


REF		Σ	SYSTEM
09005773190	09005773500	100	cobas e 411 cobas e 601 cobas e 602

Svenska

Systeminformation

För analysinstrumentet **cobas e 411**: testnummer 670
 För analysinstrumenten **cobas e 601** och **cobas e 602**:
 Applikationskod 127

Användningsområde

Immunanalys för in vitro-kvantitativ bestämning av nedbrytningsprodukter av typ I-kollagen i humanserum och plasma som ett medel vid bedömningen av benresorption. Analysen kan användas som en hjälp för att övervaka antiresorptiv behandling hos patienter med osteoporos.

Elektrokemiluminiscensimmunanalysen "ECLIA" är avsedd för användning på immunanalysinstrumenten **cobas e**.

Sammanfattning

Type I-kollagen är en viktig komponent i benmatrix, och dess nedbrytningsprodukter är de vanligaste benresorptionsmarkörerna.¹ Under normal benmetabolism bryts aktivt typ I-kollagen ner och små fragment går över i cirkulationen och utsöndras via njurarna.

Vid fysiologiskt eller patologiskt förhöjd benresorption (t.ex. hos äldre eller som ett resultat av osteoporos), bryts typ I-kollagen ner i ökad omfattning samtidigt med en ökning av mängden kollagenfragment i blodet.

Särskilt relevanta fragment är β -isomeriserade C (karboxi)-terminala korslänkande telopeptider (β -CTX) som producerats genom osteoklastisk hydrolys av type I-kollagen.^{1,2,3}

Förhöjda serumnivåer av isomeriserade C-terminaltelopeptider av typ I-kollagen har rapporterats för patienter med ökad benresorption. Serumnivåerna återvänder till de normala under antiresorptiv behandling.^{4,5,6,7}

Bestämning av C-terminaltelopeptider i serum rekommenderas för att kontrollera effektiviteten av antiresorptiv behandling (t.ex. bisfosfonater eller hormontillskottsbehandling – HRT) vid osteoporos eller andra bensjukdomar. På så sätt kan behandlingsinducerade förändringar påvisas efter endast några månader.^{8,9}

CTX i serum har valts ut av IOF-IFCC Bone Marker Standards Working Group som markör för benresorption, huvudsakligen baserat på följande kriterier:

- Det har utvärderats både för frakturprediktion och övervakning av osteoporosbehandlingar.
- Analysen är i hög grad tillgänglig för serum- eller plasmaprover, med väldokumenterade krav för provhantering och hållbarhet.
- Analyten är väl sammansatt och medger utveckling av tydligt definierad referensstandard.¹

Elecsys β -CrossLaps/serum-analys är specifik för tvärbundna β -isomeriserade typ I-kollagenfragment, oberoende av typen av tvärbindning (t.ex. pyrrol, pyridinolinier etc.).¹⁰ Analysspecificiteten garanteras genom användningen av två monoklonala antikroppar som vardera påvisar linjära β -8AA-oktapeptider (EKAHD- β -GGR). Elecsys β -CrossLaps/serum-analysen kvantifierar därför alla typ I-kollagen nedbrytningsfragment som innehåller den isomeriserade oktapeptiden β -8AA två gånger (β -CTX).^{6,7}

Analysprincip

Sandwich-princip. Total analyslängd: 18 minuter.

- Inkubation 1: 50 μ l prov och en biotinylerad monoklonal anti- β -CrossLaps-antikropp inkuberas tillsammans, och antigenet i provet frisätts från serumkomponenterna.
- Inkubation 2: Efter tillsats av streptavidininmärkta mikropartiklar och en monoklonal β -CrossLaps-specifik antikropp märkt med ett ruteniumkomplex^{a)}, bildas ett sandwich-komplex som binds till den fasta fasen genom interaktion mellan biotin och streptavidin.

- Reaktionsblandningen sugas in i mätkyvetten där mikropartiklarna fångas upp magnetiskt på elektrodens yta. Obundna substanser tas därefter bort med ProCell/ProCell M. Applicering av en spänning på elektroden ger sedan kemiluminiscent emission som mäts med en fotomultiplikator.
- Resultaten bestäms via en kalibreringskurva som är instrumentspecifikt genererad genom 2-punktskalibrering och en masterkurva som erhållits via reagensstreckkoden eller e-streckkoden.

a) Tris(2,2'-bipyridyl)rutenium(II)-komplex (Ru(bpy)₃²⁺)

Reagens – arbetslösningar

Reagensrackförpackningen är märkt CROSSL.

- M Streptavidintäckta mikropartiklar (transparent lock), 1 flaska, 6.5 ml:
Streptavidintäckta mikropartiklar 0.72 mg/ml; konserveringsmedel.
- R1 Anti- β -CrossLaps-Ab-biotin (grått lock), 1 flaska, 10 ml:
Biotinylerad monoklonal anti- β -CrossLaps-antikropp (mus) 2.5 mg/l;
fosfatbuffert 100 mmol/l, pH 7.2; konserveringsmedel.
- R2 Anti- β -CrossLaps-Ab-Ru(bpy)₃²⁺ (svart lock), 1 flaska, 8 ml:
Monoklonal anti- β -CrossLaps-antikropp (mus) märkt med
ruteniumkomplex 2.4 mg/l; fosfatbuffert 100 mmol/l, pH 7.2;
konserveringsmedel.

Försiktighetsåtgärder och varningar

För in vitro-diagnostisk användning för vårdpersonal. Iakttag de normala försiktighetsåtgärder som gäller för all hantering av laboratoriereagens.

Infektiöst eller mikrobiellt avfall:

Varning: hantera avfall som potentiellt biologiskt riskmaterial. Kassera avfall i enlighet med godkända laboratorieinstruktioner och -procedurer.

Fara för miljön:

Tillämpa alla relevanta lokala bortskafterbestämmelser för att säkerställa säker avyttring.

Säkerhetsdatablad kan beställas av användare inom professionen.

Detta kit innehåller komponenter klassificerade som följer, i enlighet med Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 1272/2008:



Varning

H317 Kan orsaka allergisk hudreaktion.

Förebyggande:

- P261 Undvik att inandas damm/rök/gaser/dimma/ångor/sprej.
- P272 Nedstänkta arbetskläder får inte avlägsnas från arbetsplatsen.
- P280 Använd skyddshandskar.

Reaktion:

P333 + P313 Vid hudirritation eller utslag: Sök läkarhjälp.

P362 + P364 Ta av nedstänkta kläder och tvätta dem innan de används igen.

Avfallshantering:

P501 Innehållet/behållaren lämnas till en godkänd avfallsstation. Produktsäkerhetsmärkingen följer EU GHS-riktlinjer.

Kontakttelefon, alla länder: +49-621-7590

Undvik skumbildning i alla reagens och provtyper (prover, kalibratorer och kontroller).

Reagenshantering

Reagensen i kitet har samlats ihop till en bruksfärdig enhet och får inte separeras.

All information som behövs för ett korrekt handhavande i instrumentet skannas in från reagensstreckkoderna.

Förvaring och hållbarhet

Förvara vid 2–8 °C.

Frys ej.

Förvara Elecsys-reagenskitet **stående** för att säkerställa full tillgång till mikropartiklarna under den automatiska blandningen före användningen.

Hållbarhet:	
öppnad vid 2–8 °C	fram till angivet utgångsdatum
öppnad förpackning vid 2–8 °C	12 veckor
i analysinstrumenten	8 veckor

Provmaterial och beredning

Endast provmaterialen nedan analyserades och befanns godtagbara.

Serum som tagits med standardprovorr eller rör som innehåller separationsgel.

K₂-EDTA, K₃-EDTA och Li-heparinplasma.

Li-heparinplasmarrör innehållande separationsgel kan användas.

Kriterium: Lutning 1.00 ± 0.10 + intercept inom $\leq \pm 0.02$ ng/ml + korrelationskoefficient ≥ 0.95 .

Rekommendationen är att blod tas som faste-, morgonprover. För långvariga undersökningar ska proverna alltid tas under samma förhållanden som grundprovet, då serum β -CTX-koncentrationen i viss utsträckning är avhängig av en dygnsrytm.

K₂- eller K₃-EDTA-plasma är provet att föredra, då det är hållbart längre än serum.

Hållbarhet för serum: 6 timmar vid 20–25 °C, 8 timmar vid 2–8 °C.

Hållbarhet för Li-heparinplasma: 4 timmar vid 20–25 °C, 8 timmar vid 2–8 °C.

Hållbarhet för K₂- och K₃-EDTA-plasma: 24 timmar vid 20–25 °C, 8 dagar vid 2–8 °C.

Serum, heparinbehandlad och EDTA-plasma är hållbar i 3 månader vid –20 °C (± 5 °C). Under längre perioder, förvara vid –80 °C (± 10 °C). Frys endast en gång.

Hemolyserade prover (Hb > 0.5 g/dl) framkallar en minskning i β -CTX-koncentrationen.

De angivna provtyperna analyserades med ett urval provtagningsrör som var kommersiellt tillgängliga vid tidpunkten för analysen, dvs. alla tillgängliga rör från alla tillverkare analyserades inte. Provtagningsystem från olika tillverkare kan innehålla olikartade material som i vissa fall kan påverka analysresultaten. Följ tillverkarens instruktioner vid hantering av prover i primärrör (provtagningsystem).

Centrifugera prover som innehåller fällning innan analysen utförs.

Använd inte värmeinaktiverade prover.

Använd inte prover och kontroller som stabiliserats med azid.

Säkerställ att prover, kalibratorer och kontroller har uppnått 20–25 °C före mätning.

På grund av möjliga avdunstningseffekter ska prover, kalibratorer och kontroller i analysinstrumentet analyseras/mätas inom 2 timmar.

Medföljer förpackningen

Se "Reagens – arbetslösningar" avsnittet för reagens.

Nödvändiga material (som ej medföljer)

- REF 11972316122, β -CrossLaps CalSet, för 4 x 1.0 ml
- REF 05618860190, PreciControl Varia, för 4 x 3.0 ml
- Allmän laboratorieutrustning
- Analysinstrumentet **cobas e**

Extramaterial för analysinstrumentet **cobas e 411**:

- REF 11662988122, ProCell, 6 x 380 ml systembuffert
- REF 11662970122, CleanCell, 6 x 380 ml rengöringslösning för mätcell
- REF 11930346122, Elecsys SysWash, 1 x 500 ml tvättvattentillsats
- REF 11933159001, Adapter for SysClean
- REF 11706802001, AssayCup, 60 x 60 reaktionskoppar
- REF 11706799001, AssayTip, 30 x 120 pipettspetsar
- REF 11800507001, Clean-Liner

Tillbehör för analysinstrumenten **cobas e 601** och **cobas e 602**:

- REF 04880340190, ProCell M, 2 x 2 l systembuffert
- REF 04880293190, CleanCell M, 2 x 2 l rengöringslösning för mätcell
- REF 03023141001, PC/CC-Cups, 12 koppar för förvärmning av ProCell M och CleanCell M före användning
- REF 03005712190, ProbeWash M, 12 x 70 ml rengöringslösning för körningsavslutning och sköljning under reagensbyte
- REF 12102137001, AssayTip/AssayCup, 48 magasin x 84 reaktionskoppar eller pipettspetsar, avfallspåsar
- REF 03023150001, WasteLiner, avfallspåsar
- REF 03027651001, SysClean Adapter M

Tillbehör för alla analysinstrument:

- REF 11298500316, ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, 5 x 100 ml systemrengöringslösning

Analys

Följ anvisningarna för det aktuella analysinstrumentet som finns i detta dokument för optimalt utförande av analysen. Analysinstrumentets specifika analysinstruktioner finns i användarhandboken.

Resuspension av mikropartiklarna sker automatiskt före användning. Läs in de analys specifika parametrarna via reagensstreckkoden. Skriv in den 15-siffriga nummersekvensen om streckkoden i undantagsfall inte kan läsas.

Säkerställ att de kylda reagensen får en temperatur på cirka 20 °C och placera dem på analysinstrumentets reagenskarusell (20 °C). Undvik skumbildning. Systemet reglerar automatiskt temperaturen på reagensen och öppnande/stängning av flaskorna.

Kalibrering

Spårbarhet: Denna metod har standardiserats mot referensstandarder exakt definierade genom utvägning av syntetisk peptid.

Varje Elecsys-reagensset har en streckkodad etikett med specifik information för kalibrering som gäller för den aktuella reagensloten. Den definierade masterkurvan är anpassad till analysinstrumentet med CalSet.

Kalibreringsfrekvens: Kalibrering måste utföras en gång per reagenslot med nytt reagens (dvs. inte senare än 24 timmar efter det att reagenskitet registrerades i analysinstrumentet).

Kalibreringsintervall kan utökas baserat på av laboratoriet godtagbar verifiering av kalibrering.

Ny kalibrering rekommenderas enligt följande:

- efter 8 veckor vid användning av samma reagenslot
- efter 7 dagar (vid användning av samma reagenskit i analysinstrumentet)
- vid behov, t.ex. när kvalitetskontrollnivån är utanför angivna gränser

Kvalitetskontroll

Vid kvalitetskontroll används PreciControl Varia.

Därutöver kan annat lämpligt kontrollmaterial användas.

Kontroller för de olika koncentrationsintervallen ska köras individuellt minst en gång per dygn när analysen körs, en gång per reagenskit och efter varje kalibrering.

Kontrollintervallen och -gränserna ska anpassas till varje laboratoriums egna krav. De erhållna värdena ska hamna inom angivna gränser. Varje laboratorium bör fastställa åtgärder som ska vidtas om värdena hamnar utanför de angivna gränserna.

Vid behov ska mätning av proverna göras om.

Följ gällande statliga regler och lokala riktlinjer vid kvalitetskontroll.

Beräkning

Analysinstrumentet räknar automatiskt ut analytkoncentrationen för varje prov (antingen i ng/ml eller pg/ml).

Interferenser

Effekten för analysprestanda hos följande endogena substanser och läkemedelssubstanser analyserades. Interferenser analyserades upp till angivna koncentrationer och ingen påverkan på resultaten observerades.

Endogena substanser

Substans	Analyserad koncentration
Bilirubin	$\leq 1112 \mu\text{mol/l}$ eller $\leq 65 \text{ mg/dl}$
Hemoglobin	$\leq 0.3 \text{ mmol/l}$ eller $\leq 500 \text{ mg/dl}$
Intralipid	$\leq 1500 \text{ mg/dl}$
Biotin	$\leq 4912 \text{ nmol/l}$ eller $\leq 1200 \text{ ng/ml}$
Reumatoida faktorer	$\leq 1000 \text{ IU/ml}$

Kriterium: För koncentrationer $\leq 0.50 \text{ ng/ml}$ är avvikelsen $\leq 0.05 \text{ ng/ml}$. För koncentrationer $> 0.50 \text{ ng/ml}$ är avvikelsen $\leq \pm 10 \%$.

Ingen högdos-"hook"-effekt föreligger vid β -CTx-koncentrationer på upp till 150 ng/ml (150000 pg/ml).

Läkemedelssubstanser

In vitro-analyser genomfördes på 17 vanligen använda läkemedel. Ingen interferens med analysen påvisades.

Dessutom analyserades följande specialläkemedel. Ingen interferens med analysen påvisades.

Specialläkemedel

Läkemedel	Analyserad koncentration mg/l
Ibandronat	6
Aktonel (Risedronat)	150
Vitamin D3	0.075
Kalciumkarbonat	2500
Vitamin D (25-OH)	1
17- β -Östradiol	2.5
β -Östradiol-17-valerat	2.5
β -Östradiol-3-sulfat	2.5

I sällsynta fall kan interferens beroende på extremt hög titer av antikroppar mot analys-specifika antikroppar, streptavidin och rutenium förekomma. Dessa effekter minimeras genom lämplig testdesign.

Resultaten kan påverkas av kliniska tillstånd som är kända för att påverka benresorption, t.ex. hyperparatyreos eller hypertyreos.

Försiktighet ska iaktas vid bedömning av β -CTx-nivåer i serum hos patienter med nedsatt njurfunktion, då detta kan leda till nedsatt utsöndring av β -CTx i serum och en följaktig ökning av de påvisade CTx-nivåerna i serum noteras.¹¹

Det finns bevis för att β -CTx kan förutsäga minskad bendensitet.¹² En korrelation med ökad risk för fraktur har dock ännu inte påvisats. Egenskaperna för β -CTx i händelse av hyperparatyreos eller hypertyreos har ännu inte heller beskrivits otvetydigt.

Vid diagnostisk användning ska resultaten alltid bedömas tillsammans med patientens anamnes, kliniska undersökningar och andra resultat.

De ska inte användas som enda metod för att påbörja eller ändra en pågående behandling.

Begränsningar och intervall

Mätintervall

0.01–6.00 ng/ml eller 10–6000 pg/ml (definierat av detektionsgränsen och högsta värdet på masterkurvan). Värden under detektionsgränsen rapporteras som $< 0.01 \text{ ng/ml}$ ($< 10 \text{ pg/ml}$). Värden över mätintervallet rapporteras som $> 6.00 \text{ ng/ml}$ ($> 6000 \text{ pg/ml}$).

Nedre mätgräns

Blankgräns, detektionsgräns och kvantifieringsgräns

Blankgräns = 0.008 ng/ml

Detektionsgräns = 0.01 ng/ml

Kvantifieringsgräns = 0.05 ng/ml

Blankgränsen, detektionsgränsen och kvantifieringsgränsen bestämdes i enlighet med krav från CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) EP17-A2.

Blankgränsen är det 95:e percentilvärdet från $n \geq 60$ mätningar av analytfria prover över flera oberoende serier. Blankgränsen motsvarar koncentrationen nedan vilka analytfria prover som påvisas med en sannolikhet på 95 %.

Detektionsgränsen bestäms baserat på blankgränsen och standardavvikelsen hos prover som har en låg koncentration. Detektionsgränsen motsvarar den lägsta analytkoncentrationen som kan påvisas (värde över blankgränsen med en sannolikhet på 95 %).

Kvantifieringsgränsen är den lägsta analytkoncentration som kan mätas reproducerbart med en variationskoefficient för den intermediära precisionen på $\leq 20 \%$.

Spädning

Ej nödvändig beroende på det breda mätintervallet.

Referensvärden

1. Friska individer

Följande 95-percentiga referensintervall (RI) för serum β CTx för 1039 friska män, och för 1029 friska premenopausala och postmenopausala kvinnor (åldersintervall 24–76 år) erhöles från en dansk studie med Elecsys β -CrossLaps/serum-analysen. Personer som ingick i studien karakteriserades utifrån sin osteoporoshistorik och livsstil, och kvinnor efter sitt menopausala stadium och utifrån det faktum att de inte använde antiosteoporotiskt läkemedel. Baserat på de mönster i köns-, ålders- och menopausstratifierade 95-percentiga referensintervallen indelades dessa personer i åldersintervall för varje könstillhörighet, samt utifrån premenopausal och postmenopausal.¹³ Andra studier har visat att intervall kan skilja sig åt mellan etniciteter och geografiska platser.^{14,15} Därmed ska analysresultat jämföras med referensintervall som fastställts på material från liknande geografiska regioner och ska spegla samma könstillhörighet, ålder och pre-/postmenopausal status.

Tabellen visar de geometriska medelvärdena och 95-percentiga referensintervallen för friska män och kvinnor efter indelning för ålder och för menopaus för kvinnor från en dansk studie.¹³

Åldersintervall (år)	Män			Kvinnor		
	N	GM ^{b)} (pg/ml)	95 % RI (pg/ml)	N	GM (pg/ml)	95 % 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
Premenopaus	–	–	–	449	306	136–689
Postmenopaus	–	–	–	578	424	177–1015

b) Geometriskt medelvärde

Intraindividuell variation och minsta signifikanta förändring (LSC)

Den intraindividuell variationen för β CTx bestämdes i en subpopulation på 18 friska postmenopausala kvinnor (medelvärde β CTx vid grundnivån $0.516 \pm 0.217 \text{ ng/ml}$) vid 5 tidpunkter under 3 månader. Den intraindividuell medianvariationen som uttrycks genom medelvärde CVi (intraindividuell variationskoefficient) för serum β CTx-värden var 9.4 % (intervall, 4.1–27 %). På basis av denna CVi bestämdes den minsta signifikanta förändringen (LSC) vara 27 %, vilket innebär att en person bör

uppvisa en ≥ 27 -procentig minskning av β CTx-koncentrationer i serum vid anti-resorptiv behandling för att det ska vara $< 5\%$ chans ($p < 0.05$) att minskningen är resultatet av slumpvis variation i markörkoncentration.¹⁶

2. Övervakning under anti-resorptiv behandling

Påvisande av förändringar av β CTx-koncentrationer i serum är värdefullt vid övervakning av anti-resorptiv behandling med bisfosfonater och vid bedömning av patienternas följsamhet till behandlingen.¹⁷ Bisfosfonater inklusive alendronat, risedronat, ibandronat och zoledronsyra är läkemedel som vanligen används för att behandla osteoporos. De minskar benresorption genom att hämma osteoklaster och därigenom ökar bentätheten (BMD). BMD används i stor omfattning för att övervaka respons på behandling. Behandlingsinducerade steg i BMD är dock blygsamma (vanligen 2% per år). Om man tar ett upprepningsfel på $1-2\%$ i beaktande ses verkliga förändringar i BMD först flera år efter att behandling påbörjats. Behandlingsinducerade förändringar i benomsättningsmarkörer är betydligt snabbare och inträffar vid $3-6$ månader¹⁸ eller tidigare.

a. Ibandronatbehandling

DIVA-studien (Dosing IntraVenous Administration) involverade 1395 kvinnor i åldern $55-80$ år, som var > 5 år menopausala, med osteoporos diagnostiserad genom bentäthet under T-score mindre än -2.5 i ländryggen [L2-L4]. Deltagarna erhöll en daglig kalciumdos på 500 mg och 400 IU vitamin D. Ett doseringsschema med dagligt oralt intag av 2.5 mg ibandronat, vilket har en bevisad effekt mot benfraktur, jämfördes med ett doseringsschema med i.v. 3 mg var 3:e månad, och undersöktes för att upptäcka eventuellt sämre utfall.

Tabellen visar medianförändring (%) från grundnivåer av β CTx i serum efter 2, 3, 4, 6 och 12 månader⁹ samt efter 24 månader.¹⁹

Följande värden har erhållits från studier med Elecsys β -CrossLaps/serum-analysen på friska försökspersoner:

Månad	Oralt ibandronat 2.5 mg dagligen		I.v. ibandronat 3 mg var 3:e månad	
	N	Medianförändring (%) (95 % CI) ^{c)}	N	Medianförändring (%) (95 % 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 (ingen CI tillgänglig)	298	-53.4 (ingen CI tillgänglig)

c) Konfidensintervall

b. Andra antiosteoporotiska läkemedel

Studier med olika antiosteoporotiska läkemedel (alendronat, risedronat, zoledronsyra och andra läkemedel) vid licensierade doser visade att β CTx-minskningen från utgångsnivån varierade mellan behandlingarna, men β CTx i serum var kliniskt användbart vid övervakning av alla anti-resorptiva behandlingar. I en placebokontrollerad klinisk studie med friska postmenopausala kvinnor som jämförde förändringar av olika benomsättningsmarkörer, uppvisade β CTx-nivåer i serum den högsta minskningen med 63.7% i alendronatgruppen ($N = 75$) och 21.6% i placebogruppen ($N = 73$) efter 12 månader. β CTx i serum uppvisade den högsta korrelationen ($r = 0.60$, $p < 0.0001$) med förändringar i ländryggens bentäthet efter 12 månader.²⁰ I en klinisk studie som utfördes vid 54 studiecenter runt om i världen jämfördes effektiviteten hos 5 mg i.v. zoledronsyra vid ökningen av ländryggens bentäthet med 5 mg oralt risedronat och övervakades med benomsättningsmarkörer, t.ex. β CTx i serum.²¹ Den kraftiga minskningen av β CTx-nivåer som inträffade inom $9-11$ dagar efter att båda behandlingarna inletts bibehölls under de 12 månader som studien pågick. Minskningen av β CTx-nivåer efter 6 och 12 månader speglade effektiviteten hos båda läkemedlen, dvs. förändringarna i ländryggens bentäthet.

Jämförelse av den minst signifikanta förändringen (LSC) med den observerade förändringen för β CTx i serum är en ofta föreslagen metod för att fastställa dess fysiologiska relevans. En minskning av β CTx i serum på mindre än LSC på 27% hos en behandlad patient efter 3 månader från behandlingens början kan sålunda användas som en indikator på låg

följsamhet, alternativt att patienten svarar dåligt på den antiosteoporotiska behandlingen.¹⁷

Varje laboratorium bör undersöka överföringsmöjligheten av referensvärden till sin egen patientpopulation och, om så behövs, fastställa sina egna intervall.

Särskilda prestandadata

Representativa prestandadata som bestämts på analysinstrumenten anges nedan. Resultat som erhållits i individuella laboratorier kan variera.

Precision

Precisionen bestämdes med Elecsys-reagens, poolade humanseror och kontroller i ett protokoll (EP05-A3) från CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute): 2 körningar per dag i duplikat, vardera i 21 dagar ($n = 84$). Följande resultat erhöles:

Analysinstrumentet cobas e 411					
Prov	Medelvärde ng/ml	Repetierbarhet		Intermediär precision	
		SD ng/ml	CV %	SD ng/ml	CV %
Humanserum 1	0.041	0.003	6.5	0.004	10.7
Humanserum 2	0.403	0.008	2.1	0.011	2.8
Humanserum 3	3.14	0.040	1.3	0.064	2.0
Humanserum 4	4.90	0.068	1.4	0.100	2.0
Humanserum 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

Analysinstrumenten cobas e 601 och cobas e 602					
Prov	Medelvärde ng/ml	Repetierbarhet		Intermediär precision	
		SD ng/ml	CV %	SD ng/ml	CV %
Humanserum 1	0.052	0.002	3.8	0.002	4.1
Humanserum 2	0.438	0.008	1.8	0.009	2.0
Humanserum 3	3.05	0.045	1.5	0.050	1.7
Humanserum 4	4.80	0.061	1.3	0.065	1.4
Humanserum 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

Metodjämförelse

En jämförelse mellan Elecsys β -CrossLaps/serum-analysen, [REF] 09005773190 (analysinstrumentet **cobas e 601**; y) och Elecsys β -CrossLaps/serum-analysen, [REF] 11972308122 (analysinstrumentet **cobas e 601**; x) gav följande korrelationer (ng/ml):

Antal uppmätta prover: 142

$$\begin{aligned} \text{Passing/Bablok}^{22} & & \text{Linjär regression} \\ y = 0.947x - 0.006 & & y = 0.938x + 0.003 \\ r = 0.980 & & r = 1.000 \end{aligned}$$

Provkoncentrationerna låg mellan 0.035 och 5.99 ng/ml.

Analytisk specificitet

De monoklonala antikroppar som användes i Elecsys β -CrossLaps/serumanalysen påvisar alla fragment av typ I-kollagen innehållande β -BAA oktapeptiden två gånger. Ingen korsreaktivitet spårbar med osteokalcin, PTH eller ben-ALP.

Referenser

- 1 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.
- 2 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.
- 3 Fledelius C, Johnsen A, Cloos P, et al. Identification of a β -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.
- 4 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.
- 5 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.
- 6 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.
- 7 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.
- 8 Grey A, Bolland M, Wattie D, et al. Prolonged antiresorptive activity of zoledronate: a randomized, controlled trial. *JBMR* 2010;25(10):2251-2255.
- 9 Delmas PD, Adami S, Strugula C, et al. Intravenous Ibandronate Injections in Postmenopausal Women With Osteoporosis. *Arthritis & Rheumatism* 2006;54(6):1838-1846.
- 10 Te Koppele JM. European patent application, EP 0829724A1. Europäisches Patentamt, Bulletin 1998/12.
- 11 Pagani F, Bonetti G, Stefani 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.
- 12 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.
- 13 Jorgensen NR, Mollehave LT, Hansen YBL, et al. Comparison of two automated assays of BTM (β CTx and P1NP) and reference intervals in a Danish population. *Osteoporos Int* 2017;28:2103-2113.
- 14 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.
- 15 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.
- 16 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.
- 17 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.
- 18 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.
- 19 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.
- 20 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.
- 21 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.
- 22 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.







Mer information finns i användarhandboken för det aktuella analysinstrumentet, i respektive applikationsark samt i produktinformationen och metodbladen för alla nödvändiga komponenter (om de är tillgängliga i ditt land).

I detta metodblad används alltid punkt som decimalavgränsare för att markera gränsen mellan hela tal och decimaler i ett decimaltal. Tusentalsavgränsare används inte.

Allvarliga incidenter som har inträffat med produkten ska rapporteras till tillverkaren och till berörd myndighet i det land där användaren och/eller patienten uppehåller sig.

Symboler

Roche Diagnostics använder följande symboler och tecken utöver de som anges i ISO 15223-1-standarden (för USA: se dialog. Roche.com för definition av symboler som används):

	Innehåll i förpackning
	Analysinstrument på vilka reagensen kan användas
	Reagens
	Kalibrator
	Volym för rekonstituering
	Globalt artikelnummer

Tillägg, borttagningar eller ändringar anges med ett ändringsstreck i marginalen.

© 2021, Roche Diagnostics

 0123



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

+800 5505 6606

