

**EG-Konformitätserklärung/EC Declaration of Conformity**

gemäß Anhang III der Richtlinie 98/79/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 27. Oktober 1998  
*as per Annex III of Directive 98/79/EC of the European Parliament and Council of 27 October 1998*

Hersteller/Manufacturer: Roche Diagnostics GmbH

Adresse/Address: Roche Professional Diagnostics  
 Sandhofer Straße 116  
 D-68305 Mannheim

Die Roche Diagnostics GmbH erklärt, dass das Produkt/die Produktfamilie (bei rezepturgleichen Produkten)

*Roche Diagnostics GmbH declares that the product/the product line (in case of products manufactured by identical recipes)*

Produktname/Product name: PTH

Parathormon (Parathyrin) - PTH, intakt/  
 Parathyroid hormone (parathormone, parathyrin) - PTH, intact

Art.-Nr./Id. No.: 11972103

Beschreibung/Description: Immunologischer in vitro Test zur quantitativen Bestimmung von intaktem Parathormon in Humanserum und -plasma zur Differentialdiagnose von Hyper- und Hypocalcämie sowie zur intraoperativen Anwendung. Der ElektroChemiLumineszenz ImmunoAssay "ECLIA" ist zur Durchführung an Elecsys sowie cobas e Immunoassay-Systemen vorgesehen.  
*Immunoassay for the in vitro quantitative determination of intact parathyroid hormone in human serum and plasma for the differential diagnosis of hypercalcemia and hypocalcemia. The Elecsys PTH assay can be used intraoperatively. The electrochemiluminescence immunoassay "ECLIA" is intended for use on Elecsys and cobas e immunoassay analyzers.*

auf das/die sich diese Erklärung bezieht, den Forderungen der EG-Richtlinie 98/79/EG des Rates vom 27. Oktober 1998 (bzw. seine Umsetzung in nationales Recht der Mitgliedsstaaten in welchen das Produkt vermarktet werden soll) über In-vitro-Diagnostica entspricht.

*to which this declaration relates fulfils the requirements of EC Directive 98/79/EC of the Council of 27 October 1998 (and its relevant transposition into the national laws of the Member States in which the device is intended to be placed on the market) concerning in-vitro diagnostic devices.*

Mannheim, 30.11.2007

Roche Diagnostics GmbH

ppa./on behalf of the company

i. V./on behalf of the company

Dr. M. Thein  
 Head of Quality & Regulatory  
 Management  
 Professional Diagnostics

Dr. B. Rauschel  
 Head of Quality Control  
 Professional Diagnostics

Kontaktadresse/Contact address: Roche Professional Diagnostics  
 Abt./Dept. Regulatory Affairs  
 Sandhofer Straße 116  
 D-68305 Mannheim  
 Fax: +49 621/759 1448

pth\_neu.DOC-la

Roche Diagnostics GmbH

Werk Penzberg  
 Nonnenwald 2  
 D-82377 Penzberg  
 Telefon (08856) 60-0  
 Telefax (08856) 60 38 96

Sitz der Gesellschaft:  
 Mannheim  
 Registergericht Mannheim  
 HRB 3962  
 Aufsichtsrat:  
 Dr. Franz B. Humer, Vorsitzender

Geschäftsführung:  
 Dr. Jürgen Schwiezer, Vorsitzender  
 Jürgen Redmann  
 Peter-Claus Schiller  
 Prof. Dr. Dr. Klaus Strein  
 Franz T. Walt

# PTH

Parathormon (Parathyrin) - PTH, intakt

11972103 122

100 Tests

• Verfügbare Packungen

Elecsys 2010	MODULAR ANALYTICS E170	cobas e 411	cobas e 601
•	•	•	•

## Deutsch

### Anwendungszweck

Immunologischer in vitro Test zur quantitativen Bestimmung von intaktem Parathormon in Humanserum und -plasma zur Differentialdiagnose von Hyper- und Hypokalzämie sowie zur intraoperativen Anwendung. Der ElektroChemilumineszenz ImmunoAssay "ECLIA" ist zur Durchführung an Elecsys sowie cobas e Immunoassay-Systemen vorgesehen.

### Zusammenfassung

Parathormon (PTH) wird in den Nebenschilddrüsen gebildet und in den Blutkreislauf sezerniert. Intaktes PTH besteht aus einer einzigen Polypeptidkette mit 84 Aminosäuren und hat ein Molekulargewicht von ca. 9500 Dalton. Das biologisch aktive N-terminale Fragment hat eine Halbwertszeit von wenigen Minuten. Ein selektives Messen des (weitgehend) intakten Parathormons ermöglicht eine direkte Erfassung der sekretorischen Aktivität der Nebenschilddrüse.<sup>1,2</sup> PTH bewirkt zusammen mit Vitamin D und Calcitonin die Mobilisierung von Kalzium und Phosphat aus dem Skelettsystem und steigert die Aufnahme von Kalzium im Darm sowie die Phosphatausscheidung über die Nieren. Die Konstanz des Blutkalziumspiegels wird durch das Zusammenwirken von PTH und Calcitonin gewährleistet. Hohe Kalziumkonzentrationen hemmen, niedrige fördern die PTH-Ausschüttung. Störungen der Nebenschilddrüsenfunktion führen zu erhöhtem (Hyperkalzämie) bzw. erniedrigten Blutkalziumspiegel (Hypokalzämie), welche durch eine Änderung der PTH-Sekretion bedingt sind. Die Erfassung einer Nebenschilddrüsen-Unterfunktion (Hypoparathyreodismus) erfordert eine hohe Testsensitivität um auch PTH-Spiegel erheblich unter der Norm erfassen zu können.<sup>3,4</sup> Eine Überfunktion der Nebenschilddrüse resultiert in vermehrter PTH-Ausschüttung (Hyperparathyreodismus). Primäre Ursache sind Adenome der Nebenschilddrüse. Beim sekundären Hyperparathyreodismus ist der Blutkalziumspiegel infolge anderer Erkrankungen (z.B. infolge Vitamin D Mangels) niedrig. Bei der Beurteilung eines Hyperparathyreodismus kommt heute der Erfassung der PTH- und Kalziumkonzentrationen eine überragende Bedeutung zu. Weiterhin ist beschrieben, dass PTH-Bestimmungen intraoperativ bei der Adenomresektion der Nebenschilddrüsen bei primärem Hyperparathyreodismus<sup>5,6,7</sup>, sekundärem Hyperparathyreodismus im Fall einer Niereninsuffizienz,<sup>8,9</sup> sowie bei tertiärem Hyperparathyreodismus nach einer Nierentransplantation eingesetzt werden.<sup>10</sup> Da PTH eine Halbwertszeit von 3-5 Minuten hat,<sup>11</sup> kann der Chirurg aufgrund eines signifikanten Abfalls des PTH-Spiegels nach der Resektion einer bzw. mehrerer abnormaler Drüsen beurteilen, ob die Resektion vollständig war und das gesamte hyperfunktionierende Gewebe entfernt worden ist.<sup>12</sup> Die NACB-Richtlinien empfehlen die Entnahme von Ausgangsproben vor der OP sowie vor der Exzision der hyperfunktionierenden Drüse.<sup>13</sup> Proben für eine PTH-Bestimmung sollten 5 bzw. 10 Minuten nach der Resektion entnommen werden; Entscheidungskriterium für den chirurgischen Erfolg sollte eine Reduktion des PTH-Spiegels von > 50% bezogen auf den höchsten Ausgangswert sein. Die Entnahme weiterer Proben kann erforderlich sein, da sich gezeigt hat, dass die Sensitivität im Laufe der Zeit zunehmen kann.<sup>14</sup> Falls die PTH-Werte nicht unter die empfohlenen Werte fallen, kann das folgende Gründe haben: 1) es ist immer noch hyperfunktionierendes Gewebe vorhanden und weitergehende Untersuchungen sind erforderlich; dies war der Fall bei 2 Patienten mit einer fünften ektopischen Nebenschilddrüse, wo ein weiterer chirurgischer Eingriff erforderlich war;<sup>7,2</sup> 2) bei der Adenoma-Mobilisierung trat eine Spitze im PTH-Spiegel auf.<sup>15</sup> Intraoperative PTH-Bestimmungen erlauben

eine schnelle, zuverlässige Beurteilung, ob das gesamte hyperfunktionierende parathyroide Gewebe während des chirurgischen Eingriffes entfernt worden ist. Der Elecsys Test zur Bestimmung des intakten PTH verwendet das Sandwich Testprinzip, wobei der biotinylierte monoklonale Antikörper mit dem N-terminalen Fragment (1-37) und der mit Ruthenium-Komplex<sup>a</sup> markierte monoklonale Antikörper mit dem C-terminalen Fragment (38-84) reagiert. Die in diesem Test verwendeten Antikörper reagieren mit Epitopen auf den Aminosäureregionen 26-32 und 37-42.

a) Tris(2,2'-bipyridyl)ruthenium(II)-Komplex (Ru(bpy)<sub>3</sub><sup>2+</sup>)

### Testprinzip

Sandwichprinzip. Gesamtdauer des Tests: 18 Minuten

- 1. Inkubation: 50 µL Probe, ein biotinylierter monoklonaler PTH-spezifischer Antikörper und ein mit Ruthenium-Komplex markierter monoklonaler PTH-spezifischer Antikörper bilden einen Sandwich-Komplex.
- 2. Inkubation: Nach Zugabe von Streptavidin beschichteten Mikropartikeln wird der Komplex über Biotin-Streptavidin Wechselwirkung an die Festphase gebunden.
- Das Reaktionsgemisch wird in die Meßzelle überführt, wo die Mikropartikel durch magnetische Wirkung auf die Oberfläche der Elektrode fixiert werden. Danach werden mit ProCell die ungebundenen Substanzen entfernt. Durch Anlegen einer Spannung wird die Chemilumineszenzemission induziert und mit dem Photomultiplier gemessen.
- Die Ergebnisse werden anhand einer Kalibrationskurve ermittelt. Diese wird durch eine 2-Punkt-Kalibration und eine über den Reagenzbarcode mitgelieferte Masterkurve gerätespezifisch generiert.

### Reagenzien - gebrauchsfertige Lösungen

- M Streptavidin beschichtete Mikropartikel (Deckel transparent), 1 Flasche, 6,5 mL: Streptavidin beschichtete Mikropartikel, 0,72 mg/mL; Konservierungsmittel.
- R1 Anti-PTH-Ak-Biotin (Deckel grau), 1 Flasche, 10 mL: Biotinylierter monoklonaler anti-PTH Antikörper (Maus) 2,3 mg/L; Phosphatpuffer 100 mmol/L, pH 7,0; Konservierungsmittel.
- R2 Anti-PTH-Ak-Ru(bpy)<sub>3</sub><sup>2+</sup> (Deckel schwarz), 1 Flasche, 10 mL: Monoklonaler anti-PTH Antikörper (Maus) markiert mit Ruthenium-Komplex 2,0 mg/L; Phosphatpuffer 100 mmol/L, pH 7,0; Konservierungsmittel.

### Vorsichtsmaßnahmen und Warnhinweise

In vitro Diagnosticum.

Die beim Umgang mit Laborreagenzien üblichen

Vorsichtsmaßnahmen beachten.

Die Entsorgung aller Abfälle ist gemäß den lokalen Richtlinien durchzuführen.

Sicherheitsdatenblatt auf Anfrage für berufsmäßige Benutzer erhältlich.

Schaumbildung bei allen Reagenzien und Probenarten (Proben, Kalibratoren und Kontrollen) vermeiden.

### Reagenz-Handhabung

Die in der Packung befindlichen Reagenzien sind gebrauchsfertig zu einer untrennbaren Einheit zusammengefügt.

Alle für die korrekte Anwendung benötigten Informationen werden über die jeweiligen Barcodes eingelesen.

### Lagerung und Haltbarkeit

Aufbewahrung bei 2-8°C.

Die Elecsys PTH Reagenzpackung **aufrecht stehend** aufbewahren, um eine komplette Verfügbarkeit der Mikropartikel während des automatischen Mischens vor Gebrauch zu gewährleisten.

Haltbarkeit:

Ungeöffnet bei 2-8°C:	bis zum angegebenen Verfalldatum
Nach dem ersten Öffnen bei 2-8°C:	12 Wochen
Auf MODULAR ANALYTICS E170 und cobas e 601:	8 Wochen
Auf Elecsys 2010 und cobas e 411:	8 Wochen



# PTH

Parathyroid hormone (parathormone, parathyrin) - PTH, intact

11972103 122

100 tests

• Indicates analyzers on which the kit can be used

Elecsys 2010	MODULAR ANALYTICS E170	cobas e 411	cobas e 601
•	•	•	•

## English

### Intended use

Immunoassay for the in vitro quantitative determination of intact parathyroid hormone in human serum and plasma for the differential diagnosis of hypercalcemia and hypocalcemia. The Elecsys PTH assay can be used intraoperatively.

The electrochemiluminescence immunoassay "ECLIA" is intended for use on Elecsys and cobas e immunoassay analyzers.

### Summary

Parathyroid hormone (PTH) is formed in the parathyroid glands and secreted into the blood stream. Intact PTH consists of a single polypeptide chain containing 84 amino acids and has a molecular weight of approx. 9500 daltons. The biologically active N-terminal fragment has a half-life of only a few minutes. Selective measurement of the (mainly) intact parathyroid hormone permits direct ascertainment of the secretory activity of the parathyroid glands.<sup>1,2</sup> PTH, together with vitamin D and calcitonin, brings about mobilization of calcium and phosphate from the skeletal system and increases the uptake of calcium in the intestine and the excretion of phosphate via the kidneys. The constancy of the blood calcium level is ensured by the interaction of PTH and calcitonin. The secretion of PTH is inhibited by high calcium concentrations and promoted by low calcium concentrations.

Parathyroid gland disorders lead to elevated or depressed blood calcium levels (hypercalcemia or hypocalcemia) brought about by a change in the secretion of PTH.

Detection of subfunctioning parathyroid glands (hypoparathyroidism) requires the use of a highly sensitive test in order to be able to measure PTH levels well below normal.<sup>3,4</sup>

Hyperfunctioning of the parathyroid glands results in an increased secretion of PTH (hyperparathyroidism). Primary causes are adenomas of the parathyroid glands. In secondary hyperparathyroidism the blood calcium level is low as a result of other pathological states (e.g. vitamin D deficiency).

Today, great significance is attached to the determination of the PTH and calcium concentrations when assessing hyperparathyroidism.

The determination of PTH intraoperatively during adenoma resection in the parathyroid glands has also been reported for primary hyperparathyroidism,<sup>5,6,7</sup> secondary hyperparathyroidism relating to renal failure,<sup>8,9</sup> and tertiary hyperparathyroidism post renal transplant surgery.<sup>10</sup> Because PTH has a reported half life of 3-5 minutes,<sup>11</sup> a significant drop in PTH levels after resection of the abnormal gland or glands enables the surgeon to assess the completeness of resection and whether all hyperfunctioning parathyroid tissue has been removed from the patient.<sup>12</sup>

The NACB guidelines recommend that baseline samples be obtained preoperation and pre-excision of the suspected hyperfunctioning gland.<sup>13</sup> Specimens for PTH testing should be drawn at 5 and 10 minutes post resection and that a > 50% reduction in PTH levels from the highest baseline be used as criteria for surgical success. Additional samples may be necessary as it has been shown that sensitivity can increase with time.<sup>14</sup> Failure of PTH to drop below recommended levels indicates that either 1) residual hyperfunctioning tissue is still present and further exploration may be necessary, as was in the case of two patients, both with a fifth ectopic parathyroid gland requiring further surgery,<sup>7</sup> or 2) a spike in PTH levels during adenoma mobilization occurred.<sup>15</sup> Intraoperative PTH measurements offer fast, reliable assessment when all hyperfunctioning parathyroid tissue has been removed during the surgical process.

The Elecsys assay for determining intact PTH employs a sandwich test principle in which a biotinylated monoclonal antibody reacts with the N-terminal fragment (1-37) and a monoclonal antibody labeled with a ruthenium complex<sup>®</sup> reacts with the C-terminal fragment (38-84).

The antibodies used in this assay are reactive with epitopes in the amino acid regions 26-32 and 37-42.

a) Tris(2,2'-bipyridyl)ruthenium(II)-complex (Ru(bpy)<sub>3</sub><sup>2+</sup>)

### Test principle

Sandwich principle. Total duration of assay: 18 minutes.

- 1st incubation: 50 µL of sample, a biotinylated monoclonal PTH-specific antibody, and monoclonal PTH-specific antibody labeled with a ruthenium complex form a sandwich complex.
- 2nd incubation: After addition of streptavidin-coated microparticles, the complex becomes bound to the solid phase via interaction of biotin and streptavidin.
- The reaction mixture is aspirated into the measuring cell where the microparticles are magnetically captured onto the surface of the electrode. Unbound substances are then removed with ProCell. Application of a voltage to the electrode then induces chemiluminescent emission which is measured by a photomultiplier.
- Results are determined via a calibration curve which is instrument-specifically generated by 2-point calibration and a master curve provided via the reagent barcode.

### Reagents - working solutions

- M Streptavidin-coated microparticles (transparent cap), 1 bottle, 6.5 mL: Streptavidin-coated microparticles 0.72 mg/mL; preservative.
- R1 Anti-PTH-Ab-biotin (gray cap), 1 bottle, 10 mL: Biotinylated monoclonal anti-PTH antibody (mouse) 2.3 mg/L; phosphate buffer 100 mmol/L, pH 7.0; preservative.
- R2 Anti-PTH-Ab-Ru(bpy)<sub>3</sub><sup>2+</sup> (black cap), 1 bottle, 10 mL: Monoclonal anti-PTH antibody (mouse) labeled with ruthenium complex 2.0 mg/L; phosphate buffer 100 mmol/L, pH 7.0; preservative.

### Precautions and warnings

For in vitro diagnostic use.

Exercise the normal precautions required for handling all laboratory reagents.

Disposal of all waste material should be in accordance with local guidelines.

Safety data sheet available for professional user on request.

Avoid the formation of foam with all reagents and sample types (specimens, calibrators, and controls).

### Reagent handling

The reagents in the kit have been assembled into a ready-for-use unit that cannot be separated.

All information required for correct operation is read in via the respective reagent barcodes.

### Storage and stability

Store at 2-8°C.

Store the Elecsys PTH reagent kit **upright** in order to ensure complete availability of the microparticles during automatic mixing prior to use.

Stability:

unopened at 2-8°C:	up to the stated expiration date
after opening at 2-8°C:	12 weeks
on MODULAR ANALYTICS E170 and	
cobas e 601:	8 weeks
on Elecsys 2010 and cobas e 411:	8 weeks

### Specimen collection and preparation

Only the specimens listed below were tested and found acceptable.

Serum collected using standard sampling tubes.

K<sub>3</sub>-EDTA plasma.

Because of the short half-life of PTH, it is recommended that, when serum is needed, the blood be centrifuged immediately.

Preference should be given to K<sub>3</sub>-EDTA plasma, as it is stable longer than serum.

Criterion: Method comparison serum versus plasma, slope 0.9-1.1 + intercept within  $\pm 2 \times$  analytical sensitivity (LDL) + coefficient of correlation > 0.95.

Serum: Stable for 8 hours at 15-25°C, 2 days at 2-8°C, 6 months at -20°C.

Plasma: Stable for 2 days at 15-25°C, 3 days at 2-8°C, 6 months at -20°C.

**cobas**<sup>®</sup>

