

REF



SYSTEM

07026960190

07026960500

100

cobas e 801

Italiano**Informazioni relative al sistema**

Nome abbreviato	ACN (<i>application code number</i> – codice di applicazione)
CROSSL	10062

Finalità d'uso

Test immunologico per la determinazione quantitativa *in vitro* dei prodotti di degradazione del collagene di tipo I nel siero e nel plasma umani, per coadiuvare la valutazione del riassorbimento osseo. Il test può essere impiegato per coadiuvare il monitoraggio delle terapie antirassorbitive nei pazienti affetti da osteoporosi.

L'esecuzione dell'ImmunoAssay in ElettroChemiLuminescenza "ECLIA" è destinata all'uso sull'immunoanalizzatore **cobas e 801**.

Sommario

Il collagene di tipo I è un componente importante della matrice ossea, ed i suoi prodotti di degradazione sono i marcatori di riassorbimento osseo più comunemente usati.¹

Nel corso del normale metabolismo osseo, il collagene di tipo I maturo viene decomposto, e piccoli frammenti entrano nel circolo sanguigno e vengono espulsi attraverso i reni.

Nel caso di riassorbimento osseo fisiologicamente o patologicamente elevato (ad es. nelle persone anziane o in seguito a osteoporosi), viene decomposto più collagene di tipo I, e sale, quindi, il livello dei frammenti di collagene nel sangue.

Frammenti particolarmente rilevanti sono costituiti dai telopeptidi a legame crociato C (carbossi)-terminali β -isomerizzati (β -CTX), prodotti mediante l'idrolisi osteoclastica del collagene di tipo I.^{1,2,3}

Sono stati descritti elevati livelli sierici di telopeptidi C-terminali isomerizzati del collagene di tipo I nei pazienti con riassorbimento osseo aumentato. Questi livelli sierici si normalizzano con una terapia antirassorbitiva.^{4,5,6,7}

Si consiglia di determinare i telopeptidi C-terminali nel siero per il monitoraggio dell'efficacia della terapia antirassorbitiva (ad es. terapia con bisfosfonati o terapia di sostituzione ormonale – HRT) in caso di osteoporosi e di altre osteopatie. In tal modo è possibile rilevare i cambiamenti indotti dalla terapia già entro pochi mesi.^{8,9}

Il CTx sierico è stato scelto dall'*IOF-IFCC Bone Marker Standards Working Group* come marcatore del riassorbimento osseo, principalmente in base ai seguenti criteri:

- è stato valutato sia per la predizione delle fratture osteoporotiche che per il monitoraggio di terapie dell'osteoporosi.
- il test è largamente disponibile, per campioni di siero o di plasma, con esigenze ben documentate relative all'utilizzo e alla stabilità dei campioni.
- l'analisi è ben caratterizzato e consente lo sviluppo di uno standard di riferimento chiaramente definito.¹

Il test Elecsys β -CrossLaps/serum è specifico per i frammenti del collagene di tipo I β -isomerizzati e a legame crociato, indipendentemente dalla natura del legame crociato (ad es. pirrolo, piridinoline etc.).¹⁰ La specificità del test è garantita dall'impiego di due anticorpi monoclonali che riconoscono tutti e due gli octapeptidi β -8AA lineari (EKAHD- β -GGR). Il test Elecsys β -CrossLaps/serum quantifica, quindi, tutti i frammenti di degradazione del collagene di tipo I contenenti l'octapeptide isomerizzato β -8AA in doppio (β -CTX).^{6,7}

Principio del test

Principio sandwich. Durata complessiva del test: 18 minuti.

- 1^a incubazione: 30 μ L di campione e un anticorpo monoclonale biotinilato anti- β -CrossLaps vengono incubati insieme; l'antigene del campione viene liberato dai componenti sierici.
- 2^a incubazione: dopo l'aggiunta di microparticelle rivestite di streptavidina e di un anticorpo monoclonale specifico anti- β -CrossLaps, marcato con un complesso di rutenio^{a)}, si forma un complesso sandwich, che si lega alla fase solida mediante l'interazione biotina-streptavidina.

- La miscela di reazione viene aspirata nella cella di misura dove le microparticelle vengono attratte magneticamente alla superficie dell'elettrodo. Successivamente si eliminano le sostanze non legate impiegando ProCell II M. Applicando una tensione all'elettrodo, si induce l'emissione chemiluminescente che viene misurata mediante il fotomoltiplicatore.

- I risultati vengono calcolati in base ad una curva di calibrazione, che viene generata in modo specifico per lo strumento con una calibrazione a 2 punti e con una curva master fornita tramite **cobas link**.

a) Complesso di rutenio (II) tris(2,2'-bipiridile) ($Ru(bpy)_3^{2+}$)

Reattivi – soluzioni pronte all'uso

Il **cobas e pack** è contrassegnato con CROSSL.

- M Microparticelle rivestite di streptavidina, 1 flacone, 5.8 mL: microparticelle rivestite di streptavidina 0.72 mg/mL; conservante.
- R1 Anticorpi anti- β -CrossLaps-biotina, 1 flacone, 7.6 mL: anticorpo (murino) monoclonale biotinilato anti- β -CrossLaps 2.5 mg/L; tampone fosfato 100 mmol/L, pH 7.2; conservante.
- R2 Anticorpi anti- β -CrossLaps- $Ru(bpy)_3^{2+}$, 1 flacone, 6.8 mL: anticorpo (murino) monoclonale anti- β -CrossLaps marcato con un complesso di rutenio 2.4 mg/L; tampone fosfato 100 mmol/L, pH 7.2; conservante.

Precauzioni e avvertenze

Per uso diagnostico *in vitro*.

Osservare le precauzioni normalmente adottate durante la manipolazione dei reagenti di laboratorio.

Lo smaltimento di tutti i rifiuti deve avvenire secondo le direttive locali. Scheda dati di sicurezza disponibile su richiesta per gli utilizzatori professionali.

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

**Avvertenza**

- H317 Può provocare una reazione allergica cutanea.

Prevenzione:

- P261 Evitare di respirare la polvere/i fumi/i gas/la nebbia/i vapori/gli aerosol.
- P272 Gli indumenti da lavoro contaminati non devono essere portati fuori dal luogo di lavoro.

- P280 Indossare guanti protettivi.

Reazione:

- P333 + P313 In caso di irritazione o eruzione della pelle: consultare un medico.
- P362 + P364 Togliersi di dosso gli indumenti contaminati e lavarli prima di indossarli nuovamente.

Smaltimento rifiuti:

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

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

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

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

Utilizzo dei reattivi

I reattivi contenuti nella confezione formano un'unità inseparabile e sono pronti all'uso.

Tutte le informazioni necessarie per l'utilizzo corretto sono disponibili tramite **cobas** link.

Conservazione e stabilità

Conservare a 2-8 °C.

Non congelare.

Conservare il **cobas e** pack in **posizione verticale** in modo da garantire la completa disponibilità delle microparticelle durante il mescolamento automatico prima dell'uso.

Stabilità:	
prima dell'apertura a 2-8 °C	fino alla data di scadenza indicata
sull'analizzatore cobas e 801	16 settimane

Prelievo e preparazione dei campioni

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

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

Plasma con litio eparina, K₂-EDTA e K₃-EDTA.

È possibile impiegare provette per plasma con litio eparina che contengono gel di separazione.

Valutazione: slope 0.9-1.1 + intercetta entro $\leq \pm 0.02$ ng/mL + coefficiente di correlazione ≥ 0.95 .

Si consiglia di prelevare i campioni di sangue di mattina e a digiuno. Per indagini a lungo termine, i campioni devono sempre essere prelevati nelle stesse condizioni valide per il primo campione, perché la concentrazione sierica di β -CTx è, in una certa misura, soggetta ad un ritmo circadiano.

Impiegare preferibilmente plasma con K₂-EDTA o K₃-EDTA, a causa della sua stabilità più lunga rispetto al siero.

Stabilità del siero: 6 ore a 20-25 °C, 8 ore a 2-8 °C.

Stabilità del plasma con litio eparina: 4 ore a 20-25 °C, 8 ore a 2-8 °C.

Stabilità del plasma con K₂-EDTA e con K₃-EDTA: 24 ore a 20-25 °C, 8 giorni a 2-8 °C.

Il siero, il plasma eparinato ed il plasma con EDTA sono stabili 3 mesi a -20 °C (± 5 °C). Per periodi più lunghi, conservarli a -80 °C (± 10 °C). Congelare solo 1 volta.

Campioni emolizzati (Hb > 0.5 g/dL) possono indurre una diminuzione della concentrazione di β -CTx.

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

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

Non impiegare campioni inattivati a caldo.

Non impiegare campioni e controlli stabilizzati con azide.

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

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

Materiali a disposizione

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

Materiali necessari (ma non forniti)

- [REF] 11972316122, β -CrossLaps CalSet, 4 x 1.0 mL
- [REF] 05618860190, PreciControl Varia, per 4 x 3.0 mL

- Normale attrezzatura da laboratorio

- Analizzatore **cobas e** 801

Altri materiali per l'analizzatore **cobas e** 801:

- [REF] 06908799190, ProCell II M, 2 x 2 L di soluzione di sistema
- [REF] 04880293190, CleanCell M, 2 x 2 L di soluzione di lavaggio per celle di misura
- [REF] 07485409001, Reservoir Cup, 8 coppette per la fornitura di ProCell II M e CleanCell M
- [REF] 06908853190, PreClean II M, 2 x 2 L di soluzione di lavaggio
- [REF] 05694302001, Assay Tip/Assay Cup tray, 6 pile da 6 supporti, ciascuno contenente 105 puntali e 105 cuvette per il test, 3 scatole di cartone per rifiuti
- [REF] 07485425001, Liquid Flow Cleaning Cup, 2 coppette adapter per fornire ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean alla Liquid Flow Cleaning Detection Unit
- [REF] 07485433001, PreWash Liquid Flow Cleaning Cup, 1 coppetta adapter per fornire ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean alla Liquid Flow Cleaning PreWash Unit
- [REF] 11298500316, ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, 5 x 100 mL di soluzione di lavaggio per il sistema

Esecuzione

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

La risospensione delle microparticelle prima dell'uso avrà luogo automaticamente.

Collocare il **cobas e** pack refrigerato (conservato a 2-8 °C) sul reagent manager. Evitare la formazione di schiuma. La regolazione della temperatura esatta dei reattivi nonché l'apertura e la chiusura del **cobas e** pack avranno luogo automaticamente nello strumento.

Calibrazione

Tracciabilità: questo metodo è stato standardizzato contro standard di riferimento, definiti con precisione aggiungendo quantità note di peptide sintetico.

La curva master preimpostata viene adattata all'analizzatore impiegando l'appropriato CalSet.

Frequenza di calibrazione: effettuare una calibrazione per ogni lotto di reattivo con reattivo fresco (al massimo 24 ore dopo l'identificazione del **cobas e** pack sull'analizzatore).

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

Si consiglia di ripetere la calibrazione come segue:

- dopo 12 settimane se si impiega lo stesso lotto di reagente
- dopo 28 giorni se si impiega lo stesso **cobas e** pack sull'analizzatore
- all'occorrenza: ad es. se un controllo di qualità si trova al di fuori dei limiti definiti

Controllo di qualità

Per il controllo di qualità, impiegare PreciControl Varia.

In aggiunta, è possibile utilizzare altro materiale di controllo appropriato.

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

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

Se necessario, va ripetuta la misura dei corrispondenti campioni.

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

Calcolo

L'analizzatore effettua il calcolo automatico della concentrazione dell'analita di ogni campione (in ng/mL oppure in pg/mL).

Limiti del metodo – interferenze

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

Sostanze endogene

Composto	Concentrazione testata
Bilirubina	$\leq 1112 \mu\text{mol/L}$ oppure $\leq 65 \text{ mg/dL}$
Emoglobina	$\leq 0.3 \text{ mmol/L}$ oppure $\leq 500 \text{ mg/dL}$
Intralipid	$\leq 1500 \text{ mg/dL}$
Biotina	$\leq 123 \text{ nmol/L}$ oppure $\leq 30 \text{ ng/mL}$
Fattori reumatoidi	$\leq 1000 \text{ IU/mL}$

Valutazione: per le concentrazioni $\leq 0.50 \text{ ng/mL}$, la deviazione è di $\leq 0.05 \text{ ng/mL}$. Per le concentrazioni $> 0.50 \text{ ng/mL}$, la deviazione è di $\leq \pm 10 \%$.

Ai pazienti sottoposti a terapia con alti dosaggi di biotina ($> 5 \text{ mg/die}$), il campione dovrà essere prelevato almeno 8 ore dopo l'ultima somministrazione di biotina.

Nessun effetto hook è stato riscontrato in caso di concentrazioni di β -CTx fino a 150 ng/mL (150000 pg/mL).

Sostanze farmaceutiche

Tra 16 farmaci di frequente impiego, testati *in vitro*, non si è osservata alcuna interferenza con il test.

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

Farmaci speciali

Farmaco	Concentrazione testata mg/L
Ibandronato	6
Actonel (risedronato)	150
Vitamina D3	0.075
Carbonato di calcio	2500
Vitamina D (25-OH)	1
17 β -Estradiolo	2.5
β -Estradiolo-17-valerato	2.5
β -Estradiolo-3-solfato	2.5

In casi rari possono riscontrarsi interferenze causate da titoli estremamente alti di anticorpi diretti contro anticorpi specifici anti-analita, di anticorpi anti-streptavidina o di anticorpi anti-rutenio. Tali effetti sono ridotti al minimo attraverso un procedimento appropriato del test.

Condizioni cliniche che influenzano il riassorbimento osseo (ad es. iperparatiroidismo o ipertiroidismo), possono interferire sui risultati.

Poiché nei pazienti con funzionalità renale ridotta, a causa dell'escrezione diminuita di β -CTx nel siero, la concentrazione sierica di β -CTx può essere elevata, i risultati di β -CTx devono essere interpretati con cautela.¹¹

Ci sono evidenze che il β -CTx è in grado di preannunciare la perdita della densità ossea.¹² Tuttavia, non è ancora stata dimostrata una correlazione con un aumentato rischio di fratture. Le caratteristiche del β -CTx in caso di iperparatiroidismo o ipertiroidismo non sono nemmeno ancora state descritte in modo inequivocabile.

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

I risultati non devono essere impiegati come unico parametro per la decisione sulla terapia da scegliere o sulla modificazione di una terapia in corso.

Limiti ed intervalli**Intervallo di misura**

$0.01\text{-}6.00 \text{ ng/mL}$ oppure $10\text{-}6000 \text{ pg/mL}$ (definito dal limite di sensibilità e dal massimo valore della curva master). I valori al di sotto del limite di sensibilità vengono indicati come $< 0.010 \text{ ng/mL}$ ($< 10 \text{ pg/mL}$). I valori al di sopra dell'intervallo di misura vengono indicati come $> 6.00 \text{ ng/mL}$ ($> 6000 \text{ pg/mL}$).

Limiti inferiori di misura

Limite del bianco, limite di sensibilità e limite di quantificazione

Limite del bianco = 0.008 ng/mL

Limite di sensibilità = 0.01 ng/mL

Limite di quantificazione = 0.05 ng/mL

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

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

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

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

Diluizione

Non necessaria a causa dell'ampio intervallo di misura.

Valori di riferimento

Sono stati ottenuti i seguenti intervalli di riferimento (IR) al 95 % per il β CTx sierico, da uno studio danese riguardante un campione di 1039 uomini sani e 1029 donne sane, in stato premenopausale e postmenopausale (range di età: 24-76 anni), utilizzando il test Elecsys β -CrossLaps/serum. Lo studio includeva soggetti caratterizzati in base alla loro storia di osteoporosi e al loro stile di vita e, nel caso delle donne, in base allo stato menopausale e alla non assunzione di farmaci per l'osteoporosi. Con riferimento ai pattern degli IR al 95 % stratificati per sesso, età e stato menopausale, i soggetti sono stati raggruppati per fasce di età per ciascun genere e, nel caso delle donne, per gruppi premenopausali e postmenopausali.¹³ Altri studi dimostrano che i range possono differire in base al gruppo etnico e all'area geografica.^{14,15} Pertanto, le misurazioni dovrebbero essere confrontate con intervalli di riferimento stabiliti impiegando materiale di aree geografiche simili e con i medesimi attributi (genere, età e stato pre/postmenopausale).

La tabella mostra le medie geometriche e gli intervalli di riferimento al 95 % di soggetti sani di sesso maschile e femminile inclusi in uno studio danese, dopo la stratificazione in base all'età e, nel caso dei soggetti femminili, allo stato menopausale.¹³

1. Soggetti sani

Fascia d'età (anni)	Uomini			Donne		
	N	GM (pg/mL)	IR 95 % (pg/mL)	N	GM (pg/mL)	IR 95 % (pg/mL)
< 29.9	39	492	238-1019	58	378	148-967
30-39.9	80	459	225-936	111	308	150-635
40-49.9	234	382	182-801	257	296	131-670
50-59.9	248	345	161-737	281	440	183-1060
60-69.9	303	316	132-752	234	408	171-970
> 70	135	302	118-776	88	362	152-858
in pre- menopausa	-	-	-	449	306	136-689
in post- menopausa	-	-	-	578	424	177-1015

Variabilità intra-individuale e minimo cambiamento significativo

La variabilità intra-individuale del β CTx è stata determinata in un sottoinsieme di 18 donne sane, in fase postmenopausale (β CTx medio al basale: 0.516 ± 0.217 ng/mL), in 5 diversi momenti nell'arco di 3 mesi. La variabilità intra-individuale mediana, espressa dal CVi (coefficiente di variazione intra-individuale) medio per i valori del β CTx sierico, è stata del 9.4 % (intervallo: 4.1-27 %). Sulla base di questo CVi, il minimo cambiamento significativo (*least significant change*: LSC) è risultato essere del 27 %: in pratica, quando un soggetto segue una terapia antiassorbitiva, la diminuzione delle concentrazioni del β CTx sierico dovrebbe essere ≥ 27 % affinché vi sia una probabilità < 5 % ($p < 0.05$) che tale diminuzione sia dovuta ad una variazione casuale nella concentrazione del marcatore.¹⁶

Monitoraggio durante la terapia antiassorbitiva

È importante rilevare i cambiamenti delle concentrazioni del β CTx sierico sia per monitorare le terapie antiassorbitive con bifosfonati, sia per valutare l'aderenza terapeutica dei pazienti.¹⁷ I bifosfonati (ad esempio, alendronato, risedronato, ibandronato e acido zoledronico) sono farmaci comunemente impiegati per il trattamento dell'osteoporosi. Questi farmaci riducono il riassorbimento osseo inibendo l'azione degli osteoclasti e, di conseguenza, aumentando la densità minerale ossea (DMO). La DMO è un criterio ampiamente utilizzato nel monitoraggio della risposta alla terapia, sebbene gli incrementi della DMO indotti dalla terapia siano modesti (solitamente il 2 % all'anno). Considerando un errore di ripetizione dell'1-2 %, i cambiamenti effettivi della DMO sono visibili solo dopo parecchi anni dall'inizio della terapia. Sono invece molto più rapidi i cambiamenti indotti dalle terapie sui marcatori del turnover osseo, osservabili già dopo 3-6 mesi,¹⁸ se non prima.

a. Terapia con ibandronato

Nello studio DIVA (*Dosing IntraVenous Administration*) sono state arruolate 1395 donne di 55-80 anni di età, che erano in menopausa da > 5 anni e avevano una diagnosi di osteoporosi ottenuta sulla base di un T-score di densità minerale ossea della colonna lombare [L2-L4] inferiore a -2.5. Le partecipanti hanno ricevuto una dose giornaliera di 500 mg di calcio e 400 IU di vitamina D. Uno schema di dosaggio orale di 2.5 mg di ibandronato giornaliero, con dimostrata efficacia antifrattura, è stato confrontato con uno schema di dosaggio di 3 mg per endovena (EV) ogni 3 mesi, per dimostrare la non inferiorità.

La tabella mostra il cambiamento (%) mediano dal basale nei livelli del β CTx sierico dopo 2, 3, 4, 6 e 12 mesi⁹ e dopo 24 mesi.¹⁹

Negli studi eseguiti con il test Elecsys β -CrossLaps/serum, per i soggetti sani sono stati determinati i seguenti valori:

	Ibandronato (orale) 2.5 mg/die		Ibandronato (EV) 3 mg ogni 3 mesi	
Mese	N	Mediana (IC 95 %)	N	Mediana (IC 95 %)
2	181	-45.0 (-48.7, -40.5)	-	-
3	192	-54.1 (-57.8, -48.7)	356	-43.2 (-45.9, -40.8)
4	180	-57.6 (-66.7, -50.0)	-	-
6	372	-62.5 (-65.3, -60.0)	353	-58.4 (-61.5, -55.2)
12	368	-62.6 (-66.0, -58.9)	352	-58.6 (-61.5, -55.4)
24	310	-59.9 (IC non disponibile)	298	-53.4 (IC non disponibile)

b. Altri farmaci per l'osteoporosi

Studi riguardanti diversi farmaci per l'osteoporosi (alendronato, risedronato, acido zoledronico ecc.), somministrati alle dosi autorizzate, hanno constatato riduzioni del β CTx rispetto al basale che variano da un trattamento all'altro, tuttavia il β CTx sierico si è rivelato utile dal punto di vista clinico per il monitoraggio di tutte le terapie antiassorbitive. In uno studio clinico controllato con placebo, condotto su donne sane in fase postmenopausale per confrontare i cambiamenti di diversi marcatori del turnover osseo, a distanza di 12 mesi è emerso che i livelli di β CTx sierico erano diminuiti in misura massima, del 63.7 %, nel gruppo trattato con alendronato (N = 75), e del 21.6 % nel gruppo trattato con placebo (N = 73). A distanza di 12 mesi, la correlazione più elevata ($r = 0.60$, $p < 0.0001$) è stata riscontrata tra il β CTx sierico e i cambiamenti della densità minerale ossea della colonna lombare.²⁰ In uno studio clinico condotto presso 54 centri in tutto il mondo, l'efficacia dell'acido zoledronico (5 mg, EV) per quanto riguarda l'aumento della densità minerale ossea della colonna

lombare è stata confrontata con quella del risedronato (5 mg, orale) ed è stata monitorata attraverso i marcatori del turnover osseo, come il β CTx sierico.²¹ L'elevata diminuzione dei livelli di β CTx che si è verificata a distanza di 9-11 giorni dall'inizio di entrambe le terapie si è mantenuta costante per tutti i 12 mesi di durata dello studio. La diminuzione dei livelli di β CTx dopo 6 e 12 mesi riflette l'efficacia dei due farmaci, dimostrata dai cambiamenti della densità minerale ossea della colonna lombare.

Il confronto del minimo cambiamento significativo (*least significant change*: LSC) con il cambiamento osservato nel β CTx sierico è il metodo comunemente consigliato per determinare la rilevanza fisiologica. Una diminuzione del β CTx sierico inferiore all'LSC del 27 % in un paziente dopo 3 mesi di terapia è pertanto un indicatore di scarsa aderenza o scarsa risposta del paziente alla terapia per l'osteoporosi.¹⁷

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

Dati specifici sulla performance del test

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

Precisione

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

Analizzatore cobas e 801					
Campione	Media ng/mL	Ripetibilità		Precisione intermedia	
		DS ng/mL	CV %	DS ng/mL	CV %
Siero umano 1	0.074	0.003	4.5	0.004	5.8
Siero umano 2	0.444	0.013	3.5	0.020	5.5
Siero umano 3	0.630	0.013	2.5	0.015	2.8
Siero umano 4	3.28	0.054	2.0	0.074	2.7
Siero umano 5	5.59	0.081	1.8	0.100	2.1
PC ^{b)} Varia1	0.295	0.007	3.1	0.009	3.4
PC Varia2	0.814	0.018	2.7	0.021	2.9

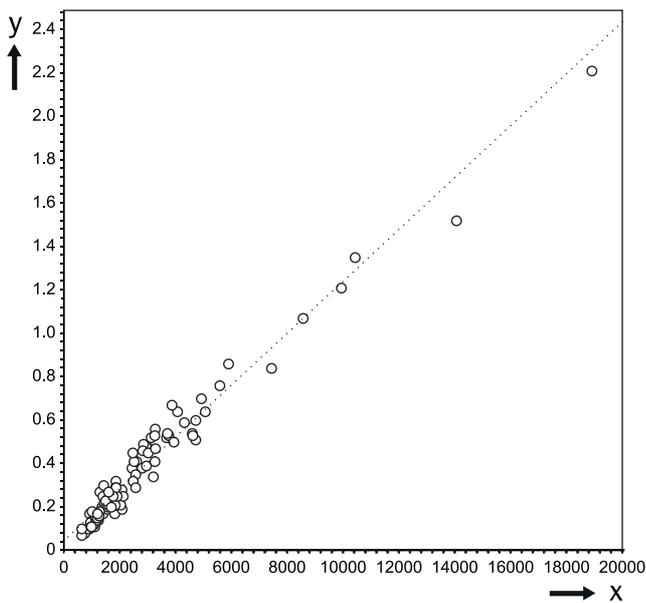
b) PC = PreciControl

Confronto tra metodi

La figura sottostante mostra il confronto del test Elecsys β -CrossLaps/serum (y) – ng/mL – con il test Serum CrossLaps™ One Step ELISA di Osteometer Bio Tech A/S (x) – pmol/L – impiegando siero umano (regressione lineare).

Numero dei campioni misurati: 96

Le concentrazioni dei campioni erano comprese tra ca. 0.07 e 2.2 ng/mL per il test Elecsys β -CrossLaps/serum e tra ca. 620 e 18900 pmol/L per il test di confronto.



x: β -CTx di confronto per β -CrossLaps (pmol/L)

y: test Elecsys β -CrossLaps/serum (ng/mL)

$y = 0.0001x + 0.048$

$r = 0.983$

I differenti valori della concentrazione sono essenzialmente dovuti ai differenti modi impiegati per la standardizzazione. Non è possibile la conversione delle unità.

Il confronto del test Elecsys β -CrossLaps/serum, [REF] 07026960190 (analizzatore cobas e 801; y), con il test β -CrossLaps/serum, [REF] 11972308122 (analizzatore cobas e 601; x), ha prodotto le seguenti correlazioni (ng/mL):

Numero dei campioni misurati: 146

Passing/Bablok²²

$y = 0.913x - 0.002$

$\tau = 0.968$

Regressione lineare

$y = 0.894x + 0.026$

$r = 0.996$

Le concentrazioni dei campioni erano comprese fra 0.048 e 5.69 ng/mL.

Specificità analitica

Gli anticorpi monoclonali impiegati nel test Elecsys β -CrossLaps/serum riconoscono tutti i frammenti del collagene di tipo I contenenti l'octapeptide β -8AA in doppio. Non è rilevabile alcuna reattività crociata con l'osteocalcina, l'ormone paratiroideo (PTH) o la fosfatasi alcalina (ALP) ossea.

Letteratura

- Vasikaran S, Eastell R, Bruyère O, et al. Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk and monitoring of osteoporosis treatment: a need for international reference standards. *Osteoporos Int* 2011;22:391-420.
- Bonde M, Qvist P, Fledelius C, et al. Immunoassay for Quantifying Type I Collagen Degradation Products in Urine Evaluated. *Clin Chem* 1994;40(11):2022-2025.
- Fledelius C, Johnsen A, Cloos P, et al. Identification of a β -isomerized aspartyl residue within the c-terminal telopeptide α 1 chain of type I collagen. Possible relation to aging of bone. *J Bone Miner Res* 1996;11(Suppl1)AbstractNo.113.
- Bonde M, Qvist P, Fledelius C, et al. Applications of an Enzyme Immunoassay for a New Marker of Bone Resorption (CrossLaps): Follow-up on Hormone Replacement Therapy and Osteoporosis Risk Assessment. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:864-868.

- Ravn P, Clemmesen B, Riis BJ, et al. The Effect on Bone Mass and Bone Markers of Different Doses of Ibandronate: A New Bisphosphonate for Prevention and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. A 1-year, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Dose-Finding Study. *Bone* 1996;19(5):527-533.
- Rosenquist C, Fledelius C, Christgau S, et al. Serum CrossLaps One Step ELISA. First application of monoclonal antibodies for measurement in serum of bone-related degradation products from C-terminal telopeptides of type I collagen. *Clin Chem* 1998;44(11):2281-2289.
- Christgau S, Rosenquist C, Alexandersen P, et al. Clinical evaluation of the Serum CrossLaps One Step ELISA, a new assay measuring the serum concentration of bone-derived degradation products from type I collagen C-telopeptides. *Clin Chem* 1998;44(11):2290-2300.
- Grey A, Bolland M, Wattie D, et al. Prolonged antiresorptive activity of zoledronate: a randomized, controlled trial. *JBMR* 2010;25(10):2251-2255.
- Delmas PD, Adami S, Strugula C, et al. Intravenous Ibandronate Injections in Postmenopausal Women With Osteoporosis. *Arthritis & Rheumatism* 2006;54(6):1838-1846.
- Te Koppele JM. European patent application, EP 0829724A1. Europäisches Patentamt, Bulletin 1998/12.
- Pagani F, Bonetti G, Stefani F, et al. Evaluation of a Fully Automated Assay to Measure C-Telopeptide of Type 1 Collagen in Serum. *Clin Chem Lab Med* 2000;38(11):1111-1113.
- Garnero P, Sornay-Rendu E, Duboeuf F, et al. Markers of Bone Turnover Predict Postmenopausal Forearm Bone Loss Over 4 Years: The OFELY Study. *J Bone Miner Res* 1999;14:1614-1621.
- Jorgensen NR, Mollehave LT, Hansen YBL, et al. Comparison of two automated assays of BTM (β CTx and P1NP) and reference intervals in a Danish population. *Osteoporos Int* 2017;28:2103-2113.
- Glover SJ, Gall M, Schoenborn-Kellenberger O, et al. Establishing a Reference Interval for Bone Turnover Markers in 637 Healthy, Young, Premenopausal Women From the United Kingdom, France, Belgium, and the United States. *Bone Miner Res* 2009;24:389-397.
- Hu WW, Zhang Z, He JW, et al. Establishing Reference Intervals for Bone Turnover Markers in the Healthy Shanghai Population and the Relationship with Bone Mineral Density in Postmenopausal Women. *Int J Endocrinol* 2013;2013:513925.
- Ganero P, Borel O, Delmas PD. Evaluation of a Fully Automated Serum Assay for C-Terminal Cross-Linking Telopeptide of Type I Collagen in Osteoporosis. *Clin Chem* 2001;47(4):694-702.
- Diez-Perez A, Naylor KE, Abrahamsen B, et al. International Osteoporosis Foundation and European Calcified Tissue Society Working Group. Recommendations for the screening of adherence to oral bisphosphonates. *Osteoporos Int*. 2017;28:767-74.
- Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women *Osteoporos Int* 2013;24:23-57.
- Eisman JA, Civitelli R, Adami S, et al. Efficacy and Tolerability of Intravenous Ibandronate Injections in Postmenopausal Osteoporosis: 2-Year Results from the DIVA Stud. *J Rheumatol* 2008;35:488-497.
- Nenonen A, Cheng S, Ivaska KK, et al. Serum TRACP 5b Is a Useful Marker for Monitoring Alendronate Treatment: Comparison with other markers of bone turnover. *J Bone Miner Res* 2005;20:1804-1812.
- Reid DM, Devogelaer J-P, Saag K, et al. Zoledronic acid and risedronate in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis (HORIZON): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet* 2009;373: 1253-63.
- Bablok W, Passing H, Bender R, et al. A general regression procedure for method transformation. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry, Part III. *J Clin Chem Clin Biochem* 1988 Nov;26(11):783-790.

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

Elecsys β -CrossLaps/serum



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

Simboli

Oltre a quelli indicati nello standard ISO 15223-1, Roche Diagnostics impiega i seguenti simboli (per gli USA: per la definizione dei simboli impiegati, vedere dialog.roche.com):

	Contenuto della confezione
	Analizzatori/strumenti su cui i reagenti possono essere usati
	Reattivo
	Calibratore
	Volume dopo ricostituzione o mescolamento
	Global Trade Item Number

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

© 2020, Roche Diagnostics



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

