



REF			SYSTEM
09005773190	09005773500	100	<b>cobas e 411</b> <b>cobas e 601</b> <b>cobas e 602</b>

**Magyar****Rendszerinformáció**

**cobas e 411** analizátor esetén: vizsgálati eljárászsám 670  
**cobas e 601** és **cobas e 602** analizátor esetén: Alkalmazáskódszám 127

**Felhasználási terület**

Immunkémiai vizsgálati eljárás az I-es típusú kollagén bomlástermékeinek in vitro kvantitatív meghatározására humán szérumból és plazmából. A vizsgálati eljárás elősegíti a csontreszorpció figyelemmel kísérését. A vizsgálati eljárás segítségként alkalmazható oszteoporózisos betegek reszorpciógátló-kezelésének monitorozása során.

Ez az "ECLIA" (electrochemiluminescence immunoassay - elektrokemilumineszcenciás immunkémiai vizsgálati eljárás) **cobas e** immunkémiai analizátorokon alkalmazható.

**Összefoglalás**

Az I-es típusú kollagén a csontmátrix fontos összetevője, és a bomlástermékei a legelterjedtebben alkalmazott csontállomány-csökkenési markerek.<sup>1</sup>

A normális csont-metabolizmus során az érett I-es típusú kollagén apró fragmentumokra bomlik, amelyek a véráramba kerülnek, és a vesékben kiválasztódnak.

A fiziológiailag vagy patológiailag magas csontállomány-csökkenés során (pl. idős korban vagy az oszteoporózis eredményeképp) az I-es típusú kollagén nagyobb ütemben bomlik le, és a vérben ennek megfelelő mértékben megemelkedik a kollagénbomlási fragmentumok szintje.

A C (karboxil)-terminális  $\beta$ -izomerizált keresztkötő telopeptidek ( $\beta$ -CTX) különösen releváns fragmentumok, amelyeket az I-es típusú kollagén oszteoklaszt hidrolízise állít elő.<sup>1,2,3</sup>

Az I-es típusú kollagén C-terminális telopeptid izomerjeinek magas szérumszintjeiről számoltak be olyan betegek esetén, akiknél fokozott volt a csontállomány-csökkenés. A csontállomány-csökkenést gátló kezelés során a szérumszintek a normál értékre állnak vissza.<sup>4,5,6,7</sup>

Oszteoporózis vagy egyéb csontbetegségek esetén az alkalmazott csontállomány-csökkenést gátló kezelés (pl.: bifoszfónát- vagy hormonpótló kezelés) eredményességének monitorozására a C-terminális telopeptidek szérumszintjének meghatározása javasolt. Ily módon a kezelés által előidézett változásokat már néhány hónap elteltével ki lehet mutatni.<sup>8,9</sup>

Az IOF-IFCC Bone Marker Standards Working Group főleg az alábbi kritériumok alapján választotta ki a szérumból CTx-et csontállomány-csökkenési markernek:

- Ezt törés-előrejelzésre és az oszteoporózis-kezelés monitorozására egyaránt kiértékeltek.
- A vizsgálati eljárás széles körben elérhető, szérumból vagy plazmamintákhoz egyaránt alkalmas, a mintakezelési és az eltarthatósági követelmények jól dokumentáltak.
- Az analízis jól jellemezhető, és világosan definiált referencia-standard kifejlesztését teszi lehetővé.<sup>1</sup>

Az Elecsys  $\beta$ -CrossLaps/serum vizsgálati eljárás - a keresztkötés természetétől (pl. pirrol, piridinolinok, stb.) függetlenül - specifikus a  $\beta$ -keresztkötésben lévő izomerizált I-es típusú kollagén-fragmentumokra.<sup>10</sup> A vizsgálati eljárás specifikitását két olyan monoklonális antitest alkalmazása biztosítja, amelyek mindegyike felismeri a lineáris  $\beta$ -8AA oktapeptideket (EKAH $\beta$ -GGR). Ennek következtében az Elecsys  $\beta$ -CrossLaps/serum vizsgálati eljárás a meghatározás során kétszer vesz figyelembe minden olyan I-es típusú kollagénből származó bomlási fragmentumot, amely  $\beta$ -8AA oktapeptid izomert ( $\beta$ -CTX) tartalmaz.<sup>6,7</sup>

**A vizsgálati eljárás alapelve**

Szendvics-elv. A vizsgálat teljes időtartama: 18 perc.

- 1. inkubáció: A minta (50  $\mu$ L) és a  $\beta$ -CrossLaps elleni biotinilált monoklonális antitest együttes inkubálása; a szérumból alkotóelemeiből felszabadul a mintában lévő antigén.

- 2. inkubáció: A sztreptavidinnel fedett mikroszemcsék és a  $\beta$ -CrossLaps-specifikus, ruténium-komplexszel<sup>a)</sup> jelölt monoklonális antitestek hozzáadását követően egy szendvicskomplex jön létre, amely a biotin és a sztreptavidin kölcsönhatása következtében a szilárd fázishoz kötődik.
- A készülék felszívja a reakcióelegyet a mérőcellába, ahol a (mágnesezhető) mikroszemcséket az elektróda a felszínén mágneses úton befogja. A megkötetlen anyagokat ezután a ProCell/ProCell M oldat eltávolítja a rendszerből. Az elektródára ezt követően rákapcsolt feszültség kemilumineszcens fénykibocsátást indukál, amit egy fotoelektron-sokszorozó mér.
- Az eredményeket a készülék egy kalibrációs görbe segítségével határozza meg, amelyet 2-pontos kalibráció és a reagens-vonalkódból vagy az e-vonalkódból beolvasott mester-görbe segítségével készülék-specifikusan állít elő.

a) Tris(2,2'-bipiridil)ruténium(II)-komplex (Ru(bpy)<sub>3</sub><sup>2+</sup>)

**Reagensok - munkaadatok**

A reagenskzettán CROSSL feliratú címke van.

- M Sztreptavidinnel fedett mikroszemcsék (áttetsző kupak), 1 flakon 6.5 mL:  
Sztreptavidinnel fedett mikroszemcsék 0.72 mg/mL; tartósítószer.
- R1 Anti- $\beta$ -CrossLaps-Ab-biotin (szürke kupak), 1 flakon, 10 mL:  
 $\beta$ -CrossLaps elleni biotinilált, monoklonális antitest (egér) 2.5 mg/L; foszfát puffer 100 mmol/L, pH 7.2; tartósítószer.
- R2 Anti- $\beta$ -CrossLaps-Ab-Ru(bpy)<sub>3</sub><sup>2+</sup> (fekete kupak), 1 flakon, 8 mL:  
 $\beta$ -CrossLaps elleni, ruténium-komplexszel jelölt monoklonális antitest (egér) 2.4 mg/L; foszfát puffer 100 mmol/L, pH 7.2; tartósítószer.

**Övintézkedések és figyelmeztetések**

In vitro diagnosztikai alkalmazásra professzionális egészségügyi felhasználók számára. Az összes laboratóriumi reagens kezelése esetén szükséges normál övintézkedéseket kell foganatosítani.

Fertőző vagy mikrobás hulladék:

Figyelem: a hulladékot úgy kell kezelni, mint biológiai veszélyforrást jelentő anyagot. Bárminemű keletkező hulladékanyag kidobása során az elfogadott laboratóriumi előírásoknak és eljárásoknak megfelelő módon kell eljárni.

Környezeti veszélyek:

A biztonságos kidobási mód meghatározása során az összes vonatkozó helyi szabályozást alkalmazni kell.

A biztonsági adatlap kérésre a szakmai felhasználók rendelkezésére áll.

A készlet olyan összetevőket tartalmaz, amelyek az 1272/2008 (EK) rendelet szerint az alábbi minősítésűek:

**Figyelmeztetés**

H317 Allergiás bőrreakciót válthat ki.

**Megelőzés:**

P261 Kerülje a por/füst/gáz/köd/gőzök/permet belélegzését.

P272 Szennyezett munkaruhát tilos kivinni a munkahely területéről.

P280 Védőkesztyű használata kötelező.

## Ellenintézkedés:

P333 + P313 Bőrirritáció vagy kiütések megjelenése esetén: orvosi ellátást kell kérni.

P362 + P364 A szennyezett ruhadarabot le kell vetni és újbóli használat előtt ki kell mosni.

## Elhelyezés hulladékként:

P501 Az edény / tartalmát hulladékként egy tanúsított hulladékkezelő telepen kell elhelyezni.

A termékbiztonsági feliratozás az EU GHS irányelveket követi.

Nemzetközi ügyfélkapcsolati telefonszám: +49-621-7590

Az összes reagens- és mintatípus (betegminták, kalibrátorok és kontrollok) esetén kerülni kell a habképződést.

## A reagens kezelés

A készlethez tartozó reagenset egy felhasználásra kész, szétszedhetetlen egységben szállítják.

A helyes működéséhez szükséges összes információt a készülék az egyes reagens-vonalkódokról olvassa be.

## Tárolás és eltarthatóság

2-8 °C-on kell tárolni.

Nem szabad lefagyasztani.

Az Elecsys reagenskészletet a tetejével **felfelé**, függőleges helyzetben kell tárolni, hogy a felhasználás előtti automatikus keverés során biztosítva legyen a mikroszemcsék teljes elérhetősége.

Eltarthatóság:	
felnyitáskor 2-8 °C-on	a feltüntetett lejárati dátumig
felnyitás után 2-8 °C-on	12 hét
az analizátorokon	8 hét

## Mintagyűjtés és -előkészítés

Csak az alábbi mintatípusokat vizsgálták meg, és találták megfelelőnek.

Szabványos mintavételi csövekbe vagy szeparáló gélt tartalmazó csövekbe gyűjtött szérum.

K<sub>2</sub>-EDTA-s, K<sub>3</sub>-EDTA-s és Li-heparinos plazma.

Szeparáló gélt tartalmazó Li-heparinos plazmacsövek használhatók.

Kritérium: Meredekség  $1.00 \pm 0.10$  + tengelymetszet  $a \leq \pm 0.02$  ng/mL tartományon belül + korrelációs együttható  $\geq 0.95$ .

A mérést javasolt reggel, éhgyomornál vett vérből elvégezni. Hosszabb vizsgálati időszak esetén az ismételt mintákat mindig ugyanolyan körülmények között kell levenni, mint a kiindulási mintát, mivel a szérumból mért  $\beta$ -CTx koncentrációk bizonyos mértékben függenek a szervezet napi életritmusától.

Legcélsezerűbb K<sub>2</sub>-EDTA-s vagy K<sub>3</sub>-EDTA-s plazmát használni, mivel az a szérumnál hosszabb ideig tartható el.

Szérum eltarthatósága: 20-25 °C-on 6 óra, 2-8 °C-on 8 óra.

Li-heparinos plazma eltarthatósága: 20-25 °C-on 4 óra, 2-8 °C-on 8 óra.

K<sub>2</sub>-EDTA-s és K<sub>3</sub>-EDTA-s plazma eltarthatósága: 20-25 °C-on 24 óra, 2-8 °C-on 8 nap.

-20 °C-on ( $\pm 5$  °C) a szérum, a heparinos és az EDTA-s plazma 3 hónapig tartható el. Hosszabb időre -80 °C-on ( $\pm 10$  °C) kell tárolni. Csak egyszer szabad lefagyasztani.

Hemolizált minták (Hb > 0.5 g/dL) esetén lecsökken a mért  $\beta$ -CTx koncentráció.

A feltüntetett mintatípusokat a vizsgálatok idején kereskedelmi forgalomban elérhető mintavételi csöveknek csak egy kiválasztott csoportjával - vagyis nem az összes gyártó összes beszerezhető csövével - vizsgálták. Egyes gyártók mintavételi rendszerei ezektől eltérő anyagokat tartalmazhatnak, amelyek esetenként hatással lehetnek a vizsgálati eredményekre is. A primer csövekből (mintavételi rendszerek) történő mintafeldolgozás során a cső gyártójának az előírásai szerint kell eljárni.

A kicsapódásokat tartalmazó mintákat a mérés elvégzése előtt le kell centrifugálni.

Ne használjanak hővel inaktivált mintákat.

Ne használjanak aziddal stabilizált mintákat és kontrollokat.

Biztosítsák, hogy a mérés megkezdésekor a minták, a kalibrátorok és a kontrollok hőmérséklete 20-25 °C legyen.

Az esetleges párolgási hatások miatt az analizátorokon lévő minták, kalibrátorok és kontrollok mérését 2 órán belül el kell végezni.

## A gyártó által biztosított anyagok

A reagenset a "Reagens - munkaidő" c. rész ismerteti.

## További szükséges (de a csomagban nem található) anyagok

- REF 11972316122,  $\beta$ -CrossLaps CalSet kalibrátorkészlet, 4 x 1.0 mL-hez
  - REF 05618860190, PreciControl Varia kontrollkészlet, 4 x 3.0 mL-hez
  - Általános laboratóriumi felszerelés
  - cobas e** analizátor
- További anyagok **cobas e** 411 analizátorhoz:
- REF 11662988122, ProCell, 6 x 380 mL rendszerpufferoldat
  - REF 11662970122, CleanCell, 6 x 380 mL mérőcella-tisztító oldat
  - REF 11930346122, Elecsys SysWash, 1 x 500 mL mosóvízadalek
  - REF 11933159001, SysClean Adapter
  - REF 11706802001, AssayCup, 60 x 60 reakciócup
  - REF 11706799001, AssayTip, 30 x 120 pipettahegy
  - REF 11800507001, Clean-Liner

További anyagok **cobas e** 601 és **cobas e** 602 analizátorokhoz:

- REF 04880340190, ProCell M, 2 x 2 L rendszerpufferoldat
  - REF 04880293190, CleanCell M, 2 x 2 L mérőcella-tisztító oldat
  - REF 03023141001, PC/CC-Cups, 12 cup a ProCell M és a CleanCell M oldat felhasználás előtti előmelegítéséhez
  - REF 03005712190, ProbeWash M, 12 x 70 mL reagenspipettor-átmosó oldat a mérés lezárásához és a reagensváltás során történő átöblítéshez
  - REF 12102137001, AssayTip/AssayCup, 48 tárolótálca x 84 reakciócup & pipettahegy és hulladékgyűjtő zsák
  - REF 03023150001, WasteLiner hulladékgyűjtő zsák
  - REF 03027651001, SysClean Adapter M
- További anyagok az összes analizátorhoz:
- REF 11298500316, ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, 5 x 100 mL rendszertisztító oldat

## A vizsgálati eljárás végrehajtása

Akkor lesz optimális a vizsgálati eljárás működése, ha a jelen dokumentumnak az érintett analizátorra vonatkozó előírásai szerint járnak el. A vizsgálati eljárást érintő analizátor-specifikus előírásokat a vonatkozó felhasználói kézikönyv tartalmazza.

Felhasználás előtt a készülék a mikroszemcséket automatikusan újraszuszpendálja. A vizsgálati eljárás-specifikus paramétereket a reagens-vonalkódról kell beolvasni. Ha azonban valamely kivételes esetben a készülék nem tudja a vonalkódot beolvasni, akkor a 15-jegyű számsort manuálisan kell beírni.

A hűtött reagenset hagyják kb. 20 °C-ra felmelegedni, majd helyezik azokat az analizátor (20 °C-os) reagenstárcsájára. Kerülni kell a habképződést. A reagens hőmérsékletét és a flakonok felnyitását / visszazárását a rendszer automatikusan szabályozza.

## Kalibráció

Visszavezethetőség: Ezt az eljárást szintetikus peptid kimérésével precízen definiált referencia standardokkal szemben hitelesítették.

Minden Elecsys reagenskészlet tartalmaz egy vonalkódos címkét, amely az adott reagens kalibrációjához szükséges specifikus információkat tartalmazza. Az előre meghatározott mestergörbét a megfelelő CalSet kalibrátorkészlet segítségével lehet az analizátorra illeszteni.

**Kalibráció gyakorisága:** Kalibrációt reagenslotonként egyszer, friss (az analizátoron legfeljebb 24 órája regisztrált) reagenssel kell végrehajtani.

A laboratórium által végzett kalibráció elfogadható verifikációja esetén a kalibrációs intervallum kiterjeszhető.

A kalibráció megújítása az alábbi esetekben javasolt:

- 8 hét elteltével, ha ugyanazt a reagenslotot használják
- 7 nap elteltével (ha az analízatoron ugyanazt a reagenskészletet használják)
- szükség esetén: pl. ha a mért kontrolleredmények kívül esnek a közölt értéktartományon

## Minőségellenőrzés

Minőségellenőrzésre a PreciControl Varia kontrollkészletet kell alkalmazni.

Ezen kívül más megfelelő kontrollanyagok is alkalmazhatók.

A különböző koncentráció-tartományokhoz tartozó kontrollokat a vizsgálati eljárás folyamatos alkalmazása esetén legalább 24 óránként, valamint új reagenskészlet esetén és minden kalibráció után egyenként meg kell mérni.

A kontrollmérések gyakoriságát és a kontrollmérési határértékeket az adott laboratórium egyedi igényeinek megfelelően kell megállapítani. A mért értékeknek a megadott értékhatárokon belülre kell esniük. Minden laboratóriumnak javító intézkedéseket kell meghatározni arra az esetre, ha a mért értékek kívül esnek a megadott tartományon.

Ha szükséges, akkor a kérdéses minták mérését meg kell ismételni.

A vonatkozó központi és helyi minőségellenőrzési előírásokat és irányelveket kell alkalmazni.

## Számítás

Az analízator automatikusan kiszámítja mindegyik minta analit-koncentrációját (ng/mL vagy pg/mL mértékegységben).

## Korlátozások - interferencia

Megvizsgálták, hogy az alábbi endogén anyagok és gyógyszeripari vegyületek milyen hatással vannak a vizsgálati eljárás működésére. Az interferenciát a megadott koncentrációig vizsgálták, és semmiféle hatást nem tapasztaltak az eredményekre.

### Endogén anyagok

Vegyület	Vizsgált koncentráció
Bilirubin	$\leq 1112 \mu\text{mol/L}$ ill. $\leq 65 \text{ mg/dL}$
Hemoglobin	$\leq 0.3 \text{ mmol/L}$ ill. $\leq 500 \text{ mg/dL}$
Intralipid	$\leq 1500 \text{ mg/dL}$
Biotin	$\leq 4912 \text{ nmol/L}$ ill. $\leq 1200 \text{ ng/mL}$
Reumafaktor	$\leq 1000 \text{ IU/mL}$

Kritérium:  $\leq 0.50 \text{ ng/mL}$  koncentráció esetén az eltérés  $\leq 0.05 \text{ ng/mL}$ .  
 $> 0.50 \text{ ng/mL}$  koncentráció esetén az eltérés  $\leq \pm 10 \%$ .

$150 \text{ ng/mL}$  ( $150000 \text{ pg/mL}$ ) és kisebb  $\beta$ -CTx koncentrációnál nincs magas dózisu kioltási (hook) effektus.

### Gyógyszerkészítmények

In vitro vizsgálatokat végeztek 17 elterjedten alkalmazott gyógyszerkészítménnyel. Nem észleltek interferenciát a vizsgálati eljárással.

Ezen kívül az alábbi speciális szereket is vizsgálták. Nem észleltek interferenciát a vizsgálati eljárással.

### Speciális szerek

Szer	Vizsgált koncentráció mg/L
Ibandronát	6
Actonel (Rizedronát)	150
D3-vitamin	0.075
Kalcium-karbonát	2500
D-vitamin (25-OH)	1
17- $\beta$ -Ösztradiol	2.5
$\beta$ -Ösztradiol-17-valerát	2.5
$\beta$ -Ösztradiol-3-szulfát	2.5

Analit-specifikus antitestek, sztreptavidin vagy ruténium elleni, különlegesen magas antitest-titerok esetén igen ritkán interferencia fordulhat elő. A vizsgálati eljárás megfelelő kialakításának köszönhetően ilyen jelenségek csak minimális számban fordulnak elő.

Az eredményeket torzíthatják a csontállomány-csökkenést ismerten befolyásoló klinikai állapotok (pl.: hiperparatireózis, hipertireózis).

A beszűkült vesefunkciójú betegek szérumban  $\beta$ -CTx szintjének meghatározása során elővigyázatosan kell eljárni, mert ez az állapot magasabb szérumban  $\beta$ -CTx kiválasztást, és ennek következtében magasabb CTx szérumszinteket okozhat.<sup>11</sup>

Vannak arra mutató jelek, hogy a  $\beta$ -CTx előre tudja jelezni a csontsűrűségvesztést.<sup>12</sup> A megnövekedett törési kockázattal az összefüggést azonban még nem mutatták ki. A  $\beta$ -CTx hiperparatireózis vagy hipertireózis esetén mutatott viselkedését sem sikerült még egyértelműen leírni.

Diagnosztikai célokra az eredményeket mindig a beteg kórtörténetével, klinikai vizsgálataival és egyéb leleteivel együtt kell értelmezni.

A  $\beta$ -CrossLaps meghatározást egymagában nem szabad már beállított terápiák, kezelési protokollok felülbírálatára illetve módosítására felhasználni.

## Határértékek és értéktartományok

### Mérési tartomány

$0.01\text{-}6.00 \text{ ng/mL}$  ill.  $10\text{-}6000 \text{ pg/mL}$  (az alsó észlelési határ és a mestergörbe maximuma közötti tartomány). Az alsó észlelési határ alatti értékeket a készülék  $< 0.01 \text{ ng/mL}$  ( $< 10 \text{ pg/mL}$ ) formában adja ki. A mérési tartomány fölötti értékeket  $> 6.00 \text{ ng/mL}$  ( $> 6000 \text{ pg/mL}$ ) formában adja ki a készülék.

### Alsó méréshatárok

Blankhatár (Limit of Blank - LoB), észlelési határ (Limit of Detection - LoD) és számszerűsítési határ (Limit of Quantitation - LoQ)

Blankhatár =  $0.008 \text{ ng/mL}$

Alsó észlelési határ =  $0.01 \text{ ng/mL}$

Számszerűsítési határ =  $0.05 \text{ ng/mL}$

Mindhárom határ értékét (LoB, LoD és LoQ) a CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) EP17-A2 szabvány előírásainak megfelelően határozták meg.

A LoB az analitmentes minták több független mérési sorozatának  $n \geq 60$  meghatározásából számított 95. percentilis érték. A blankhatár annak a koncentrációnak felel meg, amely alatt 95 %-os valószínűséggel analitmentes minták találhatók.

Az LoD értékét az LoB és az alacsony koncentrációjú minták szórása határozza meg. Az alsó észlelési határ (LoD) a legalacsonyabb észlelhető analit koncentrációnak felel meg (95 %-os valószínűséggel a blankhatár feletti érték).

A számszerűsítési határ az a legalacsonyabb analit-koncentráció, amely  $\leq 20 \%$ -os köztes precízitási CV-vel (variációs együttható) reprodukálhatóan mérhető.

### Hígítás

Nem szükséges a széles mérési tartomány miatt.

### Normál értékek

#### 1. Egészségesek

Egy Dániában az Elecsys  $\beta$ -CrossLaps/serum vizsgálati eljárással 1039 egészséges férfi és 1029 egészséges menopauza előtti és utáni (24 és 76 év közötti életkorú) nő bevonásával folytatott tanulmány során szérumban  $\beta$ CTx-re az alábbi 95 %-os normál értéktartományokat (reference interval - RI) kapták. Oszteoporózis elleni kezelést nem kapott személyeket vontak be, és nyilvántartották azok oszteoporózis- és életstílus-történetét, és - nők esetén - a menopauza állapotát is. A 95 %-os RI-k rétegződése alapján a bevont személyeket nemük, korcsoportjuk és menopauza állapotuk szerinti csoportokba sorolták.<sup>13</sup> Más tanulmányok kimutatták, hogy különböző népcsoportok és földrajzi helyek esetén eltérőek lehetnek az értéktartományok.<sup>14,15</sup> A méréseket tehát össze kell hasonlítani azokkal a normál értéktartományokkal, amelyeket hasonló földrajzi régiókból azonos nemű, életkorú és menopauza-állapotú személyektől nyert mintákból állapítottak meg.

Az alábbi táblázat a dán tanulmányba bevont férfiak és nők mértani középértékeit (geometric mean - GM) és 95 %-os normál értéktartományait

tartalmazza nem, korcsoport és - nők esetén - menopauza-állapot szerinti bontásban.<sup>13</sup>

Korcsoport (éves)	Férfiak			Nők		
	N	MK <sup>b)</sup> (pg/mL)	95 %-os RI (pg/mL)	N	MK (pg/mL)	95 %-os RI (pg/mL)
< 29.9	39	492	238-1019	58	378	148-967
30-39.9	80	459	225-936	111	308	150-635
40-49.9	234	382	182-801	257	296	131-670
50-59.9	248	345	161-737	281	440	183-1060
60-69.9	303	316	132-752	234	408	171-970
>70	135	302	118-776	88	362	152-858
Menopauza előtt	-	-	-	449	306	136-689
Menopauza után	-	-	-	578	424	177-1015

b) Mértani közép

Egy személy értékeinek varianciája és a kevéssé jelentős változás (least significant change - LSC)

Az egyes személyek  $\beta$ CTx értékeinek varianciáját 18 egészséges menopauza utáni nő 3 hónap alatt 5 időpontban mért értékekből határozták meg (átlagos  $\beta$ CTx alapállapotban  $0.516 \pm 0.217$  ng/mL). Az egyes személyek  $\beta$ CTx értékeinek közepes változékonysága az átlagos CVi-vel (egy személy értékeinek variációs együtthatója) kifejezve 9.4 % (tartomány: 4.1-27 %) volt. Ezen CVi alapján a kevéssé jelentős változást (LSC) 27 %-ban határozták meg. Ez azt jelenti, hogy egy reszorpciógátló-kezelést kapó személynek a  $\beta$ CTx koncentráció  $\geq 27$  %-os csökkenését kell mutatnia ahhoz, hogy  $< 5$  % esély ( $p < 0.05$ ) legyen arra, hogy a csökkenés a markerkoncentráció véletlenszerű változásának az eredménye legyen.<sup>16</sup>

## 2. Reszorpciógátló-kezelés monitorozása

A  $\beta$ CTx koncentráció változásának kimutatása értékes információt szolgáltat a biszfoszfonátokkal történő reszorpciógátló-kezelések monitorozásához és annak kiértékeléséhez, hogy a betegek milyen mértékben tartják be a kezelési előírásokat.<sup>17</sup> A biszfoszfonátok (pl. alendronát, rizedronát, ibandronát és zoledronsav) az oszteoporózis kezelésére elterjedten alkalmazott gyógyszerek. Az oszteoklaszt sejtek gátlása révén csökkentik a csontreszorpciót, ezáltal növelik a csontsűrűséget (bone mineral density - BMD). A BMD értékét széleskörűen alkalmazzák a kezelésre adott válasz monitorozására. A kezelés hatására bekövetkező BMD változás azonban szűz mértékű (tipikusan 2 % évente). Az 1-2 %-os ismétlési hiba figyelembe vételével a BMD tényleges változásait csak a kezelés megkezdése után több évvel lehet megfigyelni. A csonttápusítási markereknek a kezelés hatására bekövetkező változása ennél sokkal gyorsabb: 3-6 hónap alatt<sup>18</sup> vagy akár már korábban bekövetkezik.

### a. Ibandronát kezelés

A DIVA (Dosing IntraVenous Administration - intravénás adagolás) tanulmányba 1395 55-80 éves olyan nőt vontak be, akik menopauzája  $> 5$  év, diagnosztizált oszteoporózisuk van, és ágyéki gerincük [L2-L4] csontsűrűségi T-score értéke -2.5-nél kevesebb. A résztvevők naponta 500 mg kalciumot és 400 IU D-vitamint kaptak. A napi 2.5 mg-os orális ibandronát adagolási sémát (amelynek bizonyított a törésgátlási hatékonysága) összehasonlították a 3 havonként 3 mg-os intravénás adagolási sémával, és megvizsgálták, hogy az melyik esetén jobb.

A táblázat azt mutatja be, hogy 2, 3, 4, 6, 12<sup>9</sup> és 24 hónap elteltével hogyan változott a  $\beta$ CTx szérumszintek mediánértéke (%-ban) a kiindulási értékhez képest.<sup>19</sup>

Az Elecsys  $\beta$ -CrossLaps/serum vizsgálati eljárással egészséges személyeken végzett tanulmányok az alábbi eredményeket adták:

	Ibandronát orálisan 2.5 mg naponta	Ibandronát intravénásan 3 mg 3 havonta

Hónap	N	Medián (%) változás (95 %-os CI) <sup>c)</sup>	N	Medián (%) változás (95 %-os CI)
2	181	-45.0 (-48.7, -40.5)	-	-
3	192	-54.1 (-57.8, -48.7)	356	-43.2 (-45.9, -40.8)
4	180	-57.6 (-66.7, -50.0)	-	-
6	372	-62.5 (-65.3, -60.0)	353	-58.4 (-61.5, -55.2)
12	368	-62.6 (-66.0, -58.9)	352	-58.6 (-61.5, -55.4)
24	310	-59.9 (nincs elérhető CI)	298	-53.4 (nincs elérhető CI)

c) konfidencia-intervallum

### b. Oszteoporózis elleni más gyógyszerek

Oszteoporózis elleni különböző gyógyszerekkel (alendronát, rizedronát, zoledronsav és más szerek) az előírt dózisokon folytatott tanulmányok kimutatták, hogy a különböző kezeléseket esetén változott ugyan a  $\beta$ CTx csökkenése a kiindulási értékhez képest, ám a  $\beta$ CTx monitorozása az összes reszorpciógátló kezelés esetén klinikailag hasznosnak bizonyult. Egy egészséges menopauza utáni nőknél folytatott placeboval ellenőrzött klinikai kutatásban összehasonlították a különböző csonttápusítási markereket. 12 hónap után a  $\beta$ CTx szintek az alendronát csoportban (N = 75) a legmagasabb (63.7 %-os), míg a placebo csoportban (N = 73) 21.6 %-os csökkenést mutattak. 12 hónap után az ágyéki gerinc csontsűrűség változásával a  $\beta$ CTx mutatta a legmagasabb ( $r = 0.60$ ,  $p < 0.0001$ ) korrelációt.<sup>20</sup> Egy világszerte 54 tanulmányközpontban végrehajtott klinikai tanulmányban az 5 mg-os intravénás zoledronsav adagolás és az 5 mg-os orális rizedronát adagolás hatását az ágyéki gerinc csontsűrűség-növekedésére összehasonlították egymással és monitorozták a csonttápusítási markerekkel (pl.  $\beta$ CTx).<sup>21</sup> A  $\beta$ CTx szinteknek mindkét kezelés esetén a kezelést követő 9-11 napon belül bekövetkező határozott csökkenése a tanulmány 12 hónapos időtartama alatt fennmaradt. A  $\beta$ CTx szintek 6 és 12 hónap elteltével tapasztalható csökkenése mindkét esetben a kezelés hatékonyságát (azaz az ágyéki gerinc csontsűrűség-változását) tükrözte.

Szérumszint  $\beta$ CTx esetén a kevéssé jelentős változás (LSC) és a megfigyelt változás összehasonlítása a fiziológiai jelentőség meghatározására általánosan javasolt megközelítés. Ha egy kezelési beteg esetén a kezelés megkezdése után 3 hónappal a  $\beta$ CTx szintjének csökkenése a 27 %-os LSC alatt marad, akkor az úgy értékelhető, hogy a beteg vagy nem tartja be megfelelően az előírásokat, vagy gyengén reagál az oszteoporózis elleni kezelésre.<sup>17</sup>

Minden laboratóriumnak meg kell vizsgálnia a megadott normál értékek alkalmazhatóságát a saját betegkörére, és szükség esetén saját normál értéktartományokat kell meghatároznia.

### Specifikus működési jellemzők

Az alábbiak az analizátorokon tapasztalható reprezentatív működési jellemzőket ismertetik. Az egyes laboratóriumokban mért eredmények ezekről eltérőek lehetnek.

### Precizitás

A precizitást Elecsys reagensek, gyűjtött humán szérumminták és kontrollok segítségével a CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) egyik (EP05-A3) protokolljának megfelelően határozták meg: Napi 2 mérési sorozat kettős mérésrel 21 napon keresztül (n = 84). Az alábbi eredményeket kapták:

cobas e 411 analizátor					
Minta	Ismételhetőség			Köztes precizitás	
	Átlag ng/mL	SD ng/mL	CV %	SD ng/mL	CV %
Humán szérum 1	0.041	0.003	6.5	0.004	10.7
Humán szérum 2	0.403	0.008	2.1	0.011	2.8
Humán szérum 3	3.14	0.040	1.3	0.064	2.0
Humán szérum 4	4.90	0.068	1.4	0.100	2.0
Humán szérum 5	5.69	0.097	1.7	0.120	2.1
PreciControl Varia 1	0.295	0.005	1.8	0.009	2.9
PreciControl Varia 2	0.708	0.012	1.7	0.017	2.5

cobas e 601 és cobas e 602 analízátor					
Minta	Ismételhetőség			Köztes precizitás	
	Átlag ng/mL	SD ng/mL	CV %	SD ng/mL	CV %
Humán szérum 1	0.052	0.002	3.8	0.002	4.1
Humán szérum 2	0.438	0.008	1.8	0.009	2.0
Humán szérum 3	3.05	0.045	1.5	0.050	1.7
Humán szérum 4	4.80	0.061	1.3	0.065	1.4
Humán szérum 5	5.54	0.067	1.2	0.082	1.5
PreciControl Varia 1	0.315	0.006	1.9	0.007	2.2
PreciControl Varia 2	0.723	0.010	1.3	0.012	1.6

### Eljárások összehasonlítása

Az Elecsys  $\beta$ -CrossLaps/serum vizsgálati eljárás ([REF] 09005773190; **cobas e 601** analízátor; y) és az Elecsys  $\beta$ -CrossLaps/serum ([REF] 11972308122; **cobas e 601** analízátor; x) vizsgálati eljárás összehasonlítása az alábbi korrelációkat mutatta (ng/mL):

Mért minták száma: 142

Passing/Bablok<sup>22</sup> Lineáris regresszió  
 $y = 0.947x - 0.006$   $y = 0.938x + 0.003$   
 $r = 0.980$   $r = 1.000$

A mintakonzentrációk 0.035 és 5.99 ng/mL közé estek.

### Analitikai specificitás

Az Elecsys  $\beta$ -CrossLaps/serum vizsgálati eljárásban alkalmazott monoklonális antitestek az I-es típusú kollagén valamennyi,  $\beta$ -8AA octapeptidet tartalmazó fragmentumát kétszer ismerik fel. Az oszteokalcinnal, a PTH-val vagy a csontspecifikus ALP-vel nem mutatható ki keresztreakció.

### Irodalomjegyzék

- Vasikaran S, Eastell R, Bruyère O, et al. Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk and monitoring of osteoporosis treatment: a need for international reference standards. *Osteoporos Int* 2011;22:391-420.
- Bonde M, Qvist P, Fledelius C, et al. Immunoassay for Quantifying Type I Collagen Degradation Products in Urine Evaluated. *Clin Chem* 1994;40(11):2022-2025.
- Fledelius C, Johnsen A, Cloos P, et al. Identification of a  $\beta$ -isomerized aspartyl residue within the c-terminal telopeptide  $\alpha$ 1 chain of type I collagen. Possible relation to aging of bone. *J Bone Miner Res* 1996;11(Suppl1)AbstractNo.113.
- Bonde M, Qvist P, Fledelius C, et al. Applications of an Enzyme Immunoassay for a New Marker of Bone Resorption (CrossLaps): Follow-up on Hormone Replacement Therapy and Osteoporosis Risk Assessment. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:864-868.
- Ravn P, Clemmesen B, Riis BJ, et al. The Effect on Bone Mass and Bone Markers of Different Doses of Ibandronate: A New Bisphosphonate for Prevention and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. A 1-year, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Dose-Finding Study. *Bone* 1996;19(5):527-533.
- Rosenquist C, Fledelius C, Christgau S, et al. Serum CrossLaps One Step ELISA. First application of monoclonal antibodies for measurement in serum of bone-related degradation products from C-terminal telopeptides of type I collagen. *Clin Chem* 1998;44(11):2281-2289.
- Christgau S, Rosenquist C, Alexandersen P, et al. Clinical evaluation of the Serum CrossLaps One Step ELISA, a new assay measuring the serum concentration of bone-derived degradation products from type I collagen C-telopeptides. *Clin Chem* 1998;44(11):2290-2300.
- Grey A, Bolland M, Wattie D, et al. Prolonged antiresorptive activity of zoledronate: a randomized, controlled trial. *JBMR* 2010;25(10):2251-2255.

- Delmas PD, Adami S, Strugula C, et al. Intravenous Ibandronate Injections in Postmenopausal Women With Osteoporosis. *Arthritis & Rheumatism* 2006;54(6):1838-1846.
- Te Koppelle JM. European patent application, EP 0829724A1. Europäisches Patentamt, Bulletin 1998/12.
- Pagani F, Bonetti G, Stefini F, et al. Evaluation of a Fully Automated Assay to Measure C-Telopeptide of Type 1 Collagen in Serum. *Clin Chem Lab Med* 2000;38(11):1111-1113.
- Garnero P, Sornay-Rendu E, Duboeuf F, et al. Markers of Bone Turnover Predict Postmenopausal Forearm Bone Loss Over 4 Years: The OFELY Study. *J Bone Miner Res* 1999;14:1614-1621.
- Jorgensen NR, Mollehave LT, Hansen YBL, et al. Comparison of two automated assays of BTM ( $\beta$ CTx and P1NP) and reference intervals in a Danish population. *Osteoporos Int* 2017;28:2103-2113.
- Glover SJ, Gall M, Schoenborn-Kellenberger O, et al. Establishing a Reference Interval for Bone Turnover Markers in 637 Healthy, Young, Premenopausal Women From the United Kingdom, France, Belgium, and the United States. *Bone Miner Res* 2009;24:389-397.
- Hu WW, Zhang Z, He JW, et al. Establishing Reference Intervals for Bone Turnover Markers in the Healthy Shanghai Population and the Relationship with Bone Mineral Density in Postmenopausal Women. *Int J Endocrinol* 2013;2013:513925.
- Ganero P, Borel O, Delmas PD. Evaluation of a Fully Automated Serum Assay for C-Terminal Cross-Linking Telopeptide of Type I Collagen in Osteoporosis. *Clin Chem* 2001;47(4):694-702.
- Diez-Perez A, Naylor KE, Abrahamsen B, et al. International Osteoporosis Foundation and European Calcified Tissue Society Working Group. Recommendations for the screening of adherence to oral bisphosphonates. *Osteoporos Int*. 2017;28:767-74.
- Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2013;24:23-57.
- Eisman JA, Civitelli R, Adami S, et al. Efficacy and Tolerability of Intravenous Ibandronate Injections in Postmenopausal Osteoporosis: 2-Year Results from the DIVA Stud. *J Rheumatol* 2008;35:488-497.
- Nenonen A, Cheng S, Ivaska KK, et al. Serum TRACP 5b Is a Useful Marker for Monitoring Alendronate Treatment: Comparison with other markers of bone turnover. *J Bone Miner Res* 2005;20:1804-1812.
- Reid DM, Devogelaer J-P, Saag K, et al. Zoledronic acid and risedronate in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis (HORIZON): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet* 2009;373: 1253-63.
- 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.

További információt az érintett analízátor felhasználói kézikönyve, a vonatkozó alkalmazás-leírások, valamint az összes szükséges összetevő termékismertetője és eljárásleírása közül (ha azok az Önök országában elérhetők).

Ez az eljárásleírás a decimális számértékek egész- és törtrésze közötti határ jelölésére decimális szeparátorként mindig tizedespontot (és nem tizedesvesszőt) használ. A számjegyek nincsenek hármassával szétválasztva.

Az eszközzel kapcsolatosan előfordult bármiféle súlyosabb incidenst jelenlenti kell a gyártónak és azon Tagállam illetékes hatóságának, amelyben a felhasználó és/vagy a beteg telephelye található.

### Szimbólumok

Az ISO 15223-1 szabványban feltüntetetteken kívül a Roche Diagnostics az alábbi szimbólumokat és jelöléseket alkalmazza (USA-felhasználás esetén: az alkalmazott szimbólumok definícióját a [dialog.roche.com](http://dialog.roche.com) honlap közli):

<b>CONTENT</b>	A készlet tartalma
<b>SYSTEM</b>	Olyan analízátorok/készülékek, amelyeken a reagensek felhasználhatók
<b>REAGENT</b>	Reagens

# Elecsys $\beta$ -CrossLaps/serum

cobas®

CALIBRATOR

Kalibrátor



Elkészítéshez rendelkezésre álló mennyiség

GTIN

Globális Kereskedelmi Áruazonosító Szám (GTIN)

A bővítéseket, törléseket és változtatásokat a lap szélén függőleges vonalak jelzik.

© 2021, Roche Diagnostics

CE 0123



Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim  
[www.roche.com](http://www.roche.com)

+800 5505 6606

