

REF			SYSTEM
08496609190	08496609500	100	<b>cobas e 411</b> <b>cobas e 601</b> <b>cobas e 602</b>

## Italiano

### Informazioni relative al sistema

Per l'analizzatore **cobas e 411**: numero del test 1830

Per gli analizzatori **cobas e 601** e **cobas e 602**: codice di applicazione 488

### Finalità d'uso

Test immunologico per la determinazione quantitativa *in vitro* degli autoanticorpi diretti contro il recettore del TSH nel siero umano, impiegando un anticorpo monoclonale umano stimolante la tiroide. La determinazione degli anticorpi anti-recettore TSH viene impiegata per coadiuvare la diagnosi differenziale della malattia di Graves.

L'esecuzione dell'ImmunoAssay in ElettroChemiLuminescenza "ECLIA" è destinata all'uso sugli immunoanalizzatori **cobas e**.

### Sommario

L'ipertiroidismo nel morbo di Graves (ipertiroidismo autoimmune) è tipicamente causato dagli autoanticorpi diretti contro il recettore dell'ormone stimolante della tiroide (*thyroid stimulating hormone receptor*: TSHr), e la misurazione degli anticorpi anti-TSHr (*TSH Receptor Antibody*: TRAb) può essere utile nella diagnosi e nel trattamento della malattia.<sup>1,2,3,4,5</sup>

Gli autoanticorpi anti-TSH possono essere classificati, a seconda del loro meccanismo d'azione, come stimolanti, bloccanti o neutri. Pur avendo azioni simili a quelle del TSH, gli anticorpi stimolanti il TSHr non sono soggetti ai meccanismi di feedback negativo associati al TSH, provocando l'attivazione prolungata del TSHr. Ciò porta a livelli elevati dell'ormone tiroideo e allo stato tireotossico clinico associato al morbo di Graves.<sup>6,7</sup>

La determinazione degli anticorpi anti-TSHr è indicata nei seguenti casi:

- individuazione o esclusione dell'ipertiroidismo autoimmune e differenziazione dall'autonomia diffusa della ghiandola tiroidea. La presenza di anticorpi anti-TSHr indica che la tireotossicosi del paziente è di natura autoimmune piuttosto che a carico del gozzo nodulare tossico.<sup>8,9</sup> Poiché lo scopo del trattamento della malattia di Graves può differire dal trattamento di altre forme di tireotossicosi, la misurazione iniziale degli anticorpi anti-TSHr può costituire un valido ausilio.
- monitoraggio terapeutico dei pazienti affetti dal morbo di Graves e possibilità di prevedere eventuali ricadute come importante elemento decisionale nella gestione del trattamento. I livelli di anticorpi anti-TSHr tendono ad abbassarsi durante la terapia anti-tiroidea prescritta per il morbo di Graves. Livelli bassi di anticorpi anti-TSHr o la loro assenza in seguito a trattamento farmacologico possono essere indici di remissione della malattia; in tal caso può essere presa in considerazione la sospensione del trattamento.<sup>10,11,12</sup>
- misurazione degli anticorpi anti-TSHr durante l'ultimo trimestre di gravidanza. Gli anticorpi anti-TSHr sono anticorpi di classe IgG e, in quanto tali, sono in grado di attraversare la placenta e provocare la tireotossicosi neonatale. Nel caso di soggetti con anamnesi di malattie della tiroide, la misurazione degli anticorpi anti-TSHr durante la gravidanza è quindi importante nel valutare il rischio per il neonato di sviluppare la malattia della tiroide.<sup>13,14</sup>

Nel corso degli ultimi decenni i metodi di rilevazione degli anticorpi anti-TSHr sono stati fortemente migliorati nella prassi clinica, ed i test disponibili sono stati sottoposti a varie modifiche importanti. I test di seconda generazione disponibili che impiegano la metodica in piastra rivestita o provetta sensibilizzata con TSHr umano o suino immobilizzato con anticorpi, determinano la capacità degli anticorpi anti-TSHr sierici di inibire il legame del TSH marcato al recettore.<sup>15,16</sup> La sensibilità ed il valore predittivo di tali test nella gestione dei pazienti affetti dal morbo di Graves sono indipendenti dal fatto che si usi il TSHr ricombinante umano o quello suino nativo.<sup>13,17,18,19,20</sup>

La disponibilità di un anticorpo monoclonale stimolante la tiroide umana (M22)<sup>20,21</sup> ha reso possibile la messa a punto di un dosaggio di terza generazione degli anticorpi anti-TSHr in cui gli autoanticorpi sierici del paziente inibiscono il legame di un anticorpo stimolante la tiroide marcato (invece del TSH marcato) al TSHr.<sup>22</sup> Questi nuovi dosaggi mostrano un'eccellente riproducibilità, sensibilità e specificità per rilevare il morbo di

Graves e distinguerlo da altre patologie tiroidee, nonché una performance simile o migliorata rispetto ai test provati di seconda generazione.<sup>23,24,25,26,27</sup>

La disponibilità dei dosaggi completamente automatizzati per gli anticorpi anti-TSHr ha reso possibili la riduzione delle procedure manuali e l'integrazione di questo test nel flusso di lavoro sugli analizzatori di laboratorio di routine.<sup>25,27</sup>

Nel test Elecsys Anti-TSHR viene utilizzato un immunocomplesso formato dal recettore TSH suino (pTSHr) solubilizzato, da un anticorpo murino monoclonale biotinilato diretto contro la parte C-terminale del pTSHr e dall'autoanticorpo monoclonale umano M22 come ligando marcato con rutenio<sup>a</sup>.

a) Complesso di rutenio (II) tris(2,2'-bipiridile) (Ru(bpy)<sub>3</sub><sup>2+</sup>)

### Principio del test

Principio di competizione. Durata complessiva del test: 27 minuti.

- 1<sup>a</sup> incubazione: 50 µL del campione sierico vengono incubati con soluzione tampone di pretrattamento (PT1) e reattivo di pretrattamento sciolto con tampone (PT2), costituito da un immunocomplesso preformato dal recettore TSH suino (pTSHr) solubilizzato e da un anticorpo murino monoclonale biotinilato anti-recettore TSH suino. Gli anticorpi anti-TSHr presenti nei sieri dei pazienti possono quindi interagire con il complesso del recettore TSH.
- 2<sup>a</sup> incubazione: dopo l'aggiunta della soluzione tampone, gli anticorpi anti-TSHr possono continuare ad interagire con il complesso del recettore TSH.
- 3<sup>a</sup> incubazione: dopo l'aggiunta di microparticelle rivestite di streptavidina e di un autoanticorpo monoclonale stimolante la tiroide umana (M22), marcato con un complesso di rutenio, gli anticorpi anti-TSHr legati vengono rilevati per la loro capacità di inibire il legame dell'M22 marcato. Il complesso totale si lega alla fase solida mediante l'interazione biotina-streptavidina.
- La miscela di reazione viene aspirata nella cella di misura dove le microparticelle vengono attratte magneticamente alla superficie dell'elettrodo. Successivamente si eliminano le sostanze non legate impiegando ProCell/ProCell M. Applicando una tensione all'elettrodo, si induce l'emissione chemiluminescente che viene misurata mediante il fotomoltiplicatore.
- I risultati vengono calcolati in base ad una curva di calibrazione, che viene generata in modo specifico per lo strumento con una calibrazione a 2 punti e con una curva master fornita insieme al codice a barre del reattivo o al codice a barre elettronico.

### Reattivi – soluzioni pronte all'uso

Il rack-pack reagenti (M, R1, R2) è contrassegnato con ATSHR.

#### Rack-pack reagenti

- M Microparticelle rivestite di streptavidina (tappo trasparente), 1 fialone, 6,5 mL:  
microparticelle rivestite di streptavidina 0.72 mg/mL; conservante.
- R1 Soluzione tampone (tappo grigio), 1 fialone, 7 mL:  
tampone fosfato 20 mmol/L, pH 7.4; stabilizzatori, conservante.
- R2 Anticorpi anti-TSHr-Ru(bpy)<sub>3</sub><sup>2+</sup> (tappo nero), 1 fialone, 7 mL:  
anticorpo M22 (umano) monoclonale anti-TSHr marcato con un complesso di rutenio ca. 0.3 mg/L; tampone fosfato 20 mmol/L, pH 7.4; stabilizzatori, conservante.

#### Rack-pack per pretrattamento

- PT1 Soluzione tampone di pretrattamento (tappo nero), 1 fialone, 4 mL:  
tampone fosfato 20 mmol/L, pH 7.4; stabilizzatori, conservante.
- PT2 Fialone vuoto (tappo bianco) per il reattivo di pretrattamento (PTR), ricostituito con tampone di pretrattamento (PTB).

# Elecsys Anti-TSHR

**PTR** Reattivo di pretrattamento, complesso pTSHr-anticorpo anti-pTSHr~biotina (tappo bianco), 1 flacone per 4 mL di PTB: tampone fosfato 40 mmol/L, pH 7.2; stabilizzatori.

**PTB** Tampone di pretrattamento (tappo bianco), 1 flacone, 5 mL: soluzione per la ricostituzione per PTR; tampone fosfato 10 mmol/L, pH 7.2; stabilizzatore.

## Precauzioni e avvertenze

Per uso diagnostico in vitro per i professionisti di laboratorio. Osservare le precauzioni normalmente adottate durante la manipolazione dei reagenti di laboratorio.

**Rifiuti infettivi e microbici:**

**Avvertenza:** trattare i rifiuti come materiale a potenziale rischio biologico. Smaltire i rifiuti nel rispetto delle istruzioni e delle procedure di laboratorio validate.

**Rischi ambientali:**

Per uno smaltimento sicuro, applicare tutti i regolamenti locali pertinenti.

Scheda dati di sicurezza disponibile su richiesta per gli utilizzatori professionali.

Questa confezione contiene componenti classificati, secondo il Regolamento (CE) N. 1272/2008, come segue:



## Avvertenza

H317 Può provocare una reazione allergica cutanea.

H319 Provoca grave irritazione oculare.

## Prevenzione:

P261 Evitare di respirare la nebbia o i vapori.

P280 Indossare guanti protettivi/Proteggere gli occhi/il viso.

## Reazione:

P333 + P313 In caso di irritazione o eruzione della pelle: consultare un medico.

P337 + P313 Se l'irritazione degli occhi persiste, consultare un medico.

P362 + P364 Togliersi di dosso gli indumenti contaminati e lavarli prima di indossarli nuovamente.

## Smaltimento rifiuti:

P501 Smaltire il prodotto/recipiente in un impianto di smaltimento rifiuti approvato.

## Componenti pericolosi:

- 2-metil-2H-isotiazol-3-one idrocloruro

L'etichettatura relativa alla sicurezza del prodotto è conforme al regolamento GHS UE.

Contatto telefonico: per tutti i paesi: +49-621-7590

Tutto il materiale di origine umana deve essere considerato come potenzialmente infettivo. Per la preparazione di tutti i prodotti derivati da sangue umano viene utilizzato esclusivamente sangue ottenuto da donatori testati individualmente e risultati negativi per la ricerca dell'HBsAg e degli anticorpi anti-HCV e anti-HIV. Per i metodi di dosaggio vengono impiegati test che sono stati autorizzati o approvati dalla FDA o che sono conformi ai regolamenti dell'Unione Europea (IVDR 2017/746/UE, IVDD 98/79/CE, Allegato II, Lista A).

Poiché non è comunque possibile escludere con sicurezza il pericolo di infezione con nessun metodo di dosaggio, è necessario manipolare il materiale con le stesse precauzioni adottate per i campioni prelevati dai pazienti. In caso di esposizione, attenersi alle direttive delle autorità sanitarie competenti.<sup>28,29</sup>

Evitare la formazione di schiuma in tutti i reattivi e tipi di campione (campioni, calibratori e controlli).

## Utilizzo dei reattivi

I reattivi del rack-pack (M, R1 e R2), forniti nella confezione in flaconi compatibili con il sistema, sono pronti all'uso.

### Rack-pack per pretrattamento

Il rack-pack per pretrattamento (flacone PT2) non è pronto all'uso e deve essere preparato. Per ulteriori informazioni, vedere la sezione "Preparazione delle soluzioni di lavoro".

## Preparazione delle soluzioni di lavoro

**Ricostituzione del reattivo di pretrattamento (PTR, tappo bianco) con il tampone di pretrattamento (PTB, tappo bianco)**

Sciogliere con cautela il contenuto del reattivo di pretrattamento liofilizzato (PTR) aggiungendo esattamente 4.0 mL di tampone di pretrattamento (PTB).

Lasciarlo ricostituire nel flacone chiuso 60 minuti agitolandolo leggermente e permanentemente su un agitatore a rotazione fino a quando non sia stata ottenuta la soluzione completa.

Versare con cautela la soluzione di lavoro PTR/PTB nel flacone vuoto (PT2; tappo bianco). Evitare la formazione di schiuma!

Nota per gli analizzatori **cobas e 602**: sia sulle etichette dei flaconi che su quelle aggiuntive (se disponibili) sono riportati 2 codici a barre diversi. Ruotare il tappo del flacone di 180° nella posizione corretta in modo tale che il codice a barre che si trova tra le marcature gialle possa essere letto dal sistema. Collocare il flacone sull'analizzatore nel modo consueto.

## Conservazione e stabilità

Conservare a 2-8 °C.

Non congelare.

Conservare la confezione di reattivi Elecsys **in posizione verticale** in modo da garantire la completa disponibilità delle microparticelle durante il mescolamento automatico prima dell'uso.

Stabilità del rack-pack reagenti	
prima dell'apertura a 2-8 °C	fino alla data di scadenza indicata
sugli analizzatori	3 settimane

Stabilità del rack-pack per pretrattamento	
prima dell'apertura a 2-8 °C	fino alla data di scadenza indicata
dopo la ricostituzione (PT2) a 2-8 °C	3 settimane (vedere sotto)
sugli analizzatori	72 ore se conservati ininterrottamente a bordo dello strumento (20-25 °C), oppure 3 settimane incluse fino a 7 x 8 ore complessivamente a bordo dello strumento (20-25 °C) se conservati alternativamente in frigorifero e sugli analizzatori

**Nota:** conservare sempre il rack-pack per pretrattamento (PT2 contenente il PTR ricostituito) in frigorifero quando non è in uso.

## Prelievo e preparazione dei campioni

Solo i tipi di campione elencati di seguito sono stati testati e risultano accettabili.

Siero, prelevato con provette standard per prelievi di campioni o con provette contenenti gel di separazione.

Stabilità: 7 ore a 20-25 °C, 6 giorni a 2-8 °C, 12 mesi a -20 °C (± 5 °C). Congelare solo 1 volta.

I tipi di campione elencati sono stati testati impiegando una selezione di provette per il prelievo di campioni disponibili in commercio al momento dell'analisi; non sono, quindi, state testate tutte le provette disponibili di tutte le case produttrici. Alcuni sistemi per il prelievo di campioni di vari produttori possono contenere diversi materiali e in alcuni casi possono interferire sui risultati del test. Quando si trattano i campioni in provette primarie (sistemi

# Elecsys Anti-TSHR

per il prelievo di campioni), seguire le istruzioni del produttore delle provette.

I campioni contenenti precipitati devono essere centrifugati prima dell'esecuzione del test.

Non impiegare campioni inattivati a caldo.

Non impiegare campioni e controlli stabilizzati con azide.

Assicurarsi che i campioni, i calibratori ed i controlli al momento della misura siano alla temperatura di 20-25 °C.

Per evitare un'eventuale evaporazione, analizzare/misurare i campioni, calibratori e controlli che si trovano sugli analizzatori entro 2 ore.

## Materiali a disposizione

Per i reattivi, vedere la sezione "Reattivi – soluzioni pronte all'uso".

## Materiali necessari (ma non forniti)

- [REF] 05042666191, PreciControl ThyroAB, per 4 x 2.0 mL
- [REF] 08496641190, CalSet Anti-TSHR, per 4 x 2.0 mL
- Normale attrezzatura da laboratorio
- Analizzatore **cobas e**

Altri materiali per l'analizzatore **cobas e 411**:

- [REF] 11662988122, ProCell, 6 x 380 mL di tampone del sistema
- [REF] 11662970122, CleanCell, 6 x 380 mL di soluzione di lavaggio per celle di misura
- [REF] 11930346122, Elecsys SysWash, 1 x 500 mL di additivo per l'acqua di lavaggio
- [REF] 11933159001, adapter per SysClean
- [REF] 11706802001, AssayCup, 60 x 60 coppette di reazione
- [REF] 11706799001, AssayTip, 30 x 120 puntali di pipettaggio
- [REF] 11800507001, Clean-Liner

Altri materiali per gli analizzatori **cobas e 601** e **cobas e 602**:

- [REF] 04880340190, ProCell M, 2 x 2 L di tampone del sistema
- [REF] 04880293190, CleanCell M, 2 x 2 L di soluzione di lavaggio per celle di misura
- [REF] 03023141001, PC/CC-Cups, 12 coppette per il preriscaldamento di ProCell M e di CleanCell M prima dell'uso
- [REF] 03005712190, ProbeWash M, 12 x 70 mL di soluzione di lavaggio per la finalizzazione della misurazione ed il lavaggio al cambio dei reattivi
- [REF] 12102137001, AssayTip/AssayCup, 48 supporti da 84 coppette di reazione e 84 puntali di pipettaggio, sacchetti per rifiuti
- [REF] 03023150001, WasteLiner, sacchetti per rifiuti
- [REF] 03027651001, SysClean Adapter M

Altri materiali per tutti gli analizzatori:

- [REF] 11298500316, ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, 5 x 100 mL di soluzione di lavaggio per il sistema

## Esecuzione

Per una performance ottimale del test, attenersi alle indicazioni riportate nel presente documento per l'analizzatore in questione. Per le istruzioni specifiche dell'analizzatore relative all'esecuzione del test, consultare il manuale d'uso dello strumento.

La risospensione delle microparticelle prima dell'uso avrà luogo automaticamente. Leggere i parametri test-specifici nello strumento dal codice a barre del reattivo. Nel caso eccezionale che non sia possibile leggere il codice a barre, digitare la sequenza di 15 cifre.

Portare i reattivi conservati al fresco alla temperatura di ca. 20 °C e collocarli nel rotore portareattivi (20 °C) dell'analizzatore. Evitare la formazione di schiuma. La regolazione della temperatura esatta, l'apertura e la chiusura dei flaconi avranno luogo automaticamente nello strumento.

## Calibrazione

Tracciabilità: questo metodo è stato standardizzato contro lo standard 1st IS 90/672 dell'NIBSC (National Institute for Biological Standards and Control).

Ogni set di reattivi Elecsys possiede un'etichetta con codice a barre contenente le informazioni specifiche per la calibrazione del rispettivo lotto di reattivo. La curva master preimpostata viene adattata all'analizzatore impiegando l'appropriato CalSet.

**Frequenza di calibrazione:** la calibrazione deve essere eseguita con ogni set di rack-pack per reattivi/pretrattamento.

L'intervallo di calibrazione può essere esteso in base a valori accettabili della verifica di calibrazione da parte del laboratorio.

Ripetere la calibrazione su tutti gli analizzatori:

- giornalmente
- all'occorrenza: ad es. se un controllo di qualità si trova al di fuori dei limiti definiti

## Controllo di qualità

Impiegare PreciControl ThyroAB o altri controlli idonei per le procedure di controllo della qualità di routine.

I controlli per le diverse concentrazioni devono essere eseguiti individualmente almeno 1 volta ogni 24 ore quando il test è in uso, al cambio di ogni confezione di reattivi e dopo ogni calibrazione.

Gli intervalli ed i limiti del controllo dovranno essere conformi alle esigenze individuali di ogni laboratorio. I valori ottenuti devono rientrare nei limiti definiti. Ogni laboratorio deve definire delle misure correttive da attuare nel caso che alcuni valori siano al di fuori dei limiti definiti.

Se necessario, va ripetuta la misura dei corrispondenti campioni.

Per il controllo di qualità, attenersi alle normative vigenti e alle linee guida locali.

## Calcolo

L'analizzatore effettua il calcolo automatico della concentrazione dell'analita di ogni campione (in IU/L).

## Limiti del metodo – interferenze

È stato testato l'effetto delle seguenti sostanze endogene e dei seguenti composti farmaceutici sulla performance del test. Testando le interferenze fino alle concentrazioni elencate, non è stata osservata alcuna influenza sui risultati.

### Sostanze endogene

Composto	Concentrazione testata
Bilirubina	≤427 µmol/L oppure ≤25 mg/dL
Emoglobina	≤0.248 mmol/L oppure ≤400 mg/dL
Intralipid	≤1500 mg/dL
Biotina	≤2456 nmol/L oppure ≤600 ng/mL
Fattori reumatoidi	≤600 IU/mL

Criterio di valutazione: per le concentrazioni comprese tra 1.1 e 5 IU/L, la deviazione è di ≤±0.75 IU/L. Per i valori compresi tra ≥5 e 40 IU/L, la deviazione è di ≤15 %.

Nei campioni con concentrazioni di biotina fino a 600 ng/mL (2456 nmol/L) il risultato del test non subisce interferenze. Alcuni studi hanno dimostrato che, per i soggetti che consumano 20 mg di supplementi di biotina al giorno, le concentrazioni sieriche di biotina possono aumentare fino a 355 ng/mL entro la prima ora dall'ingestione della biotina.<sup>30</sup> Dopo una dose singola di 300 mg di biotina, assunta in un contesto medico controllato, sono state descritte concentrazioni fino a 1160 ng/mL.<sup>31</sup> Se la soglia di biotina per il test viene superata, il risultato avrà una deviazione positiva (es. il 128 % a 675 ng/mL).

### Sostanze farmaceutiche

Tra 17 farmaci di frequente impiego, testati *in vitro*, non si è osservata alcuna interferenza con il test, eccetto per la sodio eparina. Non utilizzare campioni prelevati da pazienti sottoposti a trattamento con sodio eparina. La sodio eparina fino ad una concentrazione di 50 IU/L non ha dato luogo ad alcuna interferenza.

Inoltre, sono stati testati i seguenti farmaci antitiroidei speciali. Non è stata riscontrata alcuna interferenza con il test.

## Farmaci antitiroidei speciali

Farmaco	Concentrazione testata mg/L
Amiodarone	≤200
Carbimazolo	≤30
Flucortolone	≤20
Idrocortisone	≤200
Ioduro	≤0.040
Levotiroxina	≤0.250
Liotironina	≤0.015
Tiamazolo	≤16
Octreotide	≤0.300
Perclorato	≤400
Prednisolone	≤20
Propranololo	≤240
Propiltiouracile	≤60

Le interferenze da farmaci vengono misurate in base alle raccomandazioni contenute nelle linee guida EP07 e EP37 del CLSI e presenti in letteratura. Gli effetti causati dalle concentrazioni superiori a queste raccomandazioni non sono stati caratterizzati.

In casi rari si possono riscontrare interferenze causate da titoli estremamente alti di anticorpi diretti contro anticorpi test-specifici, di anticorpi anti-streptavidina o di anticorpi anti-rutenio. Tali effetti sono ridotti al minimo attraverso un'opportuna progettazione del test.

Ai fini diagnostici, i risultati devono sempre essere valutati congiuntamente con la storia clinica del paziente, con gli esami clinici e con altre evidenze cliniche.

### Limiti ed intervalli

#### Intervallo di misura

0.8-40 IU/L (definito dal limite di sensibilità e dal massimo valore della curva master). I valori al di sotto del limite di sensibilità vengono indicati come <0.8 IU/L. I valori al di sopra dell'intervallo di misura vengono indicati come >40 IU/L.

#### Limiti inferiori di misura

Limite del bianco, limite di sensibilità e limite di quantificazione

Limite del bianco = 0.5 IU/L

Limite di sensibilità = 0.8 IU/L

Limite di quantificazione = 1.1 IU/L

Il limite del bianco, il limite di sensibilità ed il limite di quantificazione sono stati determinati in conformità ai requisiti EP17-A2 del CLSI (*Clinical and Laboratory Standards Institute*).

Il limite del bianco corrisponde al valore del 95° percentile ottenuto in n ≥ 60 misurazioni di campioni privi di analiti in varie serie indipendenti l'una dall'altra. Il limite del bianco corrisponde alla concentrazione al di sotto della quale si riscontrano campioni privi di analiti con una probabilità del 95 %.

Il limite di sensibilità viene determinato in base al limite del bianco e alla deviazione standard dei campioni con concentrazioni basse. Il limite di sensibilità corrisponde alla concentrazione minima dell'analita che può essere rilevata (valore superiore al limite del bianco con una probabilità del 95 %).

Il limite di quantificazione rappresenta la concentrazione minima dell'analita che può essere misurata in modo riproducibile con un CV della precisione intermedia ≤ 20 %.

### Diluizione

I campioni con concentrazioni di anti-TSHr al di sopra dell'intervallo di misura possono essere diluiti manualmente con un pool di sieri negativi per anti-TSHr. È raccomandata una diluizione compresa fra 1:5 e 1:10. La concentrazione del campione diluito deve essere > 4 IU/L. Dopo la diluizione, moltiplicare il risultato per il fattore di diluizione.

*Nota:* gli autoanticorpi sono eterogenei, il che può portare ad un comportamento non lineare delle diluizioni.

### Valori di riferimento

In uno studio esterno che impiegava il test Elecsys Anti-TSHR su campioni prelevati da 436 soggetti apparentemente sani, da 210 pazienti affetti da malattie tiroidee\* senza la diagnosi del morbo di Graves e da 102 pazienti con morbo di Graves non trattato, è stato determinato un cutoff ottimale di 1.75 IU/L. A questo cutoff, la sensibilità è stata calcolata al 97 % e la specificità al 99 %. Per la curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) calcolata è stata ottenuta un'area sotto la curva (AUC) di 0.99. I limiti superiori dei valori di anti-TSHr nelle coorti dei soggetti sani e dei pazienti affetti da malattie tiroidee senza la diagnosi del morbo di Graves erano rispettivamente di 1.22 IU/L e di 1.53 IU/L (97.5<sup>i</sup> percentili).

\* 91 con tiroidite subacuta, 45 con gozzo adenomatoso, 27 con malattia di Hashimoto, 32 con tiroidite indolore, 7 con noduli tiroidei autonomamente funzionanti, 1 con gozzo multinodulare tossico, 7 altri

Ogni laboratorio deve controllare l'applicabilità dei valori di riferimento alla propria popolazione di pazienti e, se necessario, determinare intervalli di riferimento propri.

### Dati specifici sulla performance del test

Qui di seguito sono riportati i dati rappresentativi delle prestazioni sugli analizzatori. I risultati dei singoli laboratori possono differire da questi.

### Precisione

La precisione è stata determinata impiegando reattivi Elecsys, pool di sieri umani e controlli, eseguiti in base ad un protocollo (EP05-A3) del CLSI (*Clinical and Laboratory Standards Institute*): 2 serie al giorno, ciascuna in duplicato, per 21 giorni (n = 84). Sono stati ottenuti i seguenti risultati:

Analizzatore <b>cobas e 411</b>					
Campione	Media IU/L	Ripetibilità		Precisione intermedia	
		DS IU/L	CV %	DS IU/L	CV %
Siero umano 1	1.38	0.097	7.0	0.170	12.3
Siero umano 2	1.82	0.157	8.6	0.187	10.2
Siero umano 3	23.0	0.355	1.5	0.419	1.8
Siero umano 4	37.2	0.313	0.8	0.487	1.3
PC <sup>b)</sup> ThyroAB 1	4.58	0.155	3.4	0.256	5.6
PC ThyroAB 2	18.1	0.390	2.2	0.513	2.8

b) PC = PreciControl

Analizzatori <b>cobas e 601</b> e <b>cobas e 602</b>					
Campione	Media IU/L	Ripetibilità		Precisione intermedia	
		DS IU/L	CV %	DS IU/L	CV %
Siero umano 1	1.41	0.105	7.5	0.129	9.1
Siero umano 2	1.87	0.140	7.5	0.161	8.6
Siero umano 3	22.7	0.252	1.1	0.347	1.5
Siero umano 4	37.5	0.298	0.8	0.505	1.3
PC ThyroAB 1	4.42	0.145	3.3	0.178	4.0
PC ThyroAB 2	18.1	0.342	1.9	0.397	2.2

### Confronto tra metodi

Il confronto del test Elecsys Anti-TSHR, [REF] 08496609190 (analizzatore **cobas e 601**; y), con il test Elecsys Anti-TSHR, [REF] 04388780190 (analizzatore **cobas e 601**; x), ha prodotto le seguenti correlazioni (IU/L):

Numero dei campioni misurati: 120

Passing/Bablok<sup>32</sup>

$$y = 0.983x + 0.328$$

$$\tau = 0.927$$

Regressione lineare

$$y = 0.995x + 0.258$$

$$r = 0.999$$

Le concentrazioni dei campioni erano comprese tra 0.824 e 37.5 IU/L.

## Specificità analitica

Non sono state rilevate reazioni crociate con autoanticorpi umani anti-tireoglobulina (< 4000 IU/mL) o anti-TPO (< 600 IU/mL).

Reattante che provoca reazioni crociate	Concentrazione testata mIU/mL
LH umano	<10000
FSH umano	<10000
hCG	<50000

## Letteratura

- McIntosh RS, Asghar MS, Weetman AP. The antibody response in human autoimmune thyroid disease. *Clin Sci* 1997;92:529-541.
- Schott M, SeiBler J, Scherbaum WA. Diagnostic testing for autoimmune thyroid diseases. *J Lab Med* 2006;34(4):254-257.
- Feldt-Rasmussen U. Analytical and clinical performance goals for testing autoantibodies to thyroperoxidase, thyroglobulin, and thyrotropin receptor. *Clin Chem* 1996;42(1):160-163.
- Farid NR, Szkudlinski MW. Minireview: structural and functional evolution of the thyrotropin receptor. *Endocrinology* 2004;145(9):4048-4057.
- Rapoport B, Chazenbalk GD, Jaume JC, et al. The thyrotropin (TSH) receptor: interaction with TSH and autoantibodies. *Endocrine Reviews* 1998;19(6):673-716.
- Michalek K, Morshed SA, Latif R, et al. TSH receptor autoantibodies. *Autoimmun Rev* 2009;9(2):113-116.
- Chiamolera MI, Wondisford FE. Minireview: Thyrotropin-releasing hormone and the thyroid hormone feedback mechanism. *Endocrinology* 2009;150:1091-1096.
- Paunkovic J, Paunkovic N. Does autoantibody-negative Graves' disease exist? A second evaluation of the clinical diagnosis. *Horm Metab Res* 2006;38:53-56.
- Sturniolo G, Gagliano E, Tonante A, et al. Toxic multinodular goitre. Personal case histories and literature review. *G Chir* 2013;34(9-10):257-259.
- Quadbeck B, Hoermann R, Roggenbuck U, et al. Sensitive thyrotropin and thyrotropin-receptor antibody determinations one month after discontinuation of antithyroid drug treatment as predictors of relapse in Graves' disease. *Thyroid* 2005;15:1047-1054.
- Okamoto Y, Tanigawa SI, Ishikawa K, et al. TSH receptor antibody measurements and prediction of remission in Graves' disease patients treated with minimum maintenance doses of antithyroid drugs. *Endocr J* 2006;53(4):467-472.
- Zöphel K, Wunderlich G, Kopprasch C, et al. Predictive value of thyrotropin receptor antibodies using the second generation TRAb human assay after radioiodine treatment in Graves' disease. *Nuklearmedizin* 2003;42:63-70.
- Barbesino G, Tomer Y. Clinical Utility of TSH Receptor Antibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:2247-2255.
- Kamijo K. TSH-receptor antibodies determined by the first, second and third generation assays and thyroid-stimulating antibody in pregnant patients with Graves' disease. *Endocr J* 2007;54(4):619-624.
- Bolton J, Sanders J, Oda Y, et al. Measurement of thyroid-stimulating hormone receptor autoantibodies by ELISA. *Clin Chem* 1999;45:2285-2287.
- Costagliola S, Morgenthaler NG, Hoermann R, et al. Second generation assay for thyrotropin receptor antibodies has superior diagnostic sensitivity for Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:90-97.
- Kamijo K. TSH receptor antibody measurement in patients with various thyrotoxicosis and Hashimoto's thyroiditis: a comparison of two two-step assays, coated plate ELISA using porcine TSH-receptor and coated tube radioassay using human recombinant TSH-receptor. *Endocr J* 2003;50(1):113-116.
- Zöphel K, Wunderlich G. Predictive value of TSH receptor antibody measurement in Graves' disease is independent on the TSH receptor (human or porcine) but depends on the generation of the assay used. *Endocr J* 2006;53(6):869-870.
- Zöphel K, von Landenberg P, Roggenbuck D, et al. Are porcine and human TSH receptor antibody measurements comparable? *Clin Lab* 2008;54(1-2):1-8.
- Sanders J, Evans M, Premawardhana LDKE, et al. Human monoclonal thyroid stimulating autoantibody. *Lancet* 2003;362:126-128.
- Sanders J, Jeffreys J, Depraetere H, et al. Characteristics of a human monoclonal autoantibody to the thyrotropin receptor: sequence, structure and function. *Thyroid* 2004;14:560-570.
- Rees Smith B, Bolton J, Young S, et al. A new assay for thyrotropin receptor autoantibodies. *Thyroid* 2004;14:830-835.
- Hermesen D, Broecker-Preuss M, Casati M, et al. Technical evaluation of the first fully automated assay for the detection of TSH receptor autoantibodies. *Clinica Chimica Acta* 2009;401:84-89.
- Hermesen D, Eckstein A, Schinner S, et al. Reproducibility of Elecsys® Anti-TSHR Test Results in a Lot-to-Lot Comparison. *Horm Metab Res* 2010;42:295-297.
- Schott M, Hermesen D, Broecker-Preuss M, et al. Clinical value of the first automated TSH receptor autoantibody assay for the diagnosis of Graves' disease (GD): an international multicenter trial *Clin Endocrinol* 2009;71:566-573.
- Syme NR, Toft AD, Stoddart M, et al. Clinical performance of the Roche cobas e411 automated assay system for thyrotropin-receptor antibodies for the diagnosis of Graves' disease. *Ann Clin Biochem* 2011;48:471-473.
- Tozzoli R, Bagnasco M, Giavarina D, et al. TSH receptor autoantibody immunoassay in patients with Graves' disease: Improvement of diagnostic accuracy over different generations of methods. Systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev* 2012;12:107-113.
- Occupational Safety and Health Standards: Bloodborne pathogens. (29 CFR Part 1910.1030). Fed. Register.
- Directive 2000/54/EC of the European Parliament and Council of 18 September 2000 on the protection of workers from risks related to exposure to biological agents at work.
- Grimsey P, Frey N, Bendig G, et al. Population pharmacokinetics of exogenous biotin and the relationship between biotin serum levels and in vitro immunoassay interference. *Int J Pharmacokinet* 2017;2:247-256, Future Science Ltd London, UK. cited 2018 Jan 1. Available from: <http://www.future-science.com/doi/10.4155/ipk-2017-0013>
- Piketty ML, Prie D, Sedel F, et al. High-dose biotin therapy leading to false biochemical endocrine profiles: validation of a simple method to overcome biotin interference. *Clin Chem Lab Med* 2017 May 1;55(6):817-825. doi: 10.1515/cclm-2016-1183.
- 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.

Questo prodotto ed i relativi componenti sono manifatturati sotto licenza di RSR Ltd., Cardiff, Regno Unito, conformemente ai seguenti brevetti: EP1021721, EP1456234, EP1565493, EP2383296, US6844162, US8298769, US8298771, US8309693, US9751940, US8110664, US8753637, US8900823 e gli equivalenti esteri dei suddetti diritti brevettuali. Altri brevetti in corso di registrazione.

Per ulteriori informazioni, consultare la guida o il manuale d'uso appropriato per l'analizzatore specifico, i rispettivi fogli di applicazione e le metodiche di tutti i componenti necessari (se disponibili nel vostro paese).


In questa metodica, per separare la parte intera da quella frazionaria in un numero decimale si usa sempre il punto. Il separatore delle migliaia non è utilizzato.

Esiste la necessità di segnalare qualsiasi incidente grave verificatosi in relazione al dispositivo sia al fabbricante che all'autorità competente dello Stato membro in cui l'utilizzatore e/o il paziente è stabilito.

# Elecsys Anti-TSHR

**Simboli**

Oltre a quelli indicati nello standard ISO 15223-1, Roche Diagnostics impiega i seguenti simboli:

<b>CONTENT</b>	Contenuto della confezione
<b>SYSTEM</b>	Analizzatori/strumenti sui quali i reagenti possono essere utilizzati
<b>REAGENT</b>	Reagente
<b>CALIBRATOR</b>	Calibratore
	Volume per la ricostituzione
<b>GTIN</b>	Global Trade Item Number

Rx only Per gli USA. Attenzione: secondo la legge federale, la vendita di questo prodotto deve avvenire solo dietro richiesta di un medico.

Le aggiunte, cancellazioni o modifiche sono indicate mediante una linea verticale posizionata al margine.

© 2024, Roche Diagnostics



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

