng/ml	Repetabilitate		Precizie inter- mediară	
		SD ng/ml	CV %	SD ng/ml	CV %
Ser uman 1	0.124	0.004	2.9	0.004	3.5
Ser uman 2	1.01	0.009	0.9	0.023	2.3
Ser uman 3	4.01	0.084	2.1	0.133	3.3
Ser uman 4	19.1	0.385	2.0	0.632	3.3
Ser uman 5	36.4	1.03	2.8	1.32	3.6
PC Multimarker 1	2.01	0.027	1.3	0.052	2.6
PC Multimarker 2	10.2	0.186	1.8	0.327	3.2

Urină:

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

Analizoarele cobas e 402 și cobas e 801					
Probă	Medie nmol/l	Repetabilitate		Precizie inter- mediară	
		SD nmol/l	CV %	SD nmol/l	CV %
Urină 1	0.357	0.020	5.5	0.022	6.2
Urină 2	3.37	0.128	3.8	0.160	4.8
Urină 3	12.8	0.231	1.8	0.277	2.2
Urină 4	63.7	0.917	1.4	2.46	3.9
Urină 5	130	2.55	2.0	3.14	2.4

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

Compararea metodelor

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

Numărul de probe serice măsurate: 169

Passing/Bablok²⁰ Regresie liniară
 $y = 1.00x - 0.002$ $y = 1.00x + 0.014$
 $r = 0.994$ $r = 1.00$

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

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

Numărul de probe măsurate: 147

Passing/Bablok²⁰ Regresie liniară
 $y = 0.971x - 0.004$ $y = 0.968x + 0.035$

$r = 0.995$

$r = 1.00$

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

Specificitatea analitică

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

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

c) Preparare OMS 09/296

d) Preparare OMS 66/304

e) n. d. = nu poate fi detectat

f) Preparare OMS 83/515

g) Preparare OMS 83/511

h) cod NIBSC 02/254

i) Cod NIBSC 98/574

j) cod NIBSC 69/194

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

Referințe

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

Elecsys C-Peptide

- 11 Törn C. C-peptide and Autoimmune Markers in Diabetes. Clin Lab 2003;49:1-10.
- 12 Pourmotabbed G, Kitabchi AE. Hypoglycemia. Obst Gynecol Clin North Am 2001;28(2):383-400.
- 13 Batstra MR, Aanstoot H-J, Herbrink P. Prediction and Diagnosis of Type 1 Diabetes Using β -cell Autoantibodies. Clin Lab 2001;47:497-507.
- 14 Meier CH, Ladewig A, Keller U, et al. Clinical Value of the C-Peptide Measurement. Schweiz Rundsch Med Prax 1997;86(34):1289-1295.
- 15 Gottsäter A, Landin-Olsson M, Fernlund P, et al. β -Cell Function in Relation to Islet Cell Antibodies During the First 3 Yr After Clinical Diagnosis of Diabetes in Type II Diabetic Patients. Diabetes Care 1993;16(6):902-910.
- 16 VanBuecken DE, Greenbaum CJ. Residual C-peptide in type 1 diabetes: what do we really know? Pediatric Diabetes 2014;15(2):84-90.
- 17 Cha T, Tahara Y, Ikegami H, et al. Urinary C-peptide as an index of unstable glycemic control in insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM). Diabetes Res Clin Pract 1991;13:181-188.
- 18 Sacks DB, Bruns DE, Goldstein DE, et al. Guidelines and Recommendations for Laboratory Analysis in the Diagnosis and Management of Diabetes Mellitus. Clin Chem 2002;48(3):436-472.
- 19 Bristow AF, Gaines-Das RE. WHO international reference reagents for human proinsulin and human insulin C-peptide. J Biol Stand 1988;16:179-186.
- 20 Bablok W, Passing H, Bender R, et al. A general regression procedure for method transformation. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry, Part III. J Clin Chem Clin Biochem 1988 Nov;26(11):783-790.
- 21 Houssa P, Dinesen B, Deberg M, et al. First direct assay for intact human proinsulin. Clin Chem 1998;44(7):1514-1519.
- 22 Zilkens TM, Eberle AM, Schmidt-Gayk H. Immunoluminometric assay (ILMA) for intact human proinsulin and its conversion intermediates. Clin Chem Acta 1996;247:23-37.



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

+800 5505 6606



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

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

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

Simboluri

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

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

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

© 2022, Roche Diagnostics

REF			SYSTEM
09005811190*			cobas e 402
09005811214*	09005811500	300	cobas e 801

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

Română

Informații despre sistem

Denumire scurtă	ACN (număr de cod aplicație)
FT3 3	10220

Scopul utilizării

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

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

Prezentare generală

Măsurătorile de triiodotironină liberă (FT3), efectuate cu acest test, în serul și plasma umane, sunt utilizate ca adjuvant în diagnosticarea tulburărilor tiroidiene.

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

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

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

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

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

Metoda de măsurare

Principiul competiției. Durata totală a testului: 18 minute.

- Prima incubare: 9 μl din probă și un anticorp specific anti-T3, marcat cu un complex de ruteniu.
- A doua incubare: După adăugarea de T3 biotinitat și de microparticule învelite în streptavidină, spațiile de legare încă libere ale anticorpului marcat vor fi ocupate, cu formarea unui complex anticorp-hapten. Întregul complex se leagă apoi de faza solidă prin interacțiunea dintre biotină și streptavidină.
- Amestecul de reacție este aspirat în celula de măsurare unde microparticulele sunt captate magnetic pe suprafața electrodului. Substanțele nelegate sunt apoi îndepărtate cu ProCell II M. Aplicarea unei tensiuni electrice induce apoi emisia chemiluminiscență care este măsurată cu un fotomultiplicator.
- Rezultatele sunt determinate printr-o curbă de calibrare specifică instrumentului, generată prin calibrarea în 2 puncte și o curbă etalon furnizată prin **cobas link**.

Reactivi – soluții de lucru

cobas e pack este etichetat ca FT3 3.

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

Precauții și avertismente

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

Deșeuri infecțioase sau microbiene:

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

Pericole pentru mediul înconjurător:

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

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

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



Avertisment

H317 Poate provoca o reacție alergică a pielii.

Prevenire:

P261 Nu inhalați ceața sau vaporii.

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

P280 Purtați mănuși de protecție.

Răspuns:

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

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

Eliminarea:

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

Etichetele privind siguranța aplicate produsului respectă îndrumările GHS UE.

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

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

Manevrarea reactivilor

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

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

Depozitare și stabilitate

A se depozita la 2-8 °C.

Nu congelați.

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

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

Recoltarea și pregătirea probelor

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

Colectarea serului nediluat folosind eprubete de recoltare standard sau eprubete cu gel de separare.

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

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

Criteriu: Panta 0.9-1.1 + segment între ± 0.8 pmol/l + coeficient de corelație ≥ 0.95 .

Stabil timp de 5 zile la 20-25 °C, 7 zile la 2-8 °C, 30 zile la -20 °C (± 5 °C). Congelați o singură dată.

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

Centrifugați probele care conțin sedimente înainte de efectuarea testului.

Nu folosiți probe inactivate la căldură.

Nu folosiți probe și controale stabilizate cu azidă.

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

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

Materialele furnizate

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

Materialele necesare (nefurnizate)

- [REF] 09077871190, FT3 III CalSet, pentru 4 x 1.0 ml
- [REF] 11731416190, PreciControl Universal, pentru 4 x 3.0 ml
- Echipament general de laborator
- Analizorul **cobas e**

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

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

Testarea

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

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

Calibrarea

Trasabilitatea: Această metodă a fost standardizată conform cu testul FT3 ([REF] 03051986190). Testul FT3 ([REF] 03051986190) poate fi urmărit cu testul FT3 ([REF] 11731386122), care a fost standardizat cu ajutorul dializei de echilibru.^{7,8}

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

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

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

Repetarea calibrării este recomandată după cum urmează:

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

Controlul calității

Pentru controlul calității folosiți PreciControl Universal.

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

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

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

Dacă este necesar, repetați determinările pentru probele respective.

Respectați reglementările guvernamentale aplicabile și îndrumările locale pentru controlul calității.

Calcul

Analizorul calculează automat concentrația de analiză a fiecărei probe (în pmol/l, pg/ml sau ng/dl).

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

Limitări – interferență

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

Substanțe endogene

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

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

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

Substanțe farmaceutice

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

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

Medicamente speciale pentru tiroidă

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

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

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

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

Limite și intervale

Intervalul de măsurare

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

Limitele inferioare de măsurare

Limita de blank, Limita de detecție și Limita de cuantificare

Limita de blank = 0.4 pmol/l

Limita de detecție = 0.6 pmol/l

Limita de cuantificare = 1.5 pmol/l

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

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

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

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

Diluție

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

Valori așteptate

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

Aceste valori corespund centilelor 2.5 și 97.5 din cadrul rezultatelor de la un total de 5366 subiecți sănătoși care au fost studiați.

Pentru informații detaliate despre intervalele de referință la copii, adolescenți și femei însărcinate, consultați broșura „Reference Intervals for Children and Adults”, English: [REF] 04640292.

Broșura conține și rezultatele unui studiu detaliat despre factorii de influență asupra parametrilor tiroidieni, efectuat pe un grup de referință de adulți, bine caracterizat. Au fost aplicate diferite criterii de includere și excludere (de ex., rezultate ecografice (volum și densitate tiroidă), precum și criteriile corespunzătoare indicațiilor Academiei Naționale de Biochimie Clinică (NACB).

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

Datele specifice de performanță

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

Precizie

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

Analizoarele cobas e 402 și cobas e 801					
Probă	Medie pmol/l	Repetabilitate		Precizie intermediară	
		SD pmol/l	CV %	SD pmol/l	CV %
Ser uman 1	1.62	0.0854	5.3	0.0862	5.3
Ser uman 2	3.59	0.0956	2.7	0.102	2.8
Ser uman 3	7.22	0.140	1.9	0.140	1.9
Ser uman 4	25.6	0.321	1.3	0.335	1.3
Ser uman 5	48.0	0.450	0.9	0.492	1.0
PreciControl U ^{b)} 1	5.43	0.102	1.9	0.110	2.0
PreciControl U2	22.9	0.339	1.5	0.351	1.5

b) U = Universal

Compararea metodelor

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

Numărul de probe măsurate: 175

Passing/Bablok¹¹

$y = 1.04x - 0.061$

$r = 0.981$

Regresie liniară

$y = 1.02x + 0.146$

$r = 0.998$

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

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

Numărul de probe măsurate: 172

Passing/Bablok¹¹

$y = 0.986x - 0.195$

$r = 0.964$

Regresie liniară

$y = 0.994x - 0.418$

$r = 0.997$

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

Specificitatea analitică

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

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

Referințe

- Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, et al. Williams Textbook of Endocrinology. Saunders Elsevier, Philadelphia, 12th edition, 2011, chapter 10, p. 301-311.
- Ellervik C, Halsall DJ, Nygaard B. Thyroid Disorders. In: Rifai N, Chiu RWK, Young I, Burnham CAD, Wittwer CT, editors. Tietz Textbook of Laboratory Medicine, Saunders Elsevier, Philadelphia, 7th edition, 2023, chapter 57, p. 806-845.e13.
- Brent GA. Thyroid Function Testing. Springer, Berlin, 1st edition, 2010, chapter 5, p. 86-88.
- Kahaly GJ, Bartalena L, Hegedüs L, et al. 2018 European Thyroid Association Guideline for the Management of Graves' Hyperthyroidism. Eur Thyroid J 2018 Aug;7(4):167-186. doi: 10.1159/000490384.
- Bartalena L, Bogazzi F, Chiovato L, et al. 2018 European Thyroid Association (ETA) Guidelines for the Management of Amiodarone-Associated Thyroid Dysfunction. Eur Thyroid J 2018 Mar;7(2):55-66. doi: 10.1159/000486957.
- Ross DS, Burch HB, Cooper DS, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. Thyroid 2016 Oct;26(10):1343-1421. doi: 10.1089/thy.2016.0229. Erratum in: Thyroid 2017 Nov;27(11):1462.
- Ekins RP. Measurement of free hormones in blood. Endocr Rev 1990;11(1):5-46.
- Ekins RP, Ellis SM. The radioimmunoassay of free thyroid hormones in serum. In Robbins J, Braverman LE (eds). Thyroid research, Proceedings of the Seventh International Thyroid Conference, Boston. Amsterdam, Excerpta Medica 1975:597.
- Wada N, Chiba H, Shimizu C, et al. A novel missense mutation in codon 218 of the albumin gene in a distinct phenotype of familial dysalbuminemic hyperthyroxinemia in a Japanese kindred. J Clin Endocrinol Metab 1997;82(10):3246-3250.
- Arevalo G. Prevalence of familial dysalbuminemic hyperthyroxinemia in serum samples received for thyroid testing. Clin Chem 1991;37(8):1430-1431.
- Bablok W, Passing H, Bender R, et al. A general regression procedure for method transformation. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry, Part III. J Clin Chem Clin Biochem 1988 Nov;26(11):783-790.

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

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

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

Simboluri

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

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

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



© 2023, Roche Diagnostics



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

+800 5505 6606



REF			SYSTEM
09043284190	09043284500	300	cobas e 402 cobas e 801

Română

Informații despre sistem

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

Scopul utilizării

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

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

Prezentare generală

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

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

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

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

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

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

Principiul testului

Principiul competiției. Durata totală a testului: 18 minute.

- prima incubare: 9 μl din probă și un anticorp specific anti-T4, marcat cu un complex de ruteniu.
- a doua incubare: După adăugarea de T4 biotilnat și de microparticule învelite în streptavidină, spațiile de legare încă libere ale anticorpului marcat vor fi ocupate, cu formarea unui complex anticorp-hapten. Întregul complex se leagă de faza solidă prin interacțiunea dintre biotină și streptavidină.
- Amestecul de reacție este aspirat în celula de măsurare unde microparticulele sunt captate magnetic pe suprafața electrodului. Substanțele nelegate sunt apoi îndepărtate cu ProCell II M. Aplicarea unei tensiuni electrice induce apoi emisia chemiluminiscență care este măsurată cu un fotomultiplicator.
- Rezultatele sunt determinate printr-o curbă de calibrare specifică instrumentului, generată prin calibrarea în 2 puncte și o curbă etalon furnizată prin **cobas link**.

Reactivi - soluții de lucru

cobas e pack este etichetat ca FT4 4.

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

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

Precauții și avertismente

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

Deșeuri infecțioase sau microbiene:

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

Pericole pentru mediul înconjurător:

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

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

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



Avertisment

- H317 Poate provoca o reacție alergică a pielii.

Prevenire:

- P261 Nu inhalați ceața sau vaporii.

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

- P280 Purtați mănuși de protecție.

Răspuns:

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

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

Eliminarea:

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

Etichetele privind siguranța aplicate produsului respectă îndrumările GHS UE.

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

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

Manevrarea reactivilor

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

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

Depozitare și stabilitate

A se depozita la 2-8 °C.

Elecsys FT4 IV

Nu congelați.

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

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

Recoltarea și pregătirea speciemenelor

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

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

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

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

Principii: Panta 0.9-1.1 + segment între $\leq \pm 0.6$ pmol/l + coeficient de corelație ≥ 0.95 .

Stabil timp de 5 zile la 20-25 °C, 7 zile la 2-8 °C, 30 zile la -20 °C (± 5 °C). Congelați o singură dată.

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

Centrifugați probele care conțin sedimente înainte de efectuarea testului.

Nu folosiți probe inactivate la căldură.

Nu folosiți probe și controale stabilizate cu azidă.

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

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

Materialele furnizate

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

Materialele necesare (nefurnizate)

- REF 09043292190, CalSet FT4 IV, 4 x 1.0 ml
- REF 11731416190, PreciControl Universal, pentru 4 x 3.0 ml
- Echipament general de laborator
- Analizorul **cobas e**

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

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

Testarea

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

Resuspensia microparticulelor are loc automat înainte de utilizare.

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

Calibrarea

Trasabilitate: Această metodă a fost standardizată conform metodei Elecsys FT4 III. Testul Elecsys FT4 III este trasabil până la Testul Elecsys FT4 II, care la rândul său este trasabil până la testul Enzymun-Test FT4, care a fost standardizat folosind dializa de echilibru.^{7,8}

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

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

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

Repetarea calibrării este recomandată după cum urmează:

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

Controlul calității

Pentru controlul calității folosiți PreciControl Universal.

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

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

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

Dacă este necesar, repetați determinările pentru probele respective.

Respectați reglementările guvernamentale aplicabile și îndrumările locale pentru controlul calității.

Calcul

Analizorul calculează automat concentrația de analit a fiecărei probe fie în pmol/l, ng/dl sau ng/l.

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

Limitări - interferență

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

Substanțe endogene

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

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

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

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

Autoanticorpii hormonilor tiroidieni pot interfera cu testul.¹²

Substanțe farmaceutice

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

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

Medicamente speciale pentru tiroidă

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

Interferențele medicamentoase au fost testate în conformitate cu recomandările cuprinse în ghidurile EP07 și EP37 ale CLSI și alte lucrări publicate. Nu au fost caracterizate efectele concentrațiilor care depășesc aceste recomandări.

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

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

Limite și intervale

Intervalul de măsurare

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

Limitele inferioare de măsurare

Limita de blanc, Limita de detecție și Limita de cuantificare

Limita de blanc = 0.3 pmol/l

Limita de detecție = 0.5 pmol/l

Limita de cuantificare = 1.3 pmol/l

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

Limita de blanc este valoarea de la percentila a 95-a de la n ≥ 60 determinări pentru probe fără analit din mai multe serii

independente. Limita de blanc corespunde concentrației inferioare celei găsite în probele fără analit cu o probabilitate de 95 %.

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

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

Diluție

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

Valori așteptate

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

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

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

percentila 2.5	95 % CI al centilei 2.5	percentila 97.5	95 % CI al centilei 97.5	Unitate
11.9	10.4-12.3	21.6	19.4-25.8	pmol/l
0.92	0.81-0.96	1.68	1.51-2.00	ng/dl

Pentru informații detaliate despre intervalele de referință la copii, adolescenți și femei însărcinate, consultați broșura „Reference Intervals for Children and Adults”, English: [REF] 04640292.

Broșura conține și rezultatele unui studiu detaliat despre factorii de influență asupra parametrilor tiroidieni, efectuat pe un grup de referință de adulți, bine caracterizat. Au fost aplicate diferite criterii de includere și excludere (de ex., rezultate ecografice (volum și densitate tiroidă), precum și criterii corespunzătoare indicațiilor Academiei Naționale de Biochimie Clinică (NACB).

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

b) CI = interval de încredere

Datele specifice de funcționalitate

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

Precizie

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

Analizoarele cobas e 402 și cobas e 801					
Probă	Medie pmol/l	Repetabilitate		Precizie intermediară	
		SD pmol/l	CV %	SD pmol/l	CV %
Ser uman 1	1.74	0.0795	4.6	0.130	7.5
Ser uman 2	12.2	0.205	1.7	0.321	2.6
Ser uman 3	22.6	0.248	1.1	0.546	2.4
Ser uman 4	54.2	0.820	1.5	1.58	2.9
Ser uman 5	90.3	3.02	3.3	4.20	4.6
PC ^c Universal 1	15.2	0.199	1.3	0.304	2.0
PC Universal 2	40.2	0.548	1.4	0.799	2.0

c) PC = PreciControl

Compararea metodelor

a) O comparație a testului Elecsys FT4 IV, [REF] 09043284190 (analizor **cobas e 801**; y) cu testul Elecsys FT4 III, [REF] 07976887190 (analizor **cobas e 801**; x) a dus la următoarele corelații (pmol/l):

Numărul de probe măsurate: 121

Passing/Bablok¹⁴ Regresie liniară
 $y = 0.976x + 0.294$ $y = 0.954x + 0.674$
 $T = 0.967$ $r = 0.998$

Concentrațiile probelor s-au situat între 1.18 și 95.4 pmol/l.

b) O comparație a testului Elecsys FT4 IV, [REF] 09043284190 (analizor cobas e 402; y) cu testul Elecsys FT4 IV, [REF] 09043284190 (analizor cobas e 801; x) a dus la următoarele corelații (pmol/l):

Numărul de probe măsurate: 121

Passing/Bablok¹⁴ Regresie liniară
 $y = 1.048x - 0.184$ $y = 1.065x - 0.402$
 $T = 0.978$ $r = 0.999$

Concentrațiile probelor s-au situat între 1.32 și 93.3 pmol/l.

Specificitatea analitică

Au fost găsite următoarele reactivități încrucișate, testate cu concentrații FT4 de aproximativ 19.4 pmol/l și 64.5 pmol/l:

Reactivi încrucișați	Concentrație testată ng/dl	Reactivitate încrucișată %
L-T3	50000	0.005
D-T3	50000	0.003
rT3	190000	0.002
3-iodo-L-tirozină	10000000	0.000
3,5-diiodo-L-tirozină	10000000	0.000
acid 3,3',5'-triiodotiroacetic	100000	0.000
acid 3,3',5,5'-tetraiodotiroacetic	100000	0.003

Referințe

- Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, et al. Williams Textbook of Endocrinology. Saunders Elsevier, Philadelphia, 12th edition, 2011, chapter 10, p. 301-311.
- Ellervik C, Halsall DJ, Nygaard B. Thyroid Disorders. In: Rifai N, Chiu RWK, Young I, Burnham CAD, Wittwer CT, editors. Tietz Textbook of Laboratory Medicine, Saunders Elsevier, Philadelphia, 7th edition, 2023, chapter 57, p. 806-845.e13.
- Brent GA. Thyroid Function Testing. Springer, Berlin, 1st edition, 2010, chapter 5, p. 86-88.
- Bartalena L, Bogazzi F, Chiovato L, et al. 2018 European Thyroid Association (ETA) Guidelines for the Management of Amiodarone-Associated Thyroid Dysfunction. Eur Thyroid J 2018 Mar;7(2):55-66. doi: 10.1159/000486957.
- Persani L, Brabant G, Dattani M, et al. 2018 European Thyroid Association (ETA) Guidelines on the Diagnosis and Management of Central Hypothyroidism. Eur Thyroid J 2018 Oct;7(5):225-237. doi: 10.1159/000491388.
- Kahaly GJ, Bartalena L, Hegedüs L, et al. 2018 European Thyroid Association Guideline for the Management of Graves' Hyperthyroidism. Eur Thyroid J 2018 Aug;7(4):167-186. doi: 10.1159/000490384.
- Ekins RP. Measurement of free hormones in blood. Endocr Rev 1990;11(1):5-46.
- Ekins RP, Ellis SM. The radioimmunoassay of free thyroid hormones in serum. In Robbins J, Braverman LE (eds). Thyroid research, Proceedings of the Seventh International Thyroid Conference, Boston. Amsterdam, Excerpta Medica 1975:597.
- Wada N, Chiba H, Shimizu C, et al. A novel missense mutation in codon 218 of the albumin gene in a distinct phenotype of familial dysalbuminemic hyperthyroxinemia in a Japanese kindred. J Clin Endocrinol Metab 1997;82(10):3246-3250.

- Arevalo G. Prevalence of familial dysalbuminemic hyperthyroxinemia in serum samples received for thyroid testing. Clin Chem 1991;37(8):1430-1431.
- Bantle JP, Hunninghake DB, Frantz ID, et al. Comparison of effectiveness of thyrotropin-suppressive doses of D- and L-thyroxine in treatment of hypercholesterolemia. Am J Med 1984;77(3):475-481.
- Brent GA. Thyroid Function Testing. Springer, Berlin, 1st edition, 2010, chapter 5, p. 86-101.
- Hennessey JV. The emergence of levothyroxine as a treatment for hypothyroidism. Endocrine 2017;55(1):6-18.
- Bablok W, Passing H, Bender R, et al. A general regression procedure for method transformation. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry, Part III. J Clin Chem Clin Biochem 1988 Nov;26(11):783-790.

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

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

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

Simboluri

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

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

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

© 2023, Roche Diagnostics



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

+800 5505 6606

