

Dimension® EXL™ integrated chemistry system LOCI® Module

Flex® reagent cartridge

TSHL

See shaded sections: Updated information from 2019-05 version.

Issue Date 2020-08

LOCI Thyroid Stimulating Hormone

Intended Use: The TSHL method is an *in vitro* diagnostic test for the quantitative measurement of Thyroid Stimulating Hormone (TSH, thyrotropin) in human serum and plasma on the Dimension® EXL™ integrated chemistry system with LOCI® Module. Measurements of TSH are used in the diagnosis and monitoring of thyroid disease.

Summary: Thyroid stimulating hormone is a glycoprotein secreted by the anterior lobe of the pituitary gland. TSH stimulates the normal thyroid gland to synthesize and secrete thyroxine (T4) and triiodothyronine (T3).¹ Although less sensitive measurements of TSH (or free T4) can be used to diagnose severe, clinically apparent hypo- or hyperthyroidism, only a highly sensitive TSH assay has sufficient clinical sensitivity to detect the minor degrees of thyroxine excess or deficiency associated with early, subclinical phases of hypo- or hyperthyroidism.^{1,2} The TSHL assay meets the criteria of a "third generation" assay, defined as a functional sensitivity of ≤ 0.02 mIU/L with a between-run coefficient of variation (CV) of $\leq 20\%$.²

Principles of Procedure: The TSHL method is a homogeneous, sandwich chemiluminescent immunoassay based on LOCI® technology. The LOCI® reagents include two synthetic bead reagents and a biotinylated anti-TSH monoclonal antibody fragment. The first bead reagent (Sensibeads) is coated with streptavidin and contains a photosensitizer dye. The second bead reagent (Chemibeads) is coated with a second anti-TSH monoclonal antibody and contains chemiluminescent dye. Sample is incubated with biotinylated antibody and Chemibeads to form bead-TSH-biotinylated antibody sandwiches. Sensibeads are added and bind to the biotin to form bead-pair immunocomplexes. Illumination of the complex at 680 nm generates singlet oxygen from Sensibeads which diffuses into the Chemibeads, triggering a chemiluminescent reaction. The resulting signal is measured at 612 nm and is a direct function of the TSH concentration in the sample.^{3,4}

Reagents

Wells ^{a,b}	Form	Ingredient	Concentration ^c	Source
1 – 2	Liquid	Biotinylated TSH antibody	7.5 µg/mL	Mouse monoclonal
3 – 4	Liquid	TSH antibody coated Chemibeads	200 µg/mL	Mouse monoclonal
5 – 6	Liquid	Streptavidin Sensibeads	1400 µg/mL	Recombinant <i>E. coli</i>
7 – 8	Empty			

a. Wells are numbered consecutively from the wide end of the cartridge.

b. Wells 1 – 6 contain buffers, stabilizers and preservatives.

c. Nominal value per well in a cartridge.

Risk and Safety:



H317
P280, P272, P302 + P352, P333 + P313, P501

Warning!

May cause an allergic skin reaction.

Wear protective gloves/protective clothing/eye protection/face protection. Contaminated work clothing should not be allowed out of the workplace. IF ON SKIN: Wash with plenty of soap and water. If skin irritation or rash occurs: Get medical advice/attention. Dispose of contents and container in accordance with all local, regional, and national regulations.

Contains: 5-chloro-2-methyl-3(2h)-isothiazolone mixture with 2-methyl-3(2h)-isothiazolone.

Safety data sheets (MSDS/SDS) available on siemens.com/healthcare

Precautions: Used HM reaction vessels contain human body fluids; handle with appropriate care to avoid skin contact or ingestion.

For *in vitro* diagnostic use

Reagent Preparation: All reagents are liquid and ready to use.

Store at: 2 – 8 °C

Expiration: Refer to carton for expiration date of individual unopened reagent cartridges. Sealed wells on the instrument are stable for 30 days.

Open Well Stability: 3 days for wells 1 – 6

Specimen Collection and Handling: Recommended specimen types: serum, lithium and sodium heparin plasma, EDTA plasma.

Samples and controls stabilized with sodium azide cannot be used.

Collect serum and plasma specimens using recommended procedures for collection of diagnostic blood specimens by venipuncture.⁵ Separated samples are stable for 1 day at ambient temperature and 7 days at 2 – 8 °C. For longer storage, samples should be frozen at -20 °C for 1 month.^{5,7} Avoid repeated freezing and thawing.

Specimens must be free of particulate matter. To prevent the appearance of fibrin in serum samples, complete clot formation should take place before centrifugation. If clotting time is increased due to thrombolytic or anticoagulant therapy, the use of plasma specimens will allow for faster sample processing and reduce the risk of particulate matter.⁸

Follow the instructions provided with your specimen collection device for use and processing.⁹

The purpose of specimen storage information is to provide guidance to users; however, users may validate their own procedures for storing patient samples.

Procedure

TSHL Flex® reagent cartridge, Cat. No. RF612

Materials Provided

Materials Required But Not Provided

LOCI Thyroid Calibrator, Cat. No. RC610/RC610A
MULTI 2 Sample Diluent, Cat. No. KD694
TSH Sample Diluent, Cat. No. KD691
HM reaction vessels, Cat. No. RXV1A
Quality Control Materials

Test Steps

Sampling, reagent delivery, mixing, and processing are automatically performed by the Dimension® EXL™ with LM System. For details of this processing, refer to your Dimension® EXL™ with LM Operator's Guide.

Test Conditions

Sample Volume (delivered to the HM reaction vessel)	12 µL
Biotinylated Antibody Reagent Volume	20 µL
Chemibeads Reagent Volume	10 µL
Streptavidin Sensibeads Reagent Volume	12 µL
Temperature	37.0 °C
Reaction Time	16 minutes
Wavelength	Illumination 680 nm, Emission 612 nm
Type of Measurement	Chemiluminescence

Calibration

Assay Range 0.007 – 100 µIU/mL [mIU/L]^d
Calibration Material LOCI Thyroid Calibrator, Cat. No. RC610/RC610A
Calibration Scheme 5 levels, n = 3
Units µIU/mL [mIU/L]
(µIU/mL x 1) = [mIU/L]

Typical Calibration Levels

Level 2: 0.0 µIU/mL [mIU/L]
Level 3: 4.0 µIU/mL [mIU/L]
Level 4: 20 µIU/mL [mIU/L]
Level 5: 50 µIU/mL [mIU/L]
Level 6: 105 µIU/mL [mIU/L]

Calibration Frequency

A new calibration is required

- For each new lot of Flex® reagent cartridges
- After major maintenance or service, if indicated by quality control results
- As indicated in laboratory quality control procedures
- When required by government regulations

d. Système International d'Unités [SI units] are in brackets.

Quality Control

Follow government regulations or accreditation requirements for quality control frequency. At least once each day of use, analyze two levels of a Quality Control (QC) material with known Thyroid Stimulating Hormone concentrations. Follow your laboratory internal QC procedures if the results obtained are outside acceptable limits.

Results: The instrument calculates the concentration of TSH in µIU/mL [mIU/L] using the calculation scheme described in your Dimension® EXL™ with LM Operator's Guide.

Results of this test should always be interpreted in conjunction with the patient's medical history, clinical presentation and other findings.

Analytical Measurement Range (AMR): 0.007 – 100 µIU/mL [mIU/L]

This is the range of analyte values that can be measured directly from the specimen without any dilution or pretreatment that is not part of the usual analytical process and is equivalent to the assay range.

- Samples with results in excess of 100 µIU/mL [mIU/L] should be repeated on dilution.

Manual Dilution: Dilute with TSH Sample Diluent, Cat. No. KD691 or MULTI 2 Sample Diluent, Cat. No. KD694, to obtain results within reportable range. The recommended dilution factor is 5.

- Samples with results less than 0.007 µIU/mL [mIU/L] should be reported as "less than 0.007 µIU/mL [mIU/L]".

Limitations of Procedure

Patient samples may contain heterophilic antibodies that could react in immunoassays to give falsely elevated or depressed results. This assay has been designed to minimize interference from heterophilic antibodies. Nevertheless, complete elimination of this interference from all patient specimens cannot be guaranteed. As with any immuno-recognition measurement of a peptide, extremely rare genetic variants may exhibit varying degrees of detection. A test result that is inconsistent with the clinical picture and patient history should be interpreted with caution.^{10,11}

Performance of this assay has not been established with neonatal specimens.

The instrument reporting system contains flags and comments to provide the user with information regarding instrument processing errors, instrument status information and potential errors in TSHL results. Refer to your Dimension® EXL™ with LM Operator's Guide for the meaning of report flags and comments. Any report containing flags and/or comments should be addressed according to your laboratory's procedure manual and not reported.

United States Federal law restricts this device to sale by or on the order of a physician or other practitioner licensed by the laws of the State in which he practices, to use or order the use of the device.

Do not use in patients taking biotin supplements.

Maximum Observed Repeatability

The expected maximum observed standard deviations for repeatability (within-run precision) using n = 5 replicates at the following TSH concentrations are:

TSH Concentration	Acceptable SD Maximum
4.0 µIU/mL [mIU/L]	0.5 µIU/mL [mIU/L]
20.0 µIU/mL [mIU/L]	2.3 µIU/mL [mIU/L]

A system malfunction may exist if the acceptable SD maximum is exceeded.

Adult population: 0.358 – 3.74 µIU/mL [mIU/L]

The reference interval was transferred from that previously determined for the TSH method on the Dimension Vista® System. It represents the central 95% of results determined non-parametrically from a population of 297 apparently healthy adults (187 males and 110 females, 18 – 65 years of age). The original determination and transference to the TSHL method was done in accordance with CLSI/NCCLS C28-A2.¹²

Pediatric Population:

Pediatric Age Group	Number of Samples	Reference Intervals	
		µIU/mL	[mIU/L]
Infants (01 – 23 months)	75	0.867 – 6.43	0.867 – 6.43
Children (02 – 12 years)	185	0.704 – 4.01	0.704 – 4.01
Adolescents (13 – 20 years)	147	0.516 – 4.13	0.516 – 4.13

Reference intervals for the pediatric population (infants, children, and adolescents) were established for the Dimension® EXL™ TSHL method in accordance with the CLSI guideline EP28-A3c.¹³ Samples were collected prospectively from apparently healthy (euthyroid) pediatric subjects, using predefined inclusion criteria.

A non-parametric approach was used to establish the reference intervals for children and adolescents where the 2.5th and 97.5th percentiles of the distribution of values were calculated. For the infant population, the reference interval was calculated using an approach to accommodate the smaller sample size.¹⁴ The upper limit (97.5th percentile) of the infant reference interval was 6.43 µIU/mL[mIU/L]. Data from this infant population (n=75) have demonstrated a highly skewed distribution to the right; therefore, the estimate of the upper limit of the reference interval has some uncertainty with a 90% probability that the upper limit of the reference interval can be between 5.40–7.54 µIU/mL[mIU/L].

Each laboratory should establish its own expected values for TSH as performed on the Dimension® EXL™ with LM system.

Specific Performance Characteristics

The following data represent typical performance for the Dimension® EXL™ with LM system.

Material	Precision ^{15,a}		
	Mean	Standard Deviation (% CV)	
	µIU/mL [mIU/L]	Repeatability	Within-Lab
Bio-Rad Lyphochek®			
Level 1	0.457	0.015 (3.30)	0.021 (4.58)
Level 2	6.365	0.212 (3.34)	0.323 (5.07)
Level 3	41.750	1.135 (2.72)	1.616 (3.87)
Serum Pool 1	0.260	0.007 (2.60)	0.012 (4.67)
Serum Pool 2	2.107	0.059 (2.82)	0.103 (4.91)
Serum Pool 3	91.785	4.200 (4.58)	5.486 (5.98)

e. CLSI/NCCLS EP5-A2 was used. During each day of testing, two separate runs, with two test samples, for each test material, were analyzed for 20 days.
Lyphochek® is a registered trademark of Bio-Rad Laboratories, Irvine, CA 92618, USA.

Comparative Method	Method Comparison ¹⁶ Regression Statistics ^f			
	Slope	Intercept µIU/mL [mIU/L]	Correlation Coefficient	n
	Dimension Vista® TSH	1.05	-0.04	0.997

f. The method used to fit the linear regression line was ordinary least squares.
g. The range of Dimension Vista® TSH values in the correlation study was 0.009 to 97.2 µIU/mL [mIU/L].

Specificity

Hemolysis, Icterus, Lipemia (HIL) Interference

The TSHL method was evaluated for interference according to CLSI/NCCLS EP7-A2.¹⁷ Bias is the difference in the results between the control sample (without the interferent) and the test sample (contains the interferent) expressed in percent. Bias exceeding 10% is considered interference.

Substance Tested	Substance Concentration	TSH µIU/mL [mIU/L]	Bias* %
Hemoglobin (hemolysate)	500 mg/dL [0.31 mmol/L]	0.3 [0.3]	< 10
Hemoglobin (hemolysate)	750 mg/dL [0.47 mmol/L]	8 [8]	< 10
Bilirubin (unconjugated)	60 mg/dL [1026 µmol/L]	0.3 [0.3]	< 10
Bilirubin (unconjugated)	60 mg/dL [1026 µmol/L]	8 [8]	< 10
Bilirubin (conjugated)	40 mg/dL [684 µmol/L]	0.3 [0.3]	< 10
Bilirubin (conjugated)	60 mg/dL [1026 µmol/L]	8 [8]	< 10
Lipemia (Intralipid®)	3000 mg/dL [33.9 mmol/L]	0.3 [0.3]	< 10
Lipemia (Intralipid®)	3000 mg/dL [33.9 mmol/L]	8 [8]	< 10

Intralipid® is a registered trademark of Fresenius Kabi AG, Bad Homburg, Germany.

*Analyte results should not be corrected based on this bias.

Interfering Substances					
The TSHL method was evaluated for interference according to CLSI/NCCLS EP7-A2. ¹⁷ Bias is the difference in the results between the control sample (without the interferent) and the test sample (contains the interferent) expressed in percent. Bias exceeding 10% is considered interference.					
Analyte Concentration	Biotin Test Level (ng/mL)				
	50	100	250	500	1200
	% Bias				
0.3 µIU/mL	-3	-1.6	-9.2	-49.7	93.6
8 µIU/mL	-3.5	-3.5	-10.6	-42.5	-99.4

- Specimens that contain biotin at a concentration of 100 ng/mL demonstrate a less than or equal to 10% change in results. Biotin concentrations greater than this may lead to falsely depressed results for patient samples.
- The recommended adult daily dietary intake for biotin is 30 µg/day. Over the counter dietary supplements promoted for use in hair, skin and nail health may contain 5–100 mg of biotin, with recommendations to take multiple pills per day. Pharmacokinetic studies in healthy adults have shown that, in subjects ingesting 5 mg, 10 mg, and 20 mg of biotin, serum concentrations of biotin can reach up to 73 ng/mL, 141 ng/mL, and 355 ng/mL, respectively.¹⁸ Subjects who take up to 300 mg of biotin per day may have plasma biotin levels as high as 1160 ng/mL.¹⁹

Non-Interfering Substances

The following substances do not interfere with the TSHL method when present in serum at the concentrations indicated. Inaccuracies (biases) due to these substances are less than 10% at Thyroid Stimulating Hormone concentrations of 0.3 µIU/mL [mIU/L] and 8.0 µIU/mL [mIU/L].

Substance	Test Concentration	SI Units
Acetaminophen	20 mg/dL	1324 µmol/L
Amikacin	8 mg/dL	137 µmol/L
Ampicillin	5.3 mg/dL	152 µmol/L
Ascorbic Acid	6 mg/dL	342 µmol/L
Caffeine	6 mg/dL	308 µmol/L
Carbamazepine	3 mg/dL	127 µmol/L
Chloramphenicol	5 mg/dL	155 µmol/L
Chlordiazepoxide	1 mg/dL	33.3 µmol/L
Chlorpromazine	0.2 mg/dL	6.27 µmol/L
Cholesterol	500 mg/dL	12.9 mmol/L
Cimetidine	2 mg/dL	79.2 µmol/L
Creatinine	30 mg/dL	2652 µmol/L
Dextran 40	3000 mg/dL	750 µmol/L
Diazepam	0.51 mg/dL	18.0 µmol/L
Digoxin	6.1 ng/mL	7.8 nmol/L
Erythromycin	6 mg/dL	81.6 µmol/L
Ethanol	400 mg/dL	86.8 mmol/L
Ethosuximide	25 mg/dL	1770 µmol/L
Furosemide	6 mg/dL	181 µmol/L
Gentamicin	1 mg/dL	21 µmol/L
Heparin	3 U/mL	3000 U/L
Ibuprofen	50 mg/dL	2427.2 µmol/L
Immunoglobulin G (IgG)	5 g/dL	50 g/L
Lidocaine	1.2 mg/dL	51.2 µmol/L
Lithium	2.2 mg/dL	3.2 mmol/L
Nicotine	0.1 mg/dL	6.2 µmol/L
Penicillin G	25 U/mL	25000 U/L
Pentobarbital	8 mg/dL	354 µmol/L
Phenobarbital	10 mg/dL	431 µmol/L
Phenytoin	5 mg/dL	198 µmol/L
Primidone	4 mg/dL	183 µmol/L
Propoxyphene	0.16 mg/dL	4.9 µmol/L
Protein: albumin	6 g/dL	60 g/L
Protein: Total	10.6 g/dL	106 g/L
Rheumatoid Factor	500 IU/mL	500,000 IU/L
Salicylic Acid	60 mg/dL	4.34 mmol/L
Theophylline	4 mg/dL	222 µmol/L
Urea	500 mg/dL	83.3 mmol/L
Uric Acid	20 mg/dL	1190 µmol/L
Valproic Acid	50 mg/dL	3467 µmol/L

Hook Effect

One-step sandwich immunometric assays are susceptible to a high dose "hook effect," where an excess of antigen prevents simultaneous binding of the capture and detection antibodies to a single analyte molecule.²⁰ Such samples must be diluted and re-assayed prior to reporting the results. The TSHL method shows no hook effect up to 30000 µIU/mL [mIU/L].

Cross-reactivity

The following substances cross-react with the TSHL method when tested at a TSH level of 0.000 µIU/mL [mIU/L] at the concentrations indicated:

Substance	Concentration Tested	Cross-reactivity
FSH	1000 mIU/mL [IU/L]	≤ 0.005 µIU/mL
LH	1000 mIU/mL [IU/L]	≤ 0.005 µIU/mL
hCG	200,000 mIU/mL [IU/L]	≤ 0.005 µIU/mL

Recovery

Known amounts of TSH (WHO 2nd IRP 80/558) were added to a human serum pool with a baseline TSH value of 0.24 µIU/mL [mIU/L]. The sample concentrations were measured and the calculated percent recovery ranged from 98% to 107% with a mean recovery of 102%.

$$\% \text{ Recovery} = \frac{\text{Value obtained} - \text{Baseline}}{\text{Amount Added}} \times 100$$

Dilution Recovery

Six samples with TSH values from 35.2 to 91.9 µIU/mL [mIU/L] were diluted with TSH Sample Diluent and MULTI 2 Sample Diluent and tested by the Dimension® EXL™ TSHL method. The observed values were plotted against the expected values for each sample and slopes of 0.97 to 1.05 were obtained. The linear relationship was verified by second order polynomial regression (no significant quadratic term at 95% confidence).

Limit of Detection and Limit of Blank²¹

The Limit of Detection (LoD) for the TSHL method is 0.004 µIU/mL [mIU/L], determined consistent with CLSI guideline EP17-A and with proportions of false positives (α) less than 5% and false negatives (β) less than 5%; based on 264 determinations, with 120 blank and 144 low level samples.

The Limit of Blank (LoB) is 0.0025 µIU/mL [mIU/L].

- LoD is the lowest concentration of analyte that can be detected reliably.
- LoB is the highest concentration that is likely to be observed for a blank sample.

Functional Sensitivity: 0.007 µIU/mL [mIU/L]

The functional sensitivity represents the lowest concentration with an observed 20% coefficient of variation. The functional sensitivity was determined with multiple serum pools in the range of 0.003 to 0.034 µIU/mL [mIU/L]. All samples were assayed using one replicate per sample, twice a week for 6 weeks, with a recalibration after 3 weeks. Based on this study, the TSHL method meets the definition of a third generation TSH assay.²

Symbols Key: See adjacent panel.

Bibliography: See adjacent panel.

Dimension Vista®, LOCI®, Dimension®, EXL™ and Flex® are trademarks of Siemens Healthcare Diagnostics.

©2008 Siemens Healthcare Diagnostics
All rights reserved.

Dimension® EXL™ integrated chemistry system LOCI® Module

Flex® reagent cartridge

TSHL

Siehe schraffierte Abschnitte; Aktualisierte Informationen gegenüber der Version 2019-05

Ausgabedatum 2020-08

LOCI thyroeastimulierendes Hormon (TSH)

Verwendungszweck: Der TSHL-Test ist ein *In-vitro*-Diagnostikum zur quantitativen Bestimmung von thyroeastimulierendem Hormon (TSH, Thyrotropin) in Humanserum und -plasma auf dem integrierten chemischen Dimension® EXL™-System mit dem LOCI®-Modul. Messungen des TSH werden in der Diagnose und Überwachung von Schilddrüsenerkrankungen eingesetzt.

Zusammenfassung: Das thyroeastimulierende Hormon ist ein Glykoprotein, das vom Vorderlappen der Hypophyse sekretiert wird. TSH wirkt stimulierend auf die Produktion und Ausschüttung von Thyroxin (T4) und Triiodthyronin (T3).¹ Gering empfindliche Messungen von TSH (oder FT4) können zwar zur Diagnose einer schweren, klinisch manifesten Über- oder Unterfunktion der Schilddrüse herangezogen werden, aber nur ein hochempfindlicher TSH-Test weist ausreichende klinische Sensitivität auf, um geringen Thyroxinüberschuss oder -mangel im Rahmen der frühen, subklinischen Phasen einer Unter- oder Überfunktion zu erkennen.^{1,2} Der TSHL-Test gilt als Test der „dritten Generation“ und weist eine funktionelle Sensitivität von $\leq 0,02$ mIU/l mit einem Variationskoeffizient (VK) zwischen den Serien von $\leq 20\%$ auf.²

Grundlagen des Verfahrens: Der TSHL-Test ist ein homogener Chemilumineszenz-Immunoassay nach dem Sandwich-Prinzip auf Basis der LOCI®-Technologie. Bei den LOCI®-Reagenzien handelt es sich um zwei synthetische Reagenzien (Kügelchen) und ein biotinyliertes Fragment eines monoklonalen Anti-TSH-Antikörpers. Das erste Reagenz (Sensibeads) ist mit Streptavidin beschichtet und enthält einen Photosensibilisator-Farbstoff. Beim zweiten Reagenz (Chemibeads) sind die Kügelchen mit einem zweiten monoklonalen Anti-TSH-Antikörper beschichtet und enthalten einen Chemilumineszenzfarbstoff. Die Probe wird mit den biotinylierten Antikörpern und Chemibeads inkubiert, um Sandwich-Komplexe aus Bead-TSH-biotinyliertem Antikörper zu bilden. Dann werden Sensibeads hinzugefügt, die sich an das Biotin binden und so genannte Bead-Pair-Immunkomplexe bilden. Bei einer Belichtung des Komplexes mit 680 nm erzeugen die Sensibeads Singulett-Sauerstoff, der in die Chemibeads diffundiert und eine Chemilumineszenzreaktion auslöst. Das hierdurch erzeugte Signal ist bei 612 nm messbar und der TSH-Konzentration in der Probe direkt proportional.^{3,4}

Reagenzien

Zellen ^{a,b}	Form	Inhaltsstoff	Konzentration ^c	Ursprung
1 – 2	Flüssig	Biotinylierter TSH-Antikörper	7.5 µg/ml	Maus, monoklonal
3 – 4	Flüssig	TSH-Antikörper-beschichtete Chemibeads	200 µg/ml	Maus, monoklonal
5 – 6	Flüssig	Streptavidin Sensibeads	1400 µg/ml	Rekombinante <i>E. coli</i>
7 – 8	Leer			

a. Die Zellen sind vom breiten Ende der Kassette aus durchgehend nummeriert.

b. Zellen 1 bis 6 enthalten Puffer, Stabilisatoren und Konservierungsmittel.

c. Nominalwert pro Zelle in einer Kassette.

Gefahrenhinweise und Sicherheitssätze:



H317
P280, P272, P302 + P352, P333 + P313, P501

Warnung!

Kann allergische Hautreaktionen verursachen.

Schutzhandschuhe/Schutzkleidung/Augenschutz/Gesichtsschutz tragen. Kontaminierte Arbeitskleidung nicht außerhalb des Arbeitsplatzes tragen. BEI KONTAKT MIT DER HAUT: Mit viel Wasser und Seife waschen. Bei Hautreizung oder -ausschlag: Ärztlichen Rat einholen/ärztliche Hilfe hinzuziehen. Inhalt und Behälter sind in Übereinstimmung mit den gesetzlichen Bestimmungen zu entsorgen.

Enthält: 5-chloro-2-methyl-3(2h)-isothiazolone mixture with 2-methyl-3(2h)-isothiazolone.

Sicherheitsdatenblätter (MSDS/SDS) verfügbar auf siemens.com/healthcare

Vorsichtsmaßnahmen: Gebrauchte HM-Reaktionsgefäße enthalten menschliche Körperflüssigkeiten; behandeln Sie die Gefäße mit der entsprechenden Vorsicht; vermeiden Sie Hautkontakt oder Verschlucken. *In-vitro*-Diagnostikum

Reagenzvorbereitung: Alle Reagenzien sind flüssig und gebrauchsfertig.

Aufbewahrung bei: 2 – 8 °C

Verfalldatum: Verfalldatum einzelner ungeöffneter Reagenzkassetten siehe Umkarton. Verschlussene Zellen sind im Gerät 30 Tage lang stabil.

Stabilität geöffneter Zellen: 3 Tage für Zellen 1 – 6

Probenentnahme und -handhabung: Empfohlene Probenotypen: Serum, Lithium- und Natriumheparin-Plasma, EDTA-Plasma.

Mit Natriumazid stabilisierte Proben und Kontrollsubstanzen können nicht verwendet werden.

Serum und Plasma nach empfohlenen Verfahren zur Entnahme diagnostischer Blutproben durch Venenpunktion entnehmen.⁵ Getrennte Proben sind bei Raumtemperatur 1 Tag und bei 2 – 8 °C 7 Tage stabil. Für eine längere Lagerung können Proben bei mindestens -20 °C eingefroren und 1 Monat aufbewahrt werden.^{6,7} Wiederholtes Einfrieren und Auftauen vermeiden.

Die Proben müssen partikelfrei sein. Um die Bildung von Fibrin in Serumproben zu vermeiden sollte vor dem Zentrifugieren eine vollständige Gerinnung abgewartet werden. Wenn die Gerinnungszeit aufgrund von thrombolytischer oder gerinnungshemmender Therapie erhöht ist, kann durch die Verwendung von Plasmaproben eine schnellere Probenbearbeitung und ein geringeres Risiko der Partikelbildung erreicht werden.⁸

Anweisungen zur Verwendung der Probenentnahmeverrichtung und zur Probenverarbeitung beachten.⁹

Die Hinweise darüber wie die Proben aufzubewahren sind, dienen als Hilfestellung. Benutzer können Verfahren zur Aufbewahrung von Patientenproben auch selbst validieren.

Verfahren

Mitgelieferte Materialien

TSHL Flex®-Reagenzkassette, Art.- Nr. RF612

Erforderliche, aber nicht mitgelieferte Materialien

LOCI Schilddrüsen-Kalibrator, Art.- Nr. RC610/RC610A
MULTI-2-Probenverdünnungslösung, Art.- Nr. KD694
TSH-Probenverdünnungslösung, Art.- Nr. KD691
HM-Reaktionsgefäße, Art.- Nr. RXV1A
Qualitätskontrollmaterialien

Testschritte

Probenentnahme, Reagenzzugabe, Mischung und Bearbeitung werden vom Dimension® EXL™-System mit LM automatisch durchgeführt. entnehmen Sie bitte dem Bedienungshandbuch des Dimension® EXL™-Systems mit LM.

Testbedingungen

Probenvolumen (in das HM-Reaktionsgefäß abgegeben)	12 µl
Volumen Reagenz biotinylierter Antikörper	20 µl
Volumen Chemibeads-Reagenz	12 µl
Volumen Streptavidin-Sensibeads-Reagenz	12 µl
Temperatur	37.0 °C
Reaktionszeit	16 Minuten
Wellenlänge	680 nm Belichtung, 612 nm Emission
Messverfahren	Chemilumineszenz

Kalibration

Messbereich 0.007 – 100 µIU/ml [mIU/l]^d
Kalibrationsmaterial LOCI Schilddrüsen-Kalibrator, Art.- Nr. RC610/RC610A
Kalibrationschema 5 Level, n = 3
Einheiten µIU/ml [mIU/l]
(µIU/ml x 1) = [mIU/l]

Typische Kalibrator-Level

Level 2: 0.0 µIU/ml [mIU/l]
Level 3: 4.0 µIU/ml [mIU/l]
Level 4: 20 µIU/ml [mIU/l]
Level 5: 50 µIU/ml [mIU/l]
Level 6: 105 µIU/ml [mIU/l]

Kalibrationshäufigkeit

Alle 30 Tage mit derselben Charge

Eine neue Kalibration ist erforderlich

- Für jede neue Charge von Flex®-Reagenzkassetten
- Nach größeren Wartungs- oder Servicemaßnahmen, falls die Ergebnisse der Qualitätskontrolle dies nahelegen
- Nach Maßgabe der Qualitätskontrollverfahren des Labors
- Nach Maßgabe behördlicher Vorschriften

d. SI-Einheiten sind in Klammern angegeben.

Qualitätskontrolle

Richten Sie sich bei der Häufigkeit der Qualitätskontrollen nach behördlichen Vorschriften oder den Zulassungsbestimmungen. In der Praxis sollten mindestens einmal täglich zwei Konzentrationsstufen eines Qualitätskontroll(QK-)materials mit bekannten TSH-Konzentrationen analysiert werden. Bei Ergebnissen außerhalb der akzeptablen Grenzwerte nach laborinternen QK-Vorschriften vorgehen.

Ergebnisse: Das Gerät berechnet anhand des im Bedienungshandbuch des Dimension® EXL™-Systems mit LM beschriebenen Berechnungsschemas den TSH-Gehalt in µIU/ml [mIU/l].

Resultate dieses Tests sollten stets in Verbindung mit der Vorgeschichte des Patienten, dem klinischen Bild und anderen Untersuchungsergebnissen interpretiert werden.

Analytischer Messbereich: 0.007 – 100 µIU/ml [mIU/l]

Dies ist der Bereich von Analysewerten, der ohne vorherige Verdünnung oder Vorbehandlung, die nicht Teil des üblichen Analysevorgangs ist, in der Probe direkt ermittelt werden kann, und entspricht dem Testbereich.

- Proben mit Ergebnissen von über 100 µIU/ml [mIU/l] sollten verdünnt und erneut analysiert werden.
Manuelle Verdünnung: Verdünnung mit TSH-Probenverdünnungslösung vornehmen, Art.- Nr. KD691 oder MULTI-2-Probenverdünnungslösung, Art.- Nr. KD694, um Ergebnisse innerhalb des Messbereichs zu erhalten. Der empfohlene Verdünnungsfaktor ist 5.
- Für Proben mit Ergebnissen unter 0.007 µIU/ml [mIU/l] sollte „weniger als 0.007 µIU/ml [mIU/l]“ angegeben werden.

Grenzen des Verfahrens

Patientenproben können heterophile Antikörper enthalten, die in Immunoassays zu fehlerhaft erhöhten oder verringerten Werten führen können. Dieser Test wurde so entwickelt, dass eine Interferenz durch heterophile Antikörper minimal ist. Wie bei jeder Bestimmung von Peptiden mit Immunoassays, können extrem seltene genetische Varianten unterschiedlich erfasst werden. Dennoch kann nicht bei allen Patientenproben eine Interferenz vollständig ausgeschlossen werden. Ein vom klinischen Bild und der Vorgeschichte des Patienten abweichendes Testergebnis sollte deshalb mit Vorsicht interpretiert werden.^{10,11}

Die Leistung dieses Tests wurde nicht mit neonatalen Proben untersucht.

Das integrierte Meldesystem des Geräts informiert den Nutzer durch Codes und Hinweise über Bearbeitungsfehler des Geräts, den Gerätestatus und mögliche Fehler bei den Ergebnissen der TSHL-Tests. Informationen zur Bedeutung der Fehlercodes und Hinweise finden Sie im Bedienungshandbuch des Dimension® EXL™-Systems mit LM. Berichte, die Fehlercodes und/oder Hinweise enthalten, sollten nicht weitergeleitet, sondern nach den im jeweiligen Labor geltenden Richtlinien korrigiert werden.

In den USA beschränkt die Gesetzgebung den Verkauf und die Verwendung dieses Testkits auf Ärzte, durch Ärzte autorisierte Personen oder andere Gesundheitsberufe mit Zulassung unter den Regularien des Bundeslandes, in dem derjenige praktiziert.

Nicht für die Anwendung bei Patienten, die Biotin-Präparate einnehmen.

Maximale ermittelte Wiederholbarkeit

Die erwarteten maximal beobachteten Standardabweichungen für die Wiederholbarkeit (Präzision innerhalb der Serie) bei n = 5 Replikaten betragen bei folgenden TSH-Konzentrationen:

TSH-Konzentration	Maximal akzeptable SA
4.0 µIU/ml [mIU/l]	0.5 µIU/ml [mIU/l]
20.0 µIU/ml [mIU/l]	2.3 µIU/ml [mIU/l]

Werden die aufgeführten akzeptablen SA-Höchstwerte überschritten, kann es sich um eine Fehlfunktion des Systems handeln.

Erwachsene: 0.358 – 3.74 µIU/ml [mIU/l]

Der Referenzbereich beruht auf dem zuvor für die TSH-Methode im Dimension Vista®-System ermittelten Referenzbereich. Er gibt die mittleren 95 % der nicht parametrisch ermittelten Ergebnisse einer Population von 297 gesunden Erwachsenen wieder (187 Männer und 110 Frauen, 18 – 65 Jahre alt). Die ursprüngliche Bestimmung und Übertragung auf die TSHL-Methode wurde in Übereinstimmung mit CLSI/NCCLS C28-A2 vorgenommen.¹² Jedes Labor sollte seine eigenen Erwartungswerte für TSH auf dem Dimension® EXL™-System mit LM ermitteln.

Kinder:

Altersgruppe	Probenzahl	Referenzbereiche	
		[µIU/mL]	[mIU/L]
Kleinkinder (01-23 Monate)	75	0.867 – 6.43	0.867 – 6.43
Kinder (02-12 Jahre)	185	0.704 – 4.01	0.704 – 4.01
Jugendliche (13-20 Jahre)	147	0.516 – 4.13	0.516 – 4.13

Referenzbereiche für die pädiatrische Population (Kleinkinder, Kinder und Jugendliche) wurden für die Dimension® EXL™ TSH Methode nach der CLSI Richtlinie EP28-A3c ermittelt.¹³ Proben wurden prospektiv anhand vorgegebener Einschlusskriterien von augenscheinlich gesunden (euthyreoten) pädiatrischen Patienten gesammelt. Getestet wurde auf einem Dimension® EXL™ System mit LM.

Ein nonparametrisches Verfahren wurde zur Berechnung der Referenzintervalle für Kinder und Jugendliche eingesetzt, wobei die 2.5- und 97.5-Perzentilen der Werteverteilung für jede Altersgruppe berechnet wurden. Für die Population der Kleinkinder wurde das Referenzintervall mit einem Verfahren berechnet, das die kleinere Gruppengröße berücksichtigt.¹⁴ Die Obergrenze (97.5te Perzentile) des Referenzbereichs der Kleinkinder lag bei 6.43 µIU/mL[mIU/L]. Die Daten dieser Kleinkinder-Population (n=75) zeigten eine stark nach rechts verschobene Verteilung; deswegen hat die berechnete Obergrenze dieses Referenzbereichs eine gewisse Unsicherheit mit einer Wahrscheinlichkeit von 90%, dass die Obergrenze des Referenzbereichs zwischen 5.40-7.54 µIU/mL[mIU/L] liegen kann.

Jedes Labor sollte seine eigenen erwarteten Bereiche für TSH am Dimension® EXL™ System mit LM etablieren.

Spezifische Leistungsdaten

Die folgenden Daten stellen die typische Leistung für das Dimension® EXL™-System mit LM dar.

Material	Präzision ^{15,a}	
	Mittelwert µIU/ml [mIU/l]	Standardabweichung (% VK) Wiederholbarkeit Innerhalb des Labors
Bio-Rad Lyphochek®		
Level 1	0.457	0.015 (3.30)
Level 2	6.365	0.212 (3.34)
Level 3	41.750	1.135 (2.72)
Serumpool 1	0.260	0.007 (2.60)
Serumpool 2	2.107	0.059 (2.82)
Serumpool 3	91.785	4.200 (4.58)

e. Zugrunde gelegt wurde CLSI/NCCLS EP5-A2. 20 Tage lang wurden an jedem Testtag zwei separate Durchläufe mit zwei Testproben für jedes Testmaterial analysiert.

Lyphochek® ist eine eingetragene Marke der Bio-Rad Laboratories, Irvine, CA 92618, USA.

Vergleichsmethode	Methodenvergleich ¹⁶ Regressionsstatistik ^f		Korrelations- koeffizient	n
	Steigung	Achsabschnitt µIU/ml [mIU/l]		
Dimension Vista® TSH	1.05	-0.04	0.997	210 ^g

f. Die lineare Regressionslinie wurde mit einer Analyse der kleinsten Quadrate angepasst.

g. Die Dimension Vista® TSH-Werte in der Korrelationsstudie lagen zwischen 0.009 und 97.2 µIU/ml [mIU/l].

Spezifität

HIL-Interferenz (Hämolyse, Ikterus, Lipämie)

Der TSHL-Test wurde nach CLSI/NCCLS EP7-A2 auf mögliche Interferenz evaluiert.¹⁵ Die Abweichung berechnet sich aus dem Werteunterschied in Prozent zwischen der Kontrollprobe (ohne Störsubstanz) und der Testprobe (mit Störsubstanz). Eine Abweichung von mehr als 10 % wird als Interferenz bezeichnet.

Getestete Substanz	Konzentration der Substanz	TSH µIU/ml [mIU/l]	Abweichung* %
Hämoglobin (Hämolsat)	500 mg/dl [0.31 mmol/l]	0.3 [0.3]	< 10
Hämoglobin (Hämolsat)	750 mg/dl [0.47 mmol/l]	8 [8]	< 10
Bilirubin (unkonjugiert)	60 mg/dl [1026 µmol/l]	0.3 [0.3]	< 10
Bilirubin (unkonjugiert)	60 mg/dl [1026 µmol/l]	8 [8]	< 10
Bilirubin (konjugiert)	40 mg/dl [684 µmol/l]	0.3 [0.3]	< 10
Bilirubin (konjugiert)	60 mg/dl [1026 µmol/l]	8 [8]	< 10
Lipämie (Intralipid®)	3000 mg/dl [33.9 mmol/l]	0.3 [0.3]	< 10
Lipämie (Intralipid®)	3000 mg/dl [33.9 mmol/l]	8 [8]	< 10

Intralipid® ist eine eingetragene Marke der Fresenius Kabi AG, Bad Homburg, Deutschland.

*Analysewerte dürfen nicht anhand dieser Abweichung korrigiert werden.

Störsubstanzen					
Der TSHL-Test wurde nach CLSI/NCCLS EP7-A2 auf mögliche Interferenz evaluiert. ¹⁷ Die Abweichung berechnet sich aus dem Werteunterschied in Prozent zwischen der Kontrollprobe (ohne Störsubstanz) und der Testprobe (mit Störsubstanz). Eine Abweichung von mehr als 10 % wird als Interferenz bezeichnet.					
Analyt-Konzentration	Biotin-Teststufe (ng/ml)				
	50	100	250	500	1200
	% Abweichung				
0.3 µIU/ml	-3	-1.6	-9.2	-49.7	93.6
8 µIU/ml	-3.5	-3.5	-10.6	-42.5	-99.4
* Proben, die Biotin in einer Konzentration von 100 ng/ml enthalten, zeigen eine Veränderung der Ergebnisse von kleiner oder gleich 10 %. Höhere Biotinkonzentrationen können zu falsch erhöhten Ergebnissen für Patientenproben führen.					
* Der empfohlene Referenzwert für die Aufnahme von Biotin für Erwachsene beträgt 30 µg/Tag. Rezeptfreie Nahrungsergänzungsmittel, die für gesunde Haare, Haut und Nägel vermarktet werden, können 5–100 mg Biotin enthalten, wobei eine Einnahmeempfehlung von mehreren Tabletten pro Tag besteht. Pharmakokinetische Studien mit gesunden Erwachsenen haben gezeigt, dass die Einnahme von 5 mg, 10 mg und 20 mg zu Biotin-Serumkonzentrationen von bis zu 73 ng/ml, 141 ng/ml und 355 ng/ml führen kann. ¹⁸ Studienteilnehmer, die bis zu 300 mg Biotin pro Tag einnehmen, können einen Biotin-Plasmaspiegel von 1160 ng/ml erreichen. ¹⁹					

Nicht störende Substanzen

Die folgenden Substanzen haben keinen Einfluss auf TSHL-Testergebnisse, wenn sie in den genannten Konzentrationen im Serum vorhanden sind. Ungenauigkeiten (Abweichungen) aufgrund dieser Substanzen belaufen sich bei einer TSH-Konzentration von 0.3 µIU/ml [mIU/l] und 8.0 µIU/ml [mIU/l] auf weniger als 10 %.

Substanz	Testkonzentration	SI-Einheiten
Acetaminophen	20 mg/dl	1324 µmol/l
Amikacin	8 mg/dl	137 µmol/l
Ampicillin	5.3 mg/dl	152 µmol/l
Ascorbinsäure	6 mg/dl	342 µmol/l
Koffein	6 mg/dl	308 µmol/l
Carbamazepin	3 mg/dl	127 µmol/l
Chloramphenicol	5 mg/dl	155 µmol/l
Chlordiazepoxid	1 mg/dl	33.3 µmol/l
Chlorpromazin	0.2 mg/dl	6.27 µmol/l
Cholesterin	500 mg/dl	12.9 mmol/l
Cimetidin	2 mg/dl	79.2 µmol/l
Kreatinin	30 mg/dl	2652 µmol/l
Dextran 40	3000 mg/dl	750 µmol/l
Diazepam	0.51 mg/dl	18.0 µmol/l
Digoxin	6.1 ng/ml	7.8 nmol/l
Erythromycin	6 mg/dl	81.6 µmol/l
Ethanol	400 mg/dl	86.8 mmol/l
Ethosuximid	25 mg/dl	1770 µmol/l
Furosemid	6 mg/dl	181 µmol/l
Gentamicin	1 mg/dl	21 µmol/l
Heparin	3 U/ml	3000 U/l
Ibuprofen	50 mg/dl	2427.2 µmol/l
Immunglobulin G (IgG)	5 g/dl	50 g/l
Lidocain	1.2 mg/dl	51.2 µmol/l
Lithium	2.2 mg/dl	3.2 mmol/l
Nikotin	0.1 mg/dl	6.2 µmol/l
Penicillin G	25 U/ml	25000 U/l
Pentobarbital	8 mg/dl	354 µmol/l
Phenobarbital	10 mg/dl	431 µmol/l
Phenytoin	5 mg/dl	198 µmol/l
Primidon	4 mg/dl	183 µmol/l
Propoxyphen	0.16 mg/dl	4.9 µmol/l
Protein: Albumin	6 g/dl	60 g/l
Gesamteiweiß	10.6 g/dl	106 g/l
Rheumafaktor	500 IU/ml	500,000 IU/l
Salicylsäure	60 mg/dl	4.34 mmol/l
Theophyllin	4 mg/dl	222 µmol/l
Harnstoff	500 mg/dl	83.3 mmol/l
Harnsäure	20 mg/dl	1190 µmol/l
Valproinsäure	50 mg/dl	3467 µmol/l

Hook-Effekt

Bei immunometrischen Sandwich-Tests kann bei hohen Konzentrationen ein "Hook-Effekt" auftreten, wobei ein Antigen-Überschuss die simultane Bindung der Bindungs- und Markierungsantikörper an ein einziges Analytmolekül verhindert.²⁰ Solche Proben müssen verdünnt und erneut analysiert werden, bevor die Ergebnisse weitergegeben werden. Die TSHL-Methode zeigt keinen Hook-Effekt bei Werten bis mindestens 30000 µIU/ml [mIU/l].

Kreuzreaktivität

Für die folgenden Substanzen wurde eine Kreuzreaktion mit der TSHL-Methode nachgewiesen, wenn sie bei einem TSH-Level von 0.000 µIU/ml [mIU/l] mit den unten angegebenen Konzentrationen getestet wurden:

Substanz	Gemessene Konzentration	Kreuzreaktivität
FSH	1000 mIU/ml [IU/l]	≤ 0.005 µIU/ml
LH	1000 mIU/ml [IU/l]	≤ 0.005 µIU/ml
hCG	200.000 mIU/ml [IU/l]	≤ 0.005 µIU/ml

Wiederfindung

Bekannte Mengen an TSH (WHO 2nd IRP 80/558) wurden einem Humanserumpool mit einer Ausgangskonzentration von 0.24 µIU/ml [mIU/l] hinzugefügt. Die Probenkonzentrationen wurden gemessen und der Bereich der berechneten prozentualen Wiederfindung lag bei 98 % bis 107 %, der mittlere Wiederfindungswert betrug 102 %.

$$\% \text{ Wiederfindung} = \frac{\text{Gemessener Wert} - \text{Ausgangskonzentration} \times 100}{\text{Hinzugefügte Menge}}$$

Wiederfindung nach Verdünnung

Sechs Proben mit TSH-Werten von 35.2 bis 91.9 µIU/ml [mIU/l] wurden mit der TSH-Probenverdünnungslösung und der MULTI-2-Probenverdünnungslösung verdünnt und mit der Dimension® EXL™ TSHL-Methode getestet. Die gemessenen Werte wurden für jede Probe mit den Erwartungswerten verglichen, und Steigungen von 0.97 bis 1.05 wurden ermittelt. Die lineare Beziehung wurde anhand von polynomialer Regression zweiter Ordnung geprüft (kein signifikanter quadratischer Term bei einem 95 %-Konfidenzintervall).

Grenzwert für Leerproben und Nachweisgrenze²¹

Die Nachweisgrenze (Limit of Detection, LoD) für den TSHL-Test wurde anhand der CLSI-Richtlinie EP17-A berechnet und beträgt 0.004 µIU/ml [mIU/l] mit einem Anteil an falsch positiven (α) unter 5 % und falsch negativen (β) Ergebnissen jeweils unter 5 %; basierend auf 264 Bestimmungen mit 120 Leerproben und 144 Proben mit bekannt niedrigen Konzentrationen.

Der Grenzwert für Leerproben (Limit of Blank, LoB) lag bei 0.0025 µIU/ml [mIU/l].

LoD stellt die niedrigste Analytkonzentration dar, die von Null unterschieden werden kann.

LoB ist die höchste Konzentration, die in einer Leerprobe beobachtet werden kann.

Funktionelle Sensitivität: 0.007 µIU/ml [mIU/l]

Die funktionelle Sensitivität stellt die niedrigste Konzentration mit einem ermittelten Variationskoeffizienten von 20 % dar. Die funktionale Sensitivität wurde durch mehrere Serumpools im Bereich von 0.003 bis 0.034 µIU/ml [mIU/l] bestimmt. Alle Proben wurden 6 Wochen lang zwei Mal in der Woche und mit einer Neukalibration nach 3 Wochen mit einem Replikat pro Probe getestet. Basierend auf dieser Studie kann der TSHL-Test als Test der „dritten Generation“ eingestuft werden.²

Symbolschlüssel: Siehe Verzeichnis im Anhang.

Literatur: Siehe Verzeichnis im Anhang.

Dimension Vista®, LOCI®, Dimension®, EXL™ und Flex® sind Warenzeichen von Siemens Healthcare Diagnostics.

©2008 Siemens Healthcare Diagnostics

Alle Rechte vorbehalten.



Siemens Healthcare Diagnostics Inc.
500 GBC Drive
Newark, DE 19714 USA



Dimension® EXL™ integrated chemistry system LOCI® Module

Flex® reagent cartridge

TSHL

Voir les sections ombrées : Informations mises à jour à partir de la version 2019-05

Date d'édition 2020-08

Hormone de stimulation de la thyroïde LOCI

Utilisation : La méthode TSHL est un test de diagnostic *in vitro* pour la mesure quantitative de l'hormone de stimulation de la thyroïde (TSH, thyrotropine) dans le sérum et le plasma humains sur le système de chimie intégré Dimension® EXL™ avec le module LOCI®. On se sert des mesures de TSH pour le diagnostic et la surveillance des pathologies thyroïdiennes.

Résumé : L'hormone de stimulation de la thyroïde est une glycoprotéine sécrétée par le lobe antérieur de l'hypophyse. La TSH stimule la glande normale de la thyroïde pour synthétiser et sécréter de la thyroxine (T4) et de la triiodothyronine (T3).¹ Bien qu'on puisse utiliser une mesure moins sensible de la TSH (ou de la T4 libre) pour diagnostiquer l'hypo- ou l'hyperthyroïdisme sévère, cliniquement apparent, seul un dosage de TSH très sensible a une sensibilité clinique suffisante pour détecter des degrés mineurs d'excès ou de déficit de thyroxine associés aux phases précoces et subcliniques de l'hypo- ou de l'hyperthyroïdisme.^{1,2} Le dosage de la TSHL remplit les critères de dosage de « troisième génération », caractérisé par une sensibilité fonctionnelle ≤ 0.02 mIU/l avec un coefficient de variation (CV) intrasérie $\leq 20\%$.²

Principe de la méthode : La méthode TSHL est un immunodosage homogène en sandwich à chimioluminescence basé sur la technologie LOCI®. Les réactifs LOCI® comprennent deux réactifs à billes synthétiques et un fragment d'anticorps monoclonal anti-TSH biotinylé. Le premier réactif à billes (Sensibead) est recouvert de streptavidine et contient un colorant photosensibilisateur. Le second réactif à billes (Chemibead) est recouvert d'un second anticorps monoclonal anti-TSH et contient un colorant chimioluminescent. L'échantillon est incubé avec l'anticorps biotinylé et les Chemibeads pour former des structures en sandwich bille-TSH-anticorps biotinylé. Les Sensibeads sont rajoutées et se lient à la biotine pour former des immunocomplexes de paires de billes. L'illumination du complexe à 680 nm génère de l'oxygène singulet à partir des Sensibeads. Il se diffuse dans les Chemibeads en déclenchant une réaction de chimioluminescence. Le signal obtenu, mesuré à 612 nm, dépend directement de la concentration de TSH dans l'échantillon.^{3,4}

Réactifs				
Puits ^{a,b}	Forme	Composant	Concentration ^c	Origine
1 – 2	Liquide	Anticorps de la TSH biotinylé	7.5 µg/ml	Souris monoclonal
3 – 4	Liquide	Chemibeads recouverts d'anticorps de la TSH	200 µg/ml	Souris monoclonal
5 – 6	Liquide	Sensibeads avec Streptavidine	1400 µg/ml	<i>E. coli</i> recombinante
7 – 8	Vide			

a. Les puits sont numérotés consécutivement, depuis l'extrémité la plus large de la cartouche.

b. Les puits 1 à -6 contiennent des tampons, des stabilisateurs et des conservateurs.

c. Valeur nominale par puits dans une cartouche.

Risque et sécurité :

H317
P280, P272, P302 + P352, P333 + P313, P501

Avertissement

Peut provoquer une allergie cutanée.

Porter des gants de protection/des vêtements de protection/un équipement de protection des yeux/du visage. Les vêtements de travail contaminés ne devraient pas sortir du lieu de travail. EN CAS DE CONTACT AVEC LA PEAU: laver abondamment à l'eau et au savon. En cas d'irritation ou d'éruption cutanée: consulter un médecin. Éliminer les contenus et les contenants conformément à toutes les réglementations locales, régionales et nationales.

Contient : 5-chloro-2-méthyl-3(2h)-isothiazolone mixture with 2-méthyl-3(2h)-isothiazolone.

Les fiches de sécurité sont disponibles sur [siemens.com/healthcare](https://www.siemens.com/healthcare)

Précautions : Après utilisation, les récipients de réaction HM contiennent des liquides biologiques humains. Manipuler avec soin pour éviter tout risque d'ingestion ou de contact avec la peau.

Pour diagnostic *in vitro*

Préparation des réactifs : Tous les réactifs sont liquides et prêts à l'emploi.

Conserver entre : 2 et 8 °C

Péremption : Voir la date de péremption indiquée sur l'emballage de chaque cartouche de réactifs non ouverte. Les puits fermés de l'instrument sont stables pendant 30 jours.

Stabilité des puits ouverts : 3 jours pour les puits 1 à 6

Prélèvement et manipulation des échantillons : Types d'échantillons recommandés : sérum ou plasma (héparine-lithium, héparine-sodium et EDTA).

Il n'est pas possible d'utiliser d'échantillons et de contrôles stabilisés à l'aide d'azide de sodium.

Prélever les échantillons de sérum et de plasma au moyen des procédures recommandées de prélèvement d'échantillons sanguins pour diagnostic par ponction veineuse.⁵ Les échantillons séparés sont stables pendant 1 jour à température ambiante et 7 jours à une température comprise entre 2 et 8 °C. Pour une conservation de plus longue durée, les échantillons de sérum doivent être congelés à -20 °C pendant 1 mois.^{6,7} Ne pas congeler et décongeler l'échantillon de manière répétée.

Les échantillons doivent être dépourvus de particules. Afin d'éviter l'apparition de fibrine dans les échantillons de sérum, il doit se produire une coagulation totale avant centrifugation. En cas d'augmentation du temps de coagulation due à un traitement thrombolytique ou anticoagulant, l'utilisation d'échantillons de plasma permet un traitement plus rapide des échantillons et réduit le risque lié aux particules.⁸

Suivre les instructions d'utilisation et de traitement fournies avec le dispositif de prélèvement des échantillons.⁹

Les informations de stockage des échantillons sont destinées à servir de référence aux utilisateurs ; ceux-ci peuvent toutefois valider leurs propres procédures de conservation des échantillons de patients.

Procédure

Matériel fourni

Cartouche de réactifs TSHL Flex®, réf. : RF612

Matériel requis mais non fourni

Calibrateur de la thyroïde LOCI, réf. : RC610/RC610A

Diluant d'échantillon MULTI 2, réf. KD694

Diluant d'échantillon TSH, réf. : KD691

Réacteurs HM, réf. : RXV1A

Matériel de contrôle de qualité

Étapes du dosage

L'échantillonnage, la distribution des réactifs, le mélange et le traitement sont automatiquement réalisés par le système Dimension® EXL™ avec LM. Pour les détails du traitement, voir le guide de l'opérateur de Dimension® EXL™ avec LM.

Conditions du dosage

Volume d'échantillon (versé sur le réacteur HM)	12 µl
Volume de réactif d'anticorps biotinylé	20 µl
Volume de réactif Chemibeads	10 µl
Volume de réactif Sensibeads avec streptavidine	12 µl
Température	37.0 °C
Temps de réaction	16 minutes
Longueur d'onde	Illumination 680 nm, émission 612 nm
Type de mesure	Chimiluminescence

Étalonnage

Domaine de mesure	0.007 – 100 µU/ml [mIU/l] ^d
Matériel d'étalonnage	Calibrateur de la thyroïde LOCI, réf. : RC610/RC610A
Schéma d'étalonnage	5 niveaux, n = 3
Unités	µU/ml [mIU/l] (µU/ml x 1) = [mIU/l]
Niveaux d'étalonnage types	Niveau 2 : 0.0 µU/ml [mIU/l] Niveau 3 : 4.0 µU/ml [mIU/l] Niveau 4 : 20 µU/ml [mIU/l] Niveau 5 : 50 µU/ml [mIU/l] Niveau 6 : 105 µU/ml [mIU/l]
Fréquence d'étalonnage	Tous les 30 jours pour chaque lot
Un nouvel étalonnage est requis	- Pour chaque nouveau lot de cartouches de réactifs Flex® - Après une maintenance ou une réparation majeure, en fonction des résultats du contrôle de qualité - Comme indiqué dans les procédures de contrôle de qualité du laboratoire - Selon les réglementations nationales en vigueur

d. Les unités SI [Système International d'Unités] sont indiquées entre crochets.

Contrôle de qualité

Se conformer aux réglementations ou aux exigences d'accréditation gouvernementales concernant la fréquence du contrôle de qualité. Analyser au moins une fois par jour d'utilisation deux niveaux d'un matériel de contrôle de qualité aux concentrations connues d'hormone de stimulation de la thyroïde. Suivre les procédures de contrôle de qualité internes du laboratoire si les résultats obtenus ne sont pas compris dans les limites acceptables.

Résultats : L'instrument calcule la concentration de TSH en µU/ml [mIU/l] suivant le protocole de calcul expliqué dans le guide de l'opérateur du système Dimension® EXL™ avec LM.

Les résultats de ce test doivent toujours être interprétés en rapport avec les antécédents médicaux du patient, les signes cliniques et autres constatations.

Intervalle de mesure analytique (AMR) : 0.007 – 100 µU/ml [mIU/l]

Il s'agit de l'intervalle des valeurs d'analyte pouvant être mesurées directement dans l'échantillon sans dilution ni traitement préalable, en dehors de la méthode d'analyse usuelle, et équivalent à l'intervalle de dosage.

- Les échantillons renvoyant des résultats supérieurs à 100 µU/ml [mIU/l] doivent être répétés à la dilution.
- Dilution manuelle :** Diluer avec le diluant d'échantillon TSH, réf. : KD691 ou le diluant d'échantillon MULTI 2, réf. KD694 pour obtenir des résultats compris dans l'intervalle communicable. Le facteur de dilution recommandé est de 5.
- Les échantillons dont les résultats sont inférieurs à 0.007 µU/ml [mIU/l] doivent être signalés comme « inférieurs à 0.007 µU/ml [mIU/l] ».

Limites de la procédure

Les échantillons de patients peuvent contenir des anticorps hétérophiles susceptibles de réagir dans les immunodosages et fausser les résultats vers le haut ou vers le bas. Ce dosage a été conçu pour limiter l'interférence des anticorps hétérophiles. Comme pour tout immuno-dosage de peptide, des variants génétiques extrêmement rares peuvent plus ou moins détectés. Toutefois, il est impossible de garantir l'élimination complète de ces interférences dans tous les échantillons de patients. Un résultat de test qui n'est pas cohérent avec le tableau clinique et les antécédents du patient doit être interprété avec prudence.^{10,11}

La performance de ce dosage n’a pas été établie sur les échantillons prélevés sur des nouveau-nés.

Le système de rapport de l’instrument renvoie des indicateurs et des commentaires qui fournissent à l’opérateur des informations concernant les erreurs de traitement de l’instrument, les informations d’état de l’instrument et les erreurs potentielles dans les résultats de la TSHL. Pour connaître la signification des indicateurs et commentaires, voir le guide de l’opérateur du système Dimension® EXL™ avec LM. Les rapports contenant des indicateurs et/ou des commentaires doivent être traités conformément au guide des procédures du laboratoire et non communiqués.

Aux États-Unis, la loi fédérale limite la vente ou la commande de cet instrument à un médecin ou à un praticien titulaire d’une licence, et autorisé par les lois de l’Etat dans lequel il pratique, à utiliser ou demander l’utilisation de cet instrument.

Ne pas utiliser chez les patients qui prennent des suppléments de biotine.

Répétabilité observée maximale

Les écarts types observés maximaux attendus en termes de répétabilité (précision intrasérie) avec n = 5 réplicats aux concentrations de TSH suivantes sont :

Concentration TSH	Écart type maximal acceptable
4.0 µIU/ml [mIU/l]	0.5 µIU/ml [mIU/l]
20.0 µIU/ml [mIU/l]	2.3 µIU/ml [mIU/l]

Il peut y avoir un dysfonctionnement du système si l’écart type acceptable maximal est dépassé.

Adultes: 0.358 – 3.74 µIU/ml [mIU/l]

L’intervalle de référence a été transféré de la méthode précédemment déterminée pour la TSH sur le système Dimension Vista®. Il représente les 95 % centraux des résultats déterminés de façon non paramétrique sur une population de 297 adultes en apparemment bonne santé (187 hommes et 110 femmes, de 18 à 65 ans). La détermination initiale ainsi que le passage à la méthode TSHL se sont faits conformément à la directive C28-A2 du CLSI/NCCLS.¹⁷ Chaque laboratoire doit définir ses propres valeurs attendues pour la méthode TSH, telle qu’elle sera exécutée sur le système Dimension® EXL™ avec LM.

Enfants:

Age	Nombre d'échantillons	Intervalle de référence	
		[µIU/mL]	[mIU/L]
Jeunes enfants (01-23 mois)	75	0.867 – 6.43	0.867 – 6.43
Enfants (02-12 ans)	185	0.704 – 4.01	0.704 – 4.01
Adolescents (13-20 ans)	147	0.516 – 4.13	0.516 – 4.13

Les intervalles de référence pédiatrique (jeunes enfants, enfants, adolescents) pour la méthode Dimension® EXL™ TSHL ont été établis selon la recommandation CLSI EP28-A3c¹³. Les échantillons ont été collectés chez des patients de pédiatrie apparemment en bonne santé (euthyroïdie)selon des critères prédéfinis d’inclusion. Les tests ont été réalisés sur des systèmes Dimension® EXL™.

Une approche non-paramétrique a été utilisée pour établir les intervalles de référence pour les enfants et les adolescents. Ils ont été établis en calculant les 2.5^{ème} et 97.5^{ème} percentile de la distribution des résultats. Pour les jeunes enfants, l’intervalle de référence a été établi en tenant compte de la plus petite taille du groupe. La valeur haute (97.5^{ème} percentile) établie pour les jeunes enfants était de 6.43 µIU/mL [mU/L]. Les données obtenues pour cette population de jeunes enfants (n=75) ont montré une distribution biaisée sur la partie droite de la courbe. Par conséquent, la valeur de référence supérieure estimée présente une incertitude avec une probabilité de 90% qu’elle soit comprise entre 5.40 et 7.54 µIU/mL [mU/L].

Chaque laboratoire devrait établir ses propres valeurs attendues pour la TSH réalisée sur le Dimension® EXL™.

Caractéristiques spécifiques de performance

Les données suivantes représentent la performance type du système Dimension® EXL™ avec LM.

Matériel	Précision ^{15a}		Écart type (CV %)
	Moyenne µIU/ml [mIU/l]	Répétabilité	Intra laboratoire
Bio-Rad Lyphochek®			
Niveau 1	0.457	0.015 (3.30)	0.021 (4.58)
Niveau 2	6.365	0.212 (3.34)	0.323 (5.07)
Niveau 3	41.750	1.135 (2.72)	1.616 (3.87)
Pool de sérum 1	0.260	0.007 (2.60)	0.012 (4.67)
Pool de sérum 2	2.107	0.059 (2.82)	0.103 (4.91)
Pool de sérum 3	91.785	4.200 (4.58)	5.486 (5.98)

e. La directive EP5-A2 du CLSI/NCCLS a été utilisée. Chaque jour de test, deux séries distinctes, avec deux échantillons témoins, pour chaque matériel de test, ont été analysées pendant 20 jours.

Lyphochek® est une marque déposée de Bio-Rad Laboratories, Irvine, CA 92618 États-Unis.

Méthode comparative	Comparaison de méthodes ¹⁶ Statistiques de régression ¹		n
	Pente	Ordonnée à l'origine µIU/ml [mIU/l]	Coefficient de corrélation
Dimension Vista® TSH	1.05	-0.04	0.997

f. L’ajustement de la ligne de régression linéaire a été réalisé au moyen de la méthode des moindres carrés ordinaires.
g. Le domaine des valeurs Dimension Vista® TSH était compris entre 0.009 et 97.2 µIU/ml [mIU/l] dans l’étude de corrélation.

Spécificité

Interférence HIL (hémolyse, ictère, lipémie)

La méthode TSHL a été évaluée pour définir les interférences conformément au document EP7-A2 du

CLSI/NCCLS.¹⁷ Le biais représente la différence dans les résultats entre l’échantillon de contrôle (sans la substance interférente) et l’échantillon de test (contenant la substance interférente) exprimée en pourcentage. Un biais supérieur à 10 % est considéré comme une interférence.

Substance testée	Concentration des substances	TSH µIU/ml [mIU/l]	Biais* %
Hémoglobine (hémolysat)	500 mg/dl [0.31 mmol/l]	0.3 [0.3]	< 10
Hémoglobine (hémolysat)	750 mg/dl [0.47 mmol/l]	8 [8]	< 10
Bilirubine (indirecte)	60 mg/dl [1026 µmol/l]	0.3 [0.3]	< 10
Bilirubine (indirecte)	60 mg/dl [1026 µmol/l]	8 [8]	< 10
Bilirubine (directe)	40 mg/dl [684 µmol/l]	0.3 [0.3]	< 10
Bilirubine (directe)	60 mg/dl [1026 µmol/l]	8 [8]	< 10
Lipémie (Intralipid®)	3000 mg/dl [33.9 mmol/l]	0.3 [0.3]	< 10
Lipémie (Intralipid®)	3000 mg/dl [33.9 mmol/l]	8 [8]	< 10

Intralipid® est une marque déposée de Fresenius Kabi AG, Bad Homburg, Allemagne.

*Les résultats de l'analyte ne doivent pas être corrigés en fonction du biais.

Concentration d'analyte	Substances interférentes				
	Niveau de test de biotine (ng/ml)				
	50	100	250	500	1200
% Biais					
0.3 µIU/ml	-3	-1.6	-9.2	-49.7	93.6
8 µIU/ml	-3.5	-3.5	-10.6	-42.5	-99.4

• Les échantillons qui contiennent de la biotine à une concentration de 100 ng/ml démontrent une variation des résultats inférieure ou égale à 10 %. Les concentrations de biotine supérieures peuvent provoquer des résultats faussement faibles sur les échantillons de patients.

• La consommation de biotine alimentaire quotidienne recommandée chez l’adulte est de 30 µg/jour. Les suppléments alimentaires en vente libre conseillés pour améliorer la santé des cheveux, de la peau et des ongles peuvent contenir 5 à 100 mg de biotine, et il est recommandé de prendre plusieurs comprimés par jour. Des études pharmacocinétiques réalisées sur des adultes en bonne santé ont démontré que, chez les sujets qui ingèrent des doses de 5 mg, 10 mg et 20 mg de biotine, les concentrations de biotine sérique peuvent atteindre 73 ng/ml, 141 ng/ml et 355 ng/ml, respectivement.¹⁸ Chez les sujets qui prennent jusqu’à 300 mg de biotine par jour, les niveaux de biotine plasmatique peuvent atteindre 1160 ng/ml.¹⁹

Substances non interférentes		
Les substances suivantes n’interfèrent pas avec la méthode TSHL lorsqu’elles sont présentes dans le sérum aux concentrations indiquées. Les imprécisions (biais) dues à ces substances sont inférieures à 10 % à des concentrations d’hormones de stimulation de la thyroïde de 0.3 µIU/ml [mIU/l] et 8.0 µIU/ml [mIU/l].		
Substance	Concentration du test	Unités SI
Acétaminophène	20 mg/dl	1324 µmol/l
Amikacine	8 mg/dl	137 µmol/l
Ampicilline	5.3 mg/dl	152 µmol/l
Acide ascorbique	6 mg/dl	342 µmol/l
Caféine	6 mg/dl	308 µmol/l
Carbamazépine	3 mg/dl	127 µmol/l
Chloramphénicol	5 mg/dl	155 µmol/l
Chlordiazépoxyde	1 mg/dl	33.3 µmol/l
Chlorpromazine	0.2 mg/dl	6.27 µmol/l
Cholestérol	500 mg/dl	12.9 mmol/l
Cimétidine	2 mg/dl	79.2 µmol/l
Créatinine	30 mg/dl	2652 µmol/l
Dextran 40	3000 mg/dl	750 µmol/l
Diazépam	0.51 mg/dl	18.0 µmol/l
Digoxine	6.1 ng/ml	7.8 nmol/l
Érythromycine	6 mg/dl	81.6 µmol/l
Éthanol	400 mg/dl	86.8 mmol/l
Éthosuximide	25 mg/dl	1770 µmol/l
Furosémide	6 mg/dl	181 µmol/l
Gentamicine	1 mg/dl	21 µmol/l
Héparine	3 U/ml	3000 U/l
Ibuprofène	50 mg/dl	2427.2 µmol/l
Immunoglobuline G (IgG)	5 g/dl	50 g/l
Lidocaïne	1.2 mg/dl	51.2 µmol/l
Lithium	2.2 mg/dl	3.2 mmol/l
Nicotine	0.1 mg/dl	6.2 µmol/l
Pénicilline G	25 U/ml	25000 U/l
Pentobarbital	8 mg/dl	354 µmol/l
Phénobarbital	10 mg/dl	431 µmol/l
Phénytoïne	5 mg/dl	198 µmol/l
Primidone	4 mg/dl	183 µmol/l
Propoxyphène	0.16 mg/dl	4.9 µmol/l
Protéine : albumine	6 g/dl	60 g/l
Protéine : Total	10.6 g/dl	106 g/l
Facteur rhumatoïde	500 IU/ml	500,000 IU/l

Acide salicylique	60 mg/dl	4.34 mmol/l
Théophylline	4 mg/dl	222 µmol/l
Urée	500 mg/dl	83.3 mmol/l
Acide urique	20 mg/dl	1190 µmol/l
Acide valproïque	50 mg/dl	3467 µmol/l

Effet crochet

Des dosages sandwich immunométriques en une étape sont susceptibles d'entraîner un « effet crochet » haute dose. Un excès d'antigène empêche alors la liaison simultanée des anticorps de capture et de détection à une seule molécule d'analyte.²⁰ Ces échantillons doivent être dilués et redosés avant communication des résultats. La méthode TSHL ne présente pas d'effet crochet jusqu'à 30000 µIU/ml [mIU/l].

Réactivité croisée

Les substances suivantes interfèrent avec la méthode TSHL lorsqu'elles sont testées à un niveau de TSH de 0.000 µIU/ml [mIU/l] aux concentrations indiquées :

Substance	Concentration dosée	Réactivité croisée
FSH	1000 mIU/ml [IU/l]	≤ 0.005 µIU/ml
LH	1000 mIU/ml [IU/l]	≤ 0.005 µIU/ml
hCG	200,000 mIU/ml [IU/l]	≤ 0.005 µIU/ml

Récupération

On a ajouté des quantités connues de TSH (OMS 2nd IRP 80/558) à un pool de sérum humain avec une valeur de base de TSH de 0.24 µIU/ml [mIU/l]. Les concentrations des échantillons ont été mesurées et le pourcentage de récupération calculé a été classé de 98 % à 107 % avec une récupération moyenne de 102 %.

Pourcentage de récupération = $\frac{\text{Valeur obtenue} - \text{Ligne de base}}{\text{Quantité ajoutée}} \times 100$

Récupération avec dilution

Six échantillons avec des valeurs TSH de 35.2 à 91.9 µIU/ml [mIU/l] ont été dilués avec le diluant d'échantillon TSH et le diluant d'échantillon MULTI 2, et dosés par la méthode Dimension® EXL™ TSHL. On a tracé les valeurs observées par rapport aux valeurs attendues pour chaque échantillon et on a obtenu des pentes de 0.97 à 1.05. On a vérifié la relation linéaire par une régression polynomiale de second ordre (pas de terme quadratique significatif pour une confiance de 95 %)

Limite de détection et limite du blanc²¹

La limite de détection (LDD), pour la méthode TSHL, est de 0.004 µIU/ml [mIU/l], déterminée conformément à la directive EP17-A du CLSI et avec une proportion de faux positifs (α) inférieure à 5 % et de faux négatifs (β) inférieure à 5 % ; sur la base de 264 déterminations, avec 120 échantillons blancs et 144 échantillons bas.

La limite du blanc (LDB) est de 0.0025 µIU/ml [mIU/l].

La LDD est la plus faible concentration d'analyte pouvant être détectée de façon fiable.

La LDB est la concentration la plus élevée susceptible d'être observée dans un échantillon blanc.

Sensibilité fonctionnelle : 0.007 µIU/ml [mIU/l]

La sensibilité fonctionnelle représente la plus faible concentration avec un coefficient de variation observé de 20 %. La sensibilité fonctionnelle a été déterminée avec plusieurs pools de sérum dans le domaine compris entre 0.003 et 0.034 µIU/ml [mIU/l]. Tous les échantillons ont été dosés en utilisant un réplicat par échantillon, deux fois par semaine pendant 6 semaines avec un réétalonnage après 3 semaines. Sur la base de cette étude, la méthode TSHL correspond à la définition d'un dosage TSH de troisième génération.²

Explication des symboles : Voir le tableau ci-contre.

Bibliographie : Voir le tableau ci-contre.

Dimension Vista®, LOCI®, Dimension®, EXL™ et Flex® sont des marques commerciales de Siemens Healthcare Diagnostics.

©2008 Siemens Healthcare Diagnostics
Tous droits réservés.

Dimension® EXL™ integrated chemistry system LOCI® Module

Flex® reagent cartridge

TSHL

Vedere le sezioni ombreggiate: informazioni aggiornate dalla versione 2019-05

Data di edizione 2020-08

Ormone tireostimolante LOCI

Uso previsto: Il metodo TSHL è un test diagnostico *in vitro* per la misurazione quantitativa dell'ormone tireostimolante (TSH, tireotropina) in siero e plasma umani sul sistema di chimica integrato Dimension® EXL™ con modulo LOCI®. Le misurazioni della TSH vengono utilizzate nella diagnosi e nel monitoraggio della malattia tiroidea.

Riassunto: L'ormone stimolante la tiroide è una glicoproteina secreta dal lobo anteriore dell'ipofisi. Il TSH stimola una ghiandola tiroidea normale a sintetizzare e secernere tiroxina (T4) e triiodotironina (T3).¹ Sebbene per diagnosticare gravi forme di ipo o ipertiroidismo clinicamente apparente sia possibile utilizzare misurazioni meno sensibili del TSH (o T4 libera), solo un test TSH ad alta sensibilità consente di individuare il minimo eccesso o carenza di tiroxina associati alle fasi subcliniche precoci di ipo o ipertiroidismo.^{1,2} Il test TSHL soddisfa i criteri dei test di "terza generazione" definiti conformemente a una sensibilità funzionale pari a ≤ 0.02 mIU/l con un coefficiente di variazione (CV) inter-serie di $\leq 20\%$.²

Principi del metodo: Il metodo TSHL è un immunodosaggio chemiluminescente omogeneo a sandwich basato sulla tecnologia LOCI®. I reagenti LOCI® comprendono due reagenti sintetici in microsfere e un frammento di anticorpo monoclonale anti-TSH biotinilato. Il primo reagente in microsfere (Sensibead) è rivestito con streptavidina e contiene un colorante fotosensibilizzante. Il secondo reagente in microsfere (Chemibead) è rivestito con un secondo anticorpo anti-TSH monoclonale e contiene un colorante chemiluminescente. Il campione viene incubato con anticorpo biotinilato e Chemibead per formare sandwich microsfere-anticorpo anti-TSH biotinilato. Vengono quindi aggiunte le microsfere Sensibead che si legano alla biotina per formare immunocomplessi a coppie di microsfere. L'illuminazione del complesso a 680 nm genera ossigeno singoletto dalle microsfere Sensibead che si diffonde nelle microsfere Chemibead dando luogo a una reazione chemiluminescente. Il segnale risultante viene misurato a 612 nm e costituisce una funzione diretta della concentrazione di TSH nel campione.^{3,4}

Reagenti

Pozzetti ^{a,b}	Forma	Componente	Concentrazione ^c	Origine
1 – 2	Liquida	Anticorpo anti-TSH biotinilato	7.5 µg/ml	Murina, monoclonale
3 – 4	Liquida	Microsfere Chemibead rivestite di anticorpo anti-TSH	200 µg/ml	Murina, monoclonale
5 – 6	Liquida	Microsfere Sensibead rivestite di streptavidina	1400 µg/ml	<i>E. coli</i> ricombinante
7 – 8	Vuoto			

a. I pozzetti sono numerati consecutivamente a partire dall'estremità larga della cartuccia.

b. I pozzetti da 1 a 6 contengono tamponi, stabilizzanti e conservanti.

c. Valore nominale per pozzetto della cartuccia.

Rischio e sicurezza:



H317

P280, P272, P302 + P352, P333 + P313, P501

Avvertenza!

Può provocare una reazione allergica cutanea.

Indossare guanti/indumenti protettivi/Proteggere gli occhi/il viso. Gli indumenti da lavoro contaminati non devono essere portati fuori dal luogo di lavoro. IN CASO DI CONTATTO CON LA PELLE: lavare abbondantemente con acqua e sapone. In caso di irritazione o eruzione della pelle: consultare un medico. Smaltire il prodotto e il contenitore in conformità con tutte le disposizioni locali, regionali e nazionali.

Contiene: 5-chloro-2-methyl-3(2h)-isothiazolone mixture with 2-methyl-3(2h)-isothiazolone.

Le schede di sicurezza sono disponibili sul sito [siemens.com/healthcare](https://www.siemens.com/healthcare)

Precauzioni: I recipienti di reazione HM utilizzati contengono liquidi di derivazione umana. Maneggiare con cura per evitare il contatto accidentale con la pelle o l'ingestione.

Per uso diagnostico *in vitro*

Preparazione del reagente: Tutti i reagenti sono liquidi e pronti per l'uso.

Conservare a: 2 – 8 °C

Scadenza: Per la data di scadenza delle singole cartucce reagenti ancora chiuse fare riferimento alla confezione. I pozzetti sigillati sullo strumento sono stabili per 30 giorni.

Stabilità pozzetto aperto: 3 giorni per i pozzetti da 1 a 6

Raccolta e manipolazione dei campioni: Tipi di campioni consigliati: siero, plasma con litio e sodio eparina, plasma EDTA.

Non è possibile utilizzare campioni e controlli stabilizzati con azoturo di sodio.

Raccogliere i campioni di siero e plasma utilizzando le procedure raccomandate per il prelievo di campioni di sangue per diagnostica mediante venopuntura.⁵ I campioni separati sono stabili per 1 giorno a temperatura ambiente e per 7 giorni a una temperatura compresa fra 2 e 8 °C. Per una conservazione più prolungata, è possibile congelare i campioni a -20 °C per 1 mese.^{6,7} Evitare di congelare e scongelare ripetutamente.

I campioni devono essere privi di materiale corpuscolato. Per evitare la presenza di fibrina nei campioni di siero, la formazione completa del coagulo deve avvenire prima della centrifugazione. Se il tempo di coagulazione aumenta a causa di una terapia anticoagulante o trombolitica, l'uso di campioni di plasma consentirà un'analisi più rapida riducendo il rischio di materiale corpuscolato.⁸

Per l'uso del dispositivo di raccolta dei campioni e l'analisi, seguire le istruzioni fornite col dispositivo.⁹

Lo scopo delle informazioni sulla conservazione dei campioni è di fornire una guida agli utenti. Tuttavia gli utenti possono convalidare le proprie procedure personali per la conservazione dei campioni dei pazienti.

Procedura

Materiale fornito

Cartuccia reagente TSHL Flex®, Num. cat. RF612

Materiale necessario ma non fornito

Calibratore tiroide LOCI, Num. cat. RC610/RC610A

Diluente per campioni MULTI 2, Num. cat. KD694

Diluente per campioni TSH, Num. cat. KD691

Recipienti di reazione HM, Num. cat. RXV1A

Materiali di controllo qualità

Fasi del test

Il sistema Dimension® EXL™ con modulo LM effettua automaticamente il campionamento, l'erogazione del reagente, la miscelazione e il processo di analisi. Per ulteriori informazioni, fare riferimento alla Guida per l'operatore del sistema Dimension® EXL™ con modulo LM.

Condizioni del test

Volume di campione (erogato nel recipiente di reazione HM)	12 µl
Volume di reagente anticorpo biotinilato	20 µl
Volume di reagente Chemibead	10 µl
Volume di reagente Sensibead con streptavidina	12 µl
Temperatura	37.0 °C
Tempo di reazione	16 minuti
Lunghezza d'onda	Illuminazione 680 nm, Emissione 612 nm
Tipo di misurazione	Chemiluminescenza

Calibrazione

Intervallo di misura	0.007 – 100 µIU/ml [mIU/l] ^d
Materiale di calibrazione	Calibratore tiroide LOCI, Num. cat. RC610/RC610A
Schema di calibrazione	5 livelli, n = 3
Unità	µIU/ml [mIU/l] (µIU/ml x 1) = [mIU/l]
Livelli di calibrazione tipici	Livello 2: 0.0 µIU/ml [mIU/l] Livello 3: 4.0 µIU/ml [mIU/l] Livello 4: 20 µIU/ml [mIU/l] Livello 5: 50 µIU/ml [mIU/l] Livello 6: 105 µIU/ml [mIU/l]
Frequenza di calibrazione	Ogni 30 giorni per ciascun lotto
Occorre effettuare una nuova calibrazione	- Per ogni nuovo lotto di cartucce reagenti Flex® - In seguito a manutenzione o riparazione importante, se indicato dai risultati del controllo qualità - Se indicato nelle procedure del controllo qualità del laboratorio - Quando richiesto in base alle normative in vigore

d. Le unità SI (Système International d'Unités) sono tra parentesi.

Controllo qualità

Per la frequenza dei controlli di qualità seguire le normative in vigore o i requisiti di accreditamento.

Almeno una volta per ogni giorno di utilizzo, analizzare due livelli di un materiale di controllo qualità (CQ) con concentrazioni note dell'ormone tireostimolante. Seguire le procedure di controllo qualità interne del laboratorio se i risultati ottenuti non rientrano nei limiti accettabili.

Risultati: Lo strumento calcola la concentrazione di TSH espressa in µIU/ml [mIU/l], utilizzando lo schema di calcolo illustrato nella Guida per l'operatore del sistema Dimension® EXL™ con modulo LM.

I risultati di questo test devono essere sempre interpretati alla luce della anamnesi del paziente, della presentazione clinica e valutando contestualmente l'esito di altri accertamenti.

Intervallo di misura analitica (AMR): 0.007 – 100 µIU/ml [mIU/l]

È l'intervallo dei valori di analita che è possibile misurare direttamente dal campione senza alcuna diluizione o pretrattamento che non sia parte integrante del processo di analisi abituale e sia equivalente all'intervallo di misura.

• I campioni con risultati superiori a 100 µIU/ml [mIU/l] devono essere diluiti e rianalizzati.

Diluizione manuale: Diluire con diluente per campioni TSH, Num. cat. KD691 o diluente per campioni MULTI 2, Num. cat. KD694, per ottenere risultati compresi nell'intervallo accettabile. Il fattore di diluizione raccomandato è 5.

• I campioni con risultati inferiori a 0.007 µIU/ml [mIU/l] devono essere refertati come "inferiore a 0.007 µIU/ml [mIU/l]".

Limiti della procedura

I campioni dei pazienti possono contenere anticorpi eterofilici che potrebbero reagire negli immunodosaggi dando luogo a risultati falsamente elevati o ridotti. Il test è stato concepito in modo da ridurre al minimo l'interferenza da parte degli anticorpi eterofilici. Nonostante ciò non è possibile garantire la completa eliminazione di questa interferenza da tutti i campioni di pazienti. Come per ogni test di misura basato sull' immuno riconoscimento di un peptide, varianti genetiche estremamente rare possono mostrare diversi gradi di rilevazione. Risultati del test incoerenti con il quadro clinico e l'anamnesi del paziente devono essere interpretati con cautela.^{10,11}

Le prestazioni di questo test non sono state dimostrate su campioni neonatali.

Il sistema di refertazione dello strumento contiene avvisi e commenti per fornire all'utente informazioni sugli errori di analisi dello strumento, sullo stato dello strumento e sui potenziali errori nei risultati relativi al TSHL. Per il significato di avvisi e commenti nei referti fare riferimento alla Guida per l'operatore di Dimension® EXL™ con modulo LM. Qualunque referto in cui siano contenuti awisi e/o commenti deve essere interpretato secondo il manuale di procedura del laboratorio e non riferito.

La legge federale degli Stati Uniti limita la vendita del dispositivo o su richiesta di un medico o di altro professionista abilitato dalle leggi dello Stato in cui esercita, per utilizzare o richiedere l'uso del dispositivo.

Non utilizzare in pazienti che assumono integratori a base di biotina.

Ripetibilità massima osservata

Le deviazioni standard osservate nei valori massimi attesi per la ripetibilità (precisione intra-serie) con l'utilizzo di n = 5 ripetizioni alle seguenti concentrazioni di TSH sono:

Concentrazione TSH	SD massima accettabile
4.0 µIU/ml [mIU/l]	0.5 µIU/ml [mIU/l]
20.0 µIU/ml [mIU/l]	2.3 µIU/ml [mIU/l]

Si potrebbe verificare un malfunzionamento del sistema se viene superata la SD massima accettabile.

Popolazione Adulta: 0.358 – 3.74 µIU/ml [mIU/l]

L'intervallo di riferimento è stato trasferito da quello precedentemente determinato per il metodo TSH sul sistema Dimension Vista®. Tale intervallo rappresenta il 95% centrale dei risultati determinato in maniera non parametrica da una popolazione di 297 adulti apparentemente sani (187 uomini e 110 donne, di età compresa fra 18 e 65 anni). La determinazione originale e il trasferimento sul metodo TSHL sono stati eseguiti in conformità alle linee guida del CLSI/NCCLS C28-A2.¹² Ciascun laboratorio deve determinare i propri valori attesi per il metodo TSH eseguito sul sistema Dimension® EXL™ con modulo LM.

Popolazione Pediatrica:

Intervalli di Riferimento			
Gruppi Età Pediatrica	Numero di Campioni	[µIU/ml]	[mIU/l]
Infanti (01-23 mesi)	75	0.867 – 6.43	0.867 – 6.43
Bambini (02-12 anni)	185	0.704 – 4.01	0.704 – 4.01
Adolescenti (13-20 anni)	147	0.516 – 4.13	0.516 – 4.13

Gli intervalli di riferimento per la popolazione pediatrica (infanti, bambini e adolescenti) sono stati stabiliti per il metodo Dimension® EXL™ TSHL secondo le linee guida CLSI EP28-A3c.¹³ Campioni di siero sono stati raccolti in modo prospettico da soggetti pediatrici apparentemente sani (eutiroidi), utilizzando criteri di inclusione predefiniti. I test sono stati eseguiti sul Sistema Dimension® EXL™ con LM.

Un approccio non-parametrico è stato utilizzato per stabilire gli intervalli di riferimento per bambini e adolescenti in cui sono stati calcolati il 2.5 % e 97.5% percentile della distribuzione dei valori. Per la popolazione infantile, l'intervallo di riferimento è stato calcolato utilizzando un approccio per adattarlo al gruppo di campioni più piccolo.¹⁴ Il limite superiore (97.5 % percentile) dell'intervallo di riferimento degli infanti era di 6.43 µIU / mL [mIU / L]. I dati di questa popolazione infantile (n = 75) hanno mostrato una distribuzione fortemente asimmetrica a destra; Pertanto, la stima del limite superiore dell'intervallo di riferimento mostra qualche incertezza con una probabilità del 90% che il limite superiore dell'intervallo di riferimento può essere compreso tra 5.40-7.54 µIU / mL [mIU / L].

Ogni laboratorio deve stabilire i propri valori attesi per il TSH analizzato sul Dimension® EXL™ con il sistema LM.

Caratteristiche specifiche di prestazione

I seguenti dati rappresentano le prestazioni tipiche del sistema Dimension® EXL™ con modulo LM.

Precisione ^{15,a}			
Materiale	Media	Deviazione standard (% CV)	
	µIU/ml [mIU/l]	Ripetibilità	Intra-laboratorio
Bio-Rad Lyphochek®			
Livello 1	0.457	0.015 (3.30)	0.021 (4.58)
Livello 2	6.365	0.212 (3.34)	0.323 (5.07)
Livello 3	41.750	1.135 (2.72)	1.616 (3.87)
Pool di siero 1	0.260	0.007 (2.60)	0.012 (4.67)
Pool di siero 2	2.107	0.059 (2.82)	0.103 (4.91)
Pool di siero 3	91.785	4.200 (4.58)	5.486 (5.98)

e. È stato utilizzato CLSI/NCCLS EP5-A2. Durante ogni giorno di test, per 20 giorni, sono stati analizzati, in due serie distinte, due campioni di test, per ciascun materiale di test. Lyphochek® è un marchio registrato di Bio-Rad Laboratories, Irvine, CA 92618, USA.

Comparazione dei metodi ¹⁶ Statistiche di regressione ^l				
Metodo comparativo	Pendenza	Intercetta µIU/ml [mIU/l]	Coefficiente di correlazione	n
Dimension Vista® TSH	1.05	-0.04	0.997	210 ^g

f. Il metodo utilizzato per adattare la regressione lineare è quello dei minimi quadrati ordinari.
g. Nello studio di correlazione, l'intervallo dei valori del TSH Dimension Vista® è stato 0.009 – 97.2 µIU/ml [mIU/l].

Specificità

Interferenza emolisi, ittero, lipemia (HIL)

Le interferenze sul metodo TSHL sono state valutate in base al CLSI/NCCLS EP7-A2.¹⁷ Il bias o inaccuratezza sistematica è la differenza tra il campione di controllo (senza sostanza interferente) e il campione di test (con sostanza interferente), espressa in percentuale. Un errore sistematico superiore al 10% viene considerato "interferenza".

Sostanza analizzata	Concentrazione della sostanza	TSH µIU/ml [mIU/l]	% bias*
Emoglobina (emolisato)	500 mg/dl [0.31 mmol/l]	0.3 [0.3]	< 10
Emoglobina (emolisato)	750 mg/dl [0.47 mmol/l]	8 [8]	< 10
Bilirubina (non coniugata)	60 mg/dl [1026 µmol/l]	0.3 [0.3]	< 10
Bilirubina (non coniugata)	60 mg/dl [1026 µmol/l]	8 [8]	< 10
Bilirubina (coniugata)	40 mg/dl [684 µmol/l]	0.3 [0.3]	< 10
Bilirubina (coniugata)	60 mg/dl [1026 µmol/l]	8 [8]	< 10
Lipemia (Intralipid®)	3000 mg/dl [33.9 mmol/l]	0.3 [0.3]	< 10
Lipemia (Intralipid®)	3000 mg/dl [33.9 mmol/l]	8 [8]	< 10

Intralipid® è un marchio registrato di Fresenius Kabi AG, Bad Homburg, Germania.

***I risultati dell'analita non devono essere corretti in base a questo bias.**

Sostanze interferenti					
Le interferenze sul metodo TSHL sono state valutate in base al CLSI/NCCLS EP7-A2. ¹⁷ Il bias o inaccuratezza sistematica è la differenza tra il campione di controllo (senza sostanza interferente) e il campione di test (con sostanza interferente), espressa in percentuale. Un errore sistematico superiore al 10% viene considerato "interferenza".					
Concentrazione di analita	Livello di test biotina (ng/ml)				
	50	100	250	500	1200
	Bias %				
0.3 µIU/ml	-3	-1.6	-9.2	-49.7	93.6
8 µIU/ml	-3.5	-3.5	-10.6	-42.5	-99.4

- I campioni che contengono biotina a una concentrazione di 100 ng/ml dimostrano una variazione nei risultati inferiore o pari al 10%. Concentrazioni di biotina superiori a questa potrebbero portare a risultati falsamente sottostimati nei campioni dei pazienti.
- L'assunzione giornaliera raccomandata di un adulto di biotina è 30 µg/die. Gli integratori alimentari da banco promossi per la salute dei capelli, della pelle e delle unghie possono contenere 5–100 mg di biotina, con raccomandazioni relative all'assunzione di più compresse al giorno. Studi di farmacocinetica su adulti sani hanno dimostrato che, nei soggetti che assumono 5 mg, 10 mg e 20 mg di biotina, le concentrazioni sieriche di biotina possono raggiungere rispettivamente fino a 73 ng/ml, 141 ng/ml e 355 ng/ml.¹⁸ I soggetti che assumono fino a 300 mg di biotina al giorno possono presentare livelli plasmatici di biotina fino a 1160 ng/ml.¹⁹

Sostanze non interferenti

Le seguenti sostanze non interferiscono con il metodo TSHL, se presenti nel siero nelle concentrazioni indicate. Le imprecisioni sistematiche (bias) dovute a queste sostanze sono inferiori al 10% ad una concentrazione di ormone tireostimolante di 0.3 µIU/ml [mIU/l] e 8.0 µIU/ml [mIU/l].

Sostanza	Concentrazione del test	Unità SI
Acetaminofene	20 mg/dl	1324 µmol/l
Amikacina	8 mg/dl	137 µmol/l
Ampicillina	5.3 mg/dl	152 µmol/l
Acido ascorbico	6 mg/dl	342 µmol/l
Caffeina	6 mg/dl	308 µmol/l
Carbamazepina	3 mg/dl	127 µmol/l
Cloramfenicolo	5 mg/dl	155 µmol/l
Clordiazepossido	1 mg/dl	33.3 µmol/l
Clorpromazina	0.2 mg/dl	6.27 µmol/l
Colesterolo	500 mg/dl	12.9 mmol/l
Cimetidina	2 mg/dl	79.2 µmol/l
Creatinina	30 mg/dl	2652 µmol/l
Destrano 40	3000 mg/dl	750 µmol/l
Diazepam	0.51 mg/dl	18.0 µmol/l
Digossina	6.1 ng/ml	7.8 nmol/l
Eritromicina	6 mg/dl	81.6 µmol/l
Etanolo	400 mg/dl	86.8 mmol/l
Etosuccimide	25 mg/dl	1770 µmol/l
Furosemide	6 mg/dl	181 µmol/l
Gentamicina	1 mg/dl	21 µmol/l
Eparina	3 U/ml	3000 U/l
Ibuprofene	50 mg/dl	2427.2 µmol/l
Immunoglobulina G (IgG)	5 g/dl	50 g/l
Lidocaina	1.2 mg/dl	51.2 µmol/l
Litio	2.2 mg/dl	3.2 mmol/l
Nicotina	0.1 mg/dl	6.2 µmol/l
Penicillina G	25 U/ml	25000 U/l
Pentobarbital	8 mg/dl	354 µmol/l
Fenobarbital	10 mg/dl	431 µmol/l

Fenitoina	5 mg/dl	198 µmol/l
Primidone	4 mg/dl	183 µmol/l
Propossifene	0.16 mg/dl	4.9 µmol/l
Proteine: albumina	6 g/dl	60 g/l
Proteine: totali	10.6 g/dl	106 g/l
Fattore reumatoide	500 IU/ml	500,000 IU/l
Acido salicilico	60 mg/dl	4.34 mmol/l
Teofillina	4 mg/dl	222 µmol/l
Urea	500 mg/dl	83.3 mmol/l
Acido urico	20 mg/dl	1190 µmol/l
Acido valproico	50 mg/dl	3467 µmol/l

Effetto gancio

I dosaggi immunometrici monofase a sandwich sono soggetti a un "effetto gancio" a dosi elevate, in cui un eccesso di antigene impedisce il legame simultaneo degli anticorpi di cattura e rilevazione a un'unica molecola di analita.²⁰ Tali campioni devono essere diluiti e rianalizzati prima di refertare i risultati. Il metodo TSHL non mostra alcun effetto gancio fino ad almeno 30000 µU/ml [mIU/l].

Cross-reattività

Alle concentrazioni indicate, le sostanze seguenti mostrano cross-reattività con il metodo TSHL se analizzate con un livello di TSH di 0.000 µU/ml [mIU/l]:

Sostanza	Concentrazione analizzata	Cross-reattività
FSH	1000 mIU/ml [IU/l]	≤ 0.005 µU/ml
LH	1000 mIU/ml [IU/l]	≤ 0.005 µU/ml
hCG	200,000 mIU/ml [IU/l]	≤ 0.005 µU/ml

Recupero

Sono state aggiunte quantità note di TSH (OMS 2° IRP 80/558) a un pool di siero umano con valori del TSH di 0.24 µU/ml [mIU/l] alla linea di base. Sono state misurate le concentrazioni dei campioni e le percentuali di recupero calcolate sono risultate comprese fra il 98% e il 107%, con un recupero medio del 102%.

$$\% \text{ recupero} = \frac{\text{Valore ottenuto} - \text{Linea di base}}{\text{Quantità aggiunta}} \times 100$$

Recupero diluizione

Sei campioni con valori del TSH compresi fra 35.2 e 91.9 µU/ml [mIU/l] sono stati diluiti con il diluente per campioni TSH e il diluente per campioni MULTI 2 e analizzati con il metodo TSHL per Dimension® EXL™. I valori osservati sono stati tracciati in un grafico a fronte dei valori attesi per ogni campione, ottenendo pendenze comprese fra 0.97 e 1.05. La relazione lineare è stata verificata da una regressione polinomiale del secondo ordine (nessun termine quadratico significativo a una confidenza del 95%).

Limite di rilevazione e limite del bianco²¹

Il limite di rilevazione (LoD) per il metodo TSHL è di 0.004 µU/ml [mIU/l], determinato conformemente alle linee guida EP17-A del CLSI con proporzioni di falsi positivi (α) inferiori al 5% e falsi negativi (β) inferiori al 5%, e basato su 264 determinazioni, con 120 campioni di bianco e 144 campioni con livelli bassi.

Il limite del bianco (LoB) è di 0.0025 µU/ml [mIU/l].

Il limite di rilevazione (LoD) è la concentrazione più bassa di analita che possa essere rilevata in modo affidabile.

Il limite del bianco (LoB) è la concentrazione più alta che è possibile osservare in un bianco campione.

Sensibilità funzionale: 0.007 µU/ml [mIU/l]

La sensibilità funzionale rappresenta la concentrazione più bassa con un coefficiente di variazione osservato del 20%. La sensibilità funzionale è stata determinata analizzando diversi pool di siero nell'intervallo compreso tra 0.003 e 0.034 µU/ml [mIU/l]. Tutti i campioni sono stati analizzati utilizzando una ripetizione per campione, due volte a settimana per 6 settimane, con una ricalibrazione dopo 3 settimane. In base a questo studio, il metodo TSHL soddisfa la definizione di test TSH di terza generazione.²

Interpretazione simboli: Vedere la sezione aggiunta.

Bibliografia: Vedere la sezione aggiunta.

Dimension Vista®, LOCI®, Dimension®, EXL™ e Flex® sono marchi di Siemens Healthcare Diagnostics.

©2008 Siemens Healthcare Diagnostics

Tutti i diritti riservati.

Dimension® EXL™ integrated chemistry system LOCI® Module

Flex® reagent cartridge

TSHL

Consulte las secciones sombreadas: Información actualizada desde la versión de 2019-05

Fecha de la edición 2020-08

Hormona estimuladora del tiroides LOCI

Uso previsto: El método TSHL es una prueba de diagnóstico *in vitro* para la determinación cuantitativa de la hormona estimuladora del tiroides (TSH, tirotropina) en suero y plasma humanos en el sistema integrado de química Dimension® EXL™ con el módulo LOCI®. Las mediciones de la TSH se utilizan en el diagnóstico y el control de enfermedades del tiroides.

Resumen: La hormona estimuladora del tiroides es una glucoproteína segregada por el lóbulo anterior de la hipófisis. La TSH estimula la hipófisis normal para que sintetice y segregue tiroxina (T4) y triyodotironina (T3).¹ Aunque es posible utilizar mediciones menos sensibles de la TSH (o la T4 libre) para diagnosticar casos graves y sintomáticos de hipertiroidismo o hipotiroidismo, sólo un análisis de TSH de alta sensibilidad es capaz de detectar las leves diferencias de exceso o insuficiencia de tiroxina asociadas a las primeras fases asintomáticas de hipotiroidismo o hipertiroidismo.^{1,2} El análisis de TSHL cumple los criterios de un análisis de "tercera generación", definido mediante una sensibilidad funcional ≤ 0.02 mIU/L con un coeficiente de variación (CV) inter-ensayo $\leq 20\%$.²

Principios del procedimiento: El método TSHL es un inmunoensayo de quimioluminiscencia tipo sándwich homogéneo basado en la tecnología LOCI®. Los reactivos LOCI® incluyen dos reactivos sintéticos en microesferas y un fragmento de anticuerpo monoclonal anti-TSH biotinilado. El primer reactivo en microesferas (Sensibeads) está recubierto con estreptavidina y contiene un colorante fotosensibilizante. El segundo reactivo en microesferas (Chemibeads) está recubierto con un segundo anticuerpo monoclonal anti-TSH y contiene un colorante quimioluminiscente. La muestra se incuba con el anticuerpo biotinilado y con Chemibeads para formar sándwiches de microesfera-TSH-anticuerpo biotinilado. Se añaden Sensibeads, que se unen a la biotina para formar inmunocomplejos de pares de microesferas. La iluminación del complejo a 680 nm genera oxígeno singlete de las Sensibeads que se difunde en las Chemibeads y desencadena una reacción de quimioluminiscencia. La señal resultante se mide a 612 nm y es una función directa de la concentración de TSH presente en la muestra.^{3,4}

Reactivos				
Pocillos ^{a,b}	Forma	Ingrediente	Concentración ^c	Origen
1 – 2	Líquido	Anticuerpo TSH biotinilado	7.5 µg/mL	Ratón monoclonal
3 – 4	Líquido	Chemibeads recubiertas con anticuerpo TSH	200 µg/mL	Ratón monoclonal
5 – 6	Líquido	Sensibeads con estreptavidina	1400 µg/mL	Recombinante <i>E. coli</i>
7 – 8	Vacios			

a. Los pocillos están numerados consecutivamente desde el extremo ancho del cartucho.

b. Los pocillos 1–6 contienen tampones, estabilizantes y conservantes.

c. Valor nominal por pocillo en un cartucho.

Riesgos y seguridad:



H317
P280, P272, P302 + P352, P333 + P313, P501

¡Advertencia!

Puede provocar una reacción alérgica en la piel.

Llevar guantes/prendas/gafas/máscara de protección. Las prendas de trabajo contaminadas no podrán sacarse del lugar de trabajo. EN CASO DE CONTACTO CON LA PIEL: Lavar con agua y jabón abundantes. En caso de irritación o erupción cutánea: Consultar a un médico. Eliminar el contenido y el recipiente de acuerdo con las normativas locales, regionales y nacionales.

Contiene: 5-chloro-2-methyl-3(2h)-isothiazolone mixture with 2-methyl-3(2h)-isothiazolone.

Las fichas de datos de seguridad (MSDS/SDS) están disponibles en [siemens.com/healthcare](https://www.siemens.com/healthcare)

Precauciones: Los vasos de reacción HM usados contienen fluidos corporales de origen humano; manipular con el cuidado apropiado para evitar el contacto con la piel o la ingestión.

Para uso diagnóstico *in vitro*

Preparación del reactivo: Todos los reactivos son líquidos y están listos para su uso.

Conservar a: 2 – 8 °C

Caducidad: Consulte en el envase la fecha de caducidad de los cartuchos de reactivos individuales sin abrir. En el instrumento, los pocillos sellados son estables durante 30 días.

Estabilidad de los pocillos abiertos: 3 días para los pocillos 1 – 6

Recogida de muestras y manipulación: Tipos de muestras recomendados: suero y plasma con EDTA o heparina de litio y sodio.

No pueden utilizarse muestras y controles estabilizados con azida sódica.

Para recoger las muestras de suero y plasma, utilice los procedimientos recomendados para la obtención de muestras de sangre mediante venopunción.⁵ Las muestras separadas son estables durante 1 día a temperatura ambiente y 7 días a 2 – 8 °C. Para un almacenamiento más prolongado, las muestras de suero pueden congelarse a -20 °C durante 1 mes.^{6,7} Evite congelar y descongelar las muestras varias veces.

Las muestras deben estar libres de partículas. Con el fin de evitar la aparición de fibrina en las muestras de suero, debe ocurrir una completa formación del coágulo antes de la centrifugación. Si el tiempo de coagulación se aumenta debido a un tratamiento trombolítico o anticoagulante, el uso de muestras de plasma permitirá un procesamiento más rápido de las muestras y reducirá el riesgo de que se formen partículas.⁸

Siga las instrucciones de uso y procesamiento suministradas con el dispositivo de recogida de muestras.⁹

El objetivo de la información del almacenamiento de muestras es orientar a los usuarios; sin embargo, los usuarios pueden validar sus propios procedimientos para almacenar muestras de pacientes.

Procedimiento

Materiales suministrados

Cartucho de reactivos Flex® de TSHL, ref. RF612

Materiales necesarios pero no suministrados

Calibrador de tiroides LOCI, ref. RC610/RC610A
Diluyente de muestras MULTI 2, ref. KD694
Diluyente de muestras TSH, ref. KD691
Vasos de reacción HM, ref. RXV1A
Materiales de control de calidad

Proceso del análisis

El sistema Dimension® EXL™ con LM realiza de forma automática el muestreo, la dispensación de reactivos, la mezcla y el procesamiento. Para más detalles sobre este procesamiento, consulte el Manual del usuario del sistema Dimension® EXL™ con LM.

Condiciones del análisis

Volumen de muestra (dispensado en el vaso de reacción HM)	12 µL
Volumen de reactivo de anticuerpo biotinilado	20 µL
Volumen de reactivo de Chemibeads	10 µL
Volumen de reactivo de Sensibeads con estreptavidina	12 µL
Temperatura	37.0 °C
Tiempo de reacción	16 minutos
Longitud de onda	Iluminación 680 nm, emisión 612 nm
Tipo de medición	Quimioluminiscencia

Calibración

Intervalo del ensayo	0.007 – 100 µIU/mL [mIU/L] ^d
Material de calibración	Calibrador de tiroides LOCI, ref. RC610/RC610A
Esquema de calibración	5 niveles, n = 3
Unidades	µIU/mL [mIU/L] (µIU/mL x 1) = [mIU/L]
Niveles habituales de calibración	Nivel 2: 0.0 µIU/mL [mIU/L] Nivel 3: 4.0 µIU/mL [mIU/L] Nivel 4: 20 µIU/mL [mIU/L] Nivel 5: 50 µIU/mL [mIU/L] Nivel 6: 105 µIU/mL [mIU/L]
Frecuencia de calibración	Cada 30 días para cualquier lote
Se requiere una nueva calibración	- Para cada lote nuevo de cartuchos de reactivos Flex® - Después de la realización de importantes tareas de mantenimiento o servicio, si los resultados de control de calidad así lo indican - Tal como se indica en los procedimientos de control de calidad del laboratorio - Cuando es obligatorio según las regulaciones gubernamentales

d. Las unidades del Sistema Internacional de Unidades [unidades SI] se indican entre corchetes.

Control de calidad

Siga las reglamentaciones gubernamentales o los requisitos de acreditación para conocer la frecuencia de control de calidad. Al menos una vez por día de uso, analice dos niveles de un material de control de calidad (CC) con concentraciones conocidas de hormona estimuladora del tiroides. Siga los procedimientos internos de CC de su laboratorio si los resultados obtenidos no se encuentran dentro de los límites aceptables.

Resultados: El instrumento calcula la concentración de TSH en µIU/mL [mIU/L] según el esquema de cálculo ilustrado en el Manual del usuario del sistema Dimension® EXL™ con LM.

Los resultados de esta prueba deberán interpretarse siempre de acuerdo con la historia clínica del paciente, la sintomatología clínica y otras observaciones.

Rango de medición analítico (AMR): 0.007 – 100 µIU/mL [mIU/L]

Se trata del rango de valores del analito que puede medirse directamente a partir de la muestra sin requerir dilución ni tratamiento previo que no sea parte del proceso analítico habitual, y es equivalente al intervalo del ensayo.

- Las muestras con resultados que superen los 100 µIU/mL [mIU/L] deben repetirse con dilución.
Dilución manual: Diluir con diluyente de muestras TSH, ref. KD691 o diluyente de muestras MULTI 2, ref. KD694, para obtener resultados dentro del rango informable. El factor de dilución recomendado es 5.
- Las muestras con resultados inferiores a 0.007 µIU/mL [mIU/L] deben registrarse como "inferiores a 0.007 µIU/mL [mIU/L]" .

Limitaciones del procedimiento

Las muestras de paciente pueden contener anticuerpos heterófilos que podrían reaccionar en los inmunoensayos y dar resultados falsamente elevados o reducidos. Este análisis se ha diseñado para reducir al mínimo la interferencia causada por anticuerpos heterófilos. Sin embargo, no es posible garantizar la completa eliminación de esta interferencia de todas las muestras de paciente. Como en cualquier medición inmuno-reconocimiento de un péptido, las variantes genéticas extremadamente raras puede presentar varios grados de la detección. Si un resultado de la prueba se contradice con el cuadro clínico y la historia del paciente, deberá interpretarse con precaución.^{10,11}

No se ha determinado el rendimiento de este análisis con muestras de neonatos.

El sistema de informes del instrumento contiene avisos y comentarios que proporcionan al usuario información sobre los errores de procesamiento del instrumento, sobre el estado del instrumento y sobre errores potenciales en los resultados de TSHL. Consulte el Manual del usuario del sistema Dimension® EXL™ con LM para conocer el significado de las alarmas y los comentarios de los informes. Cualquier informe que contenga alarmas y/o comentarios se debe tratar siguiendo el manual de procedimiento de su laboratorio y no se debe informar sobre él.

Ley Federal de los Estados Unidos restringe la venta de este dispositivo por orden de un médico u otro profesional autorizado para utilizar u ordenar el uso del dispositivo por las leyes del Estado en el que ejerza.

No utilice este producto en pacientes que tomen suplementos de biotina.

Repetibilidad máxima observada

Las desviaciones estándar máximas que se esperan en función de los datos recogidos para la repetibilidad (precisión intra-ensayo) utilizando 5 duplicados con las siguientes concentraciones nominales de TSH son:

Concentración de TSH	D.E. máxima aceptable
4.0 µIU/mL [mIU/L]	0.5 µIU/mL [mIU/L]
20.0 µIU/mL [mIU/L]	2.3 µIU/mL [mIU/L]

Es posible que el sistema no funcione correctamente si se excede la D.E. máxima aceptable.

Población Adulta: 0.358 – 3.74 µIU/mL [mIU/L]

El intervalo de referencia se transfirió del determinado previamente para el método TSH del sistema Dimension Vista®. Este intervalo representa el 95% central de los resultados determinados de forma no paramétrica a partir de una población de 297 adultos aparentemente sanos (187 hombres y 110 mujeres, de edades comprendidas entre los 18 y los 65 años). La determinación original y la transferencia al método TSHL se realizaron conforme a la directriz C28-A2 del CLSI/NCCLS.¹² Cada laboratorio debe establecer sus propios valores esperados para la TSH procesada en el sistema Dimension® EXL™ con LM.

Población Pediátrica:

Grupo de edad Pediátrica	Número de muestras	Intervalos de Referencia	
		[µIU/mL]	[mIU/L]
Lactantes (01-23 meses)	75	0.867 – 6.43	0.867 – 6.43
Niños (02-12 años)	185	0.704 – 4.01	0.704 – 4.01
Adolescentes (13-20 años)	147	0.516 – 4.13	0.516 – 4.13

Se establecieron los intervalos de referencia del método

Dimension® EXL™ TSHL de acuerdo con la pauta CLSI EP28-A3c para la población pediátrica (lactantes, niños y adolescentes).¹³ Las muestras fueron recogidas de sujetos pediátricos aparentemente sanos (eutiroides), utilizando un criterio de inclusión predefinido. La prueba se realizó en un Dimension® EXL™ con el sistema de LM.

Se utilizó una aproximación no paramétrica para establecer los intervalos de referencia de niños y adolescentes donde se calcularon los valores de distribución de los percentiles 2.5 y 97.5. Para la población lactante, el intervalo de referencia se calculó usando una aproximación para acomodar el pequeño tamaño de la muestra.¹⁴ El límite superior (97.5 percentil) del intervalo de referencia de los lactantes fue 6.43 uIU/mL [mIU/L]. Los datos de esta población lactante (n=75) han mostrado un elevado sego a la derecha; por lo tanto, la estima del límite superior del intervalo de referencia tiene una cierta incertidumbre con un 90% de probabilidades de que esté entre 5.4-7.54 uIU/mL [mIU/L].

Cada laboratorio debe establecer sus propios valores esperados para la TSH como se realizó en la Dimension® EXL™ con sistema de LM.

Características específicas de funcionamiento

Los siguientes datos representan el rendimiento típico del sistema Dimension® EXL™ con LM.

Material	Precisión ¹⁵ *		
	Media	Desviación estándar (%CV)	
	µIU/mL [mIU/L]	Repetibilidad	Intra-laboratorio
Bio-Rad Lyphochek®			
Nivel 1	0.457	0.015 (3.30)	0.021 (4.58)
Nivel 2	6.365	0.212 (3.34)	0.323 (5.07)
Nivel 3	41.750	1.135 (2.72)	1.616 (3.87)
Mezcla de sueros 1	0.260	0.007 (2.60)	0.012 (4.67)
Mezcla de sueros 2	2.107	0.059 (2.82)	0.103 (4.91)
Mezcla de sueros 3	91.785	4.200 (4.58)	5.486 (5.98)

e. Se utilizó la directriz EP5-A2 del CLSI/NCCLS. Durante 20 días se analizaron cada día dos ensayos independientes, con dos muestras de análisis para cada material de análisis.

Lyphochek® es una marca registrada de Bio-Rad Laboratories, Irvine, CA 92618, EE. UU.

Comparación del método ¹⁶ Estadística de regresión ¹				
Método comparativo	Pendiente	Intersección µIU/mL [mIU/L]	Coefficiente de correlación	n
Dimension Vista® TSH	1.05	-0.04	0.997	210 ⁹

f. El método utilizado para ajustar la línea de regresión lineal fue el método de mínimos cuadrados ordinarios.

g. El intervalo de valores de TSH en el sistema Dimension Vista® en el estudio de correlación fue de 0.009 a 97.2 µIU/mL [mIU/L].

Especificidad

Interferencia de hemólisis, ictericia, lipemia (HIL)

Se valoró el método TSHL en términos de interferencia según la directriz EP7-A2 del CLSI/NCCLS.¹⁷ La deriva es la diferencia en los resultados entre la muestra de control (sin el interferente) y la muestra analizada (que contiene el interferente) expresada en porcentaje. Se considera interferencia una deriva superior al 10%.

Sustancia analizada	Concentración de la sustancia	TSH µIU/mL [mIU/L]	Deriva* %
Hemoglobina (hemolizado)	500 mg/dL [0.31 mmol/L]	0.3 [0.3]	< 10
Hemoglobina (hemolizado)	750 mg/dL [0.47 mmol/L]	8 [8]	< 10
Bilirrubina (no conjugada)	60 mg/dL [1026 µmol/L]	0.3 [0.3]	< 10
Bilirrubina (no conjugada)	60 mg/dL [1026 µmol/L]	8 [8]	< 10
Bilirrubina (conjugada)	40 mg/dL [684 µmol/L]	0.3 [0.3]	< 10
Bilirrubina (conjugada)	60 mg/dL [1026 µmol/L]	8 [8]	< 10
Lipemia (Intralipid®)	3000 mg/dL [33.9 mmol/L]	0.3 [0.3]	< 10
Lipemia (Intralipid®)	3000 mg/dL [33.9 mmol/L]	8 [8]	< 10

Intralipid® es una marca registrada de Fresenius Kabi AG, Bad Homburg, Alemania.

* Los resultados del analito no deben corregirse en función de esta deriva.

Sustancias que causan interferencia					
Concentración de analitos	Nivel de análisis de biotina (ng/mL)				
	50	100	250	500	1200
	% Deriva				
0.3 µIU/mL	-3	-1.6	-9.2	-49.7	93.6
8 µIU/mL	-3.5	-3.5	-10.6	-42.5	-99.4

• Las muestras que contienen biotina en una concentración de 100 ng/mL han demostrado un cambio igual o inferior al 10% en los resultados. Las concentraciones de biotina superiores a esta pueden producir resultados falsamente disminuidos en las muestras de los pacientes.

• La ingesta alimenticia de biotina recomendada en adultos es de 30 µg/día. Los suplementos alimentarios sin receta que se anuncian para mejorar el estado del cabello, la piel y las uñas pueden contener 5–100 mg de biotina, y lo que se recomienda es tomar varias píldoras al día. En estudios farmacocinéticos en adultos sanos se ha observado que, en individuos que toman 5 mg, 10 mg y 20 mg de biotina, las concentraciones en suero de biotina pueden alcanzar hasta 73 ng/mL, 141 ng/mL y 355 ng/mL, respectivamente.¹⁸ Los individuos que toman hasta 300 mg de biotina al día pueden presentar unos niveles de biotina en plasma de hasta 1160 ng/mL.¹⁹

Sustancias que no causan interferencia		
Las siguientes sustancias no interfieren con el método TSHL cuando están presentes en el suero en las concentraciones indicadas. Las inexactitudes (derivadas) debidas a estas sustancias son inferiores al 10% para concentraciones de la hormona estimuladora del tiroides de 0.3 µIU/mL [mIU/L] y 8.0 µIU/mL [mIU/L].		
Sustancia	Concentración de la muestra	Unidades SI
Acetaminofeno	20 mg/dL	1324 µmol/L
Amicacina	8 mg/dL	137 µmol/L
Ampicilina	5.3 mg/dL	152 µmol/L
Ácido ascórbico	6 mg/dL	342 µmol/L
Cafeína	6 mg/dL	308 µmol/L
Carbamazepina	3 mg/dL	127 µmol/L
Cloranfenicol	5 mg/dL	155 µmol/L
Clordiazepóxido	1 mg/dL	33.3 µmol/L
Clorpromazina	0.2 mg/dL	6.27 µmol/L
Colesterol	500 mg/dL	12.9 mmol/L
Cimetidina	2 mg/dL	79.2 µmol/L
Creatinina	30 mg/dL	2652 µmol/L
Dextrano 40	3000 mg/dL	750 µmol/L
Diazepam	0.51 mg/dL	18.0 µmol/L
Digoxina	6.1 ng/mL	7.8 nmol/L
Eritromicina	6 mg/dL	81.6 µmol/L
Etanol	400 mg/dL	86.8 mmol/L
Etosuximida	25 mg/dL	1770 µmol/L
Furosemida	6 mg/dL	181 µmol/L
Gentamicina	1 mg/dL	21 µmol/L
Heparina	3 U/mL	3000 U/L
Ibuprofeno	50 mg/dL	2427.2 µmol/L
Inmunoglobulina G (IgG)	5 g/dL	50 g/L
Lidocaína	1.2 mg/dL	51.2 µmol/L
Litio	2.2 mg/dL	3.2 mmol/L
Nicotina	0.1 mg/dL	6.2 µmol/L
Penicilina G	25 U/mL	25000 U/L
Pentobarbital	8 mg/dL	354 µmol/L
Fenobarbital	10 mg/dL	431 µmol/L
Fenitoína	5 mg/dL	198 µmol/L
Primidona	4 mg/dL	183 µmol/L
Propoxifeno	0.16 mg/dL	4.9 µmol/L
Proteína: albúmina	6 g/dL	60 g/L
Proteína: total	10.6 g/dL	106 g/L
Factor reumatoide	500 IU/mL	500,000 IU/L
Ácido salicílico	60 mg/dL	4.34 mmol/L
Teofilina	4 mg/dL	222 µmol/L
Urea	500 mg/dL	83.3 mmol/L
Ácido úrico	20 mg/dL	1190 µmol/L
Ácido valproico	50 mg/dL	3467 µmol/L

Efecto de saturación

Los ensayos inmunométricos tipo sándwich de un paso son susceptibles de presentar un efecto de saturación (hook effect), en el que un exceso de antígeno impide la unión simultánea de los anticuerpos de captura y de detección en una única molécula de analito.²⁰ Estas muestras deben diluirse y volver a analizarse antes de informar de los resultados. El método TSHL no muestra ningún efecto de saturación hasta 30000 µIU/mL [mIU/L].

Reactividad cruzada

Las siguientes sustancias presentan reactividad cruzada con el método TSHL cuando se analiza con un nivel de TSH de 0.000 µIU/mL [mIU/L] en las concentraciones indicadas:

Sustancia	Concentración analizada	Reactividad cruzada
FSH	1000 mIU/mL [IU/L]	≤ 0.005 µIU/mL
LH	1000 mIU/mL [IU/L]	≤ 0.005 µIU/mL
hCG	200,000 mIU/mL [IU/L]	≤ 0.005 µIU/mL

Recuperación

Se añadieron concentraciones conocidas de TSH (2ª preparación de referencia internacional de la OMS, 80/558) a una mezcla de sueros humanos con un valor basal de TSH de 0.24 µIU/mL [mIU/L]. Se midieron las concentraciones de las muestras y el porcentaje de recuperación calculado oscilaba entre el 98% y el 107% con una recuperación media del 102%.

$$\% \text{ de recuperación} = \frac{\text{valor obtenido} - \text{basal}}{\text{Cantidad añadida}} \times 100$$

Recuperación tras dilución

Se diluyeron seis muestras con valores de TSH de 35.2 a 91.9 µIU/mL [mIU/L] con diluyente de muestras TSH y diluyente de muestras MULTI 2 y se analizaron utilizando el método TSHL del sistema Dimension® EXL™. Se representaron los valores observados con respecto a los valores esperados de cada muestra y se obtuvieron pendientes de 0.97 a 1.05. La relación lineal se verificó mediante regresión polinómica de segundo orden (sin término cuadrático significativo para una confianza del 95%).

Límite de detección y límite de blancos²¹

El límite de detección (LoD) del método TSHL es de 0.004 µIU/mL [mIU/L], determinado de acuerdo con la directriz EP17-A del CLSI y con proporciones de falsos positivos (α) inferiores al 5% y falsos negativos (β) inferiores al 5%; basado en 264 determinaciones, con 120 muestras en blanco y 144 muestras de bajo nivel. El límite de blancos (LoB) es de 0.0025 µIU/mL [mIU/L].

El LoD es la concentración mínima de analito que se puede detectar de manera fiable.
El LoB es la concentración más alta que es probable que se observe para una muestra en blanco.

Sensibilidad funcional: 0.007 µIU/mL [mIU/L]

La sensibilidad funcional representa la menor concentración con un coeficiente de variación observado del 20%. La sensibilidad funcional se determinó con varias mezclas de sueros en el intervalo de 0.003 a 0.034 µIU/mL [mIU/L]. Todas las muestras se analizaron utilizando un duplicado por cada muestra, dos veces a la semana durante 6 semanas, con una recalibración después de 3 semanas. Según este estudio, el método TSHL cumple la definición de análisis de TSH de tercera generación.²

Clave de los símbolos: Véase el panel adyacente.
Bibliografía: Véase el panel adyacente.

Dimension Vista®, LOCI®, Dimension®, EXL™ y Flex® son marcas comerciales de Siemens Healthcare Diagnostics.

©2008 Siemens Healthcare Diagnostics
Reservados todos los derechos.

Bibliography / Literatur / Bibliographie / Bibliografia / Bibliografía

- Burtis CA., Ashwood ER., Bruns DE, eds. Tietz Textbook of Clinical Chemistry and molecular Diagnostics. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Inc, 2006 pp. 2053-2087.
- Demers L.M, and Spencer C.A., Eds., Standards of Laboratory Practice, Laboratory support for the diagnosis & monitoring of thyroid disease, National Academy of Clinical Biochemistry, 2002.
- Ullman EF, Kirakossian H, Switchenko AC, Ishkanian J, et al. Luminescent oxygen channeling assay (LOCI™): sensitive, broadly applicable homogeneous immunoassay method. Clin Chem 42:9 1996, 1518-1526.
- Ullman EF, Kirakossian H, Sharat S, Ping Wu Z, Irvin BR, et. al Luminescent oxygen channeling immunoassay: Measurement of particle binding kinetics by chemiluminescence. Proc.Natl. Acad. Sci. USA, Vol 91, pp 5426-5430, June 1994 Biochemistry.
- Clinical and Laboratory Standards Institute/NCCLS. *Procedures for the Collection of Diagnostic Blood Specimens by Venipuncture; Approved Standard — Fifth Edition*. CLSI/NCCLS document H3-A5 [ISBN 1-56238-515-1]. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA, 2003.
- Tietz NW. Clinical Guide to Laboratory Tests. 4th ed., 2006, Saunders WB Co, Philadelphia, PA., pp 1040.
- Young DS. Effects of Preanalytical Variables on Clinical Laboratory Tests, 3rd ed. Washington, DC: AACC Press, 2007: p 867.
- Clinical and Laboratory Standards Institute/NCCLS. *Procedures for the Handling and Processing of Blood Specimens; Approved Guideline — Third Edition*. CLSI/NCCLS document H18-A3 [ISBN 1-56238-555-0]. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA, 2004.
- Clinical and Laboratory Standards Institute/NCCLS. *Tubes and Additives for Venous Blood Specimen Collection — Fifth Edition*. CLSI/NCCLS document H1-A5 [ISBN 1-56238-519-4]. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA, 2003.
- Kricka LJ. Human anti-animal antibody interference in immunological assays. ClinChem 1999; 45 (7): 942-956.
- Vaidya HC, Beatty BG. Eliminating interference from heterophilic antibodies in a two-site immunoassay for creatine kinase MB by using F(ab')₂ conjugate and polyclonal mouse IgG. Clin Chem 1992; 38:1737-1742.
- Clinical and Laboratory Standards Institute/NCCLS. *How to Define and Determine Reference Intervals in the Clinical Laboratory; Approved Guideline — Second Edition*. CLSI/NCCLS document C28-A2 [ISBN 1-56238-406-6]. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA, 2005.
- Clinical and Laboratory Standards Institute (formerly NCCLS). *Defining, Establishing and Verifying Reference Intervals in the Clinical Laboratory; Approved Guideline — Third Edition*. CLSI Document EP28-A3c. CLSI 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA, 2010.
- Horn PS, Pesce AJ, Reference Intervals. A User's Guide, Washington, DC: AACC Press; 2005
- Clinical and Laboratory Standards Institute/NCCLS. *Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods; Approved Guideline — Second Edition*. CLSI/NCCLS document EP5-A2 [ISBN 1-56238-542-9]. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA, 2004.
- Clinical and Laboratory Standards Institute/NCCLS. *Method Comparison and Bias Estimation Using Patient Samples; Approved Guideline—Second Edition*. CLSI/NCCLS document EP9-A2 [ISBN 1-56238-472-4]. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA, 2002.
- Clinical and Laboratory Standards Institute/NCCLS. *Interference Testing in Clinical Chemistry; Approved Guideline — Second Edition*. CLSI/NCCLS document EP7-A2 [ISBN 1-56238-584-4]. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA, 2005.
- 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(4):247–256.
- 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;55(6):817-825
- Ryall RG, Story CJ, and Turner DR. Reappraisal of the causes of the “hook effect” in two-site immunoradiometric assays, Anal Biochem 1982;127:308-315.
- Clinical and Laboratory Standards Institute/NCCLS. *Protocols for Determination of Limits of Detection and Limits of Quantitation; Approved Guideline*. CLSI/NCCLS document EP17-A [ISBN 1-56238-551-8]. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA, 2004.

Symbols Key Symbolschlüssel Explication des Symboles Interpretazione simboli Clave de los Símbolos



Do not reuse / Nicht zur Wiederverwendung / Ne pas réutiliser / Non riutilizzare / No reutilizar



Use By / Verwendbar bis / Utiliser jusqu'à / Utilizzare entro / Fecha de caducidad



Batch Code / Chargenbezeichnung / Code du lot / Codice del lotto / Código de lote



Catalogue Number / Bestellnummer / Référence du catalogue / Numero di catalogo / Número de catálogo



Caution, consult accompanying documents / Achtung, Begleitdokumente beachten / Attention voir notice d'instructions / Attenzione, vedere le istruzioni per l'uso / Atención, ver instrucciones de uso



Manufacturer / Hersteller / Fabricant / Fabbicante / Fabricante



Authorized Representative in the European Community / Bevollmächtigter in der Europäischen Gemeinschaft / Mandataire dans la Communauté européenne / Mandatario nella Comunità Europea / Representante autorizado en la Comunidad Europea



Contains sufficient for <n> tests / Inhalt ausreichend für <n> Tests / Contenu suffisant pour <n> tests / Contenuto sufficiente per <n> saggi / Contenido suficiente para <n> ensayos



In Vitro Diagnostic Medical Device / In-Vitro-Diagnostikum / Dispositif médical de diagnostic in vitro / Dispositivo medico-diagnostico in vitro / Producto sanitario para diagnóstico in vitro



Temperature Limitation / Temperaturbegrenzung / Limites de température / Limiti di temperatura / Limite de temperatura



Consult Instructions for Use / Gebrauchsanweisung beachten / Consulter les instructions d'utilisation / Consultare le istruzioni per l'uso / Consultar las instrucciones de uso



Non-sterile / Nicht steril / Non stérile / Non sterile / No estéril



CE Mark / CE Zeichen / Marquage CE / Marchio CE / Marca CE



Contents / Inhalt / Contenu / Contenuto / Contenido



Reconstitution Volume / Rekonstitutionsvolumen / Volume de reconstitution / Volume di ricostituzione / Volumen de reconstitución



Level / Konzentration / Niveau / Livello / Nivel

2014-10_EF16S



Siemens Healthcare Diagnostics Inc.
500 GBC Drive
Newark, DE 19714 USA

Global Siemens
Headquarters
Siemens AG
Wittelsbacherplatz 2
80333 Muenchen
Germany

Global Siemens
Healthcare Headquarters
Siemens AG
Healthcare Sector
Henkestrasse 127
91052 Erlangen
Germany
Phone: +49 9131 84-0
siemens.com/healthcare

Global Division
Siemens Healthcare
Diagnostics Inc.
511 Benedict Avenue
Tarrytown, NY 10591
USA
siemens.com/healthcare

