

i-STAT TBI Plasma Cartridge (Plasmakartusche)



NAME

i-STAT TBI Plasma Cartridge

REF 04X64-25

VERWENDUNGSZWECK

Der i-STAT TBI Plasmatest umfasst ein Panel von *in-vitro*-diagnostischen Immunoassays für quantitative Messungen von saurem Gliafaserprotein (GFAP) und Ubiquitin-Carboxyl-Terminal-Hydrolase L1 (UCH-L1) in Plasma und eine semiquantitative Auswertung der Testergebnisse, die aus diesen Messungen unter Verwendung des i-STAT Alinity Gerätes abgeleitet werden. Die Interpretation der Testergebnisse wird in Verbindung mit anderen klinischen Informationen genutzt, um die Beurteilung von Patienten ab 18 Jahren mit Verdacht auf ein leichtes Schädel-Hirn-Trauma (Glasgow-Koma-Skala 13 bis 15) innerhalb von 12 Stunden nach der Verletzung hinsichtlich der Notwendigkeit einer CT (Computertomographie) des Kopfes zu unterstützen. Ein „nicht erhöhtes“ Testergebnis ist mit dem Fehlen von akuten traumatischen intrakraniellen Läsionen verbunden, die auf einem Kopf-CT-Scan sichtbar sind.

Der Test nutzt Plasma, das von einer medizinischen Fachkraft aus antikoagulierten EDTA-Proben in einer klinischen Laborumgebung hergestellt wurde. Der i-STAT TBI Plasmatest ist nicht für den Einsatz in Point-of-Care-Umgebungen vorgesehen.

ZUSAMMENFASSUNG UND ERLÄUTERUNG/KLINISCHE SIGNIFIKANZ

Testprinzip

Die i-STAT TBI Plasma Cartridge (Plasmakartusche) ist ein Multiplex-Immunoassay, der Assays sowohl für Ubiquitin-Carboxyl-Terminal-Hydrolase L1 (UCH-L1) als auch für saures Gliafaserprotein (GFAP) enthält. Die Assays testen das Vorkommen dieser Biomarker in einer einzelnen Plasmaprobe und liefern in zirka 15 Minuten eine semiquantitative Testauswertung basierend auf Messungen von UCH-L1 und GFAP. Die i-STAT TBI Plasma Cartridge (Plasmakartusche) ist nur für die Verwendung mit dem i-STAT Alinity Gerät geeignet.

Beide Assays der Kartusche verwenden das Sandwich-Enzym-Linked Immunosorbent-Assay (ELISA) mit einem elektrochemischen Nachweis des resultierenden Enzymsignals. Die für die Antigene (GFAP und UCH-L1) spezifischen Fängerantikörper werden auf einem separaten elektrochemischen Sensor immobilisiert, der sich auf einem Siliziumchip befindet. Außerdem werden an einer anderen Stelle auf dem Siliziumchip des Sensors die Nachweisantikörper an das Enzym alkalische Phosphatase (Nachweisantikörper-AP-Konjugate) konjugiert, das spezifisch für einen separaten Bereich oder ein Epitop jedes Antigens ist. Die Plasmaprobe wird mit den Sensoren in Kontakt gebracht, sodass sich die Nachweisantikörper-AP-Konjugate in der Probe auflösen können. Die Antigene in der Probe interagieren während einer Inkubationszeit von ca. zwölf Minuten mit den Nachweisantikörper-AP-Konjugate und den immobilisierten Fängerantikörpern, um ein Sandwich (Antikörper-AP/Antigen/Fängerantikörper) auf den Oberflächen der jeweiligen elektrochemischen Sensoren zu bilden. Die Probe und überschüssige

Nachweisantikörper-AP-Konjugate werden dann von den Sensoren abgewaschen. In der Waschflüssigkeit befindet sich ein Substrat für das AP-Enzym. Das AP-Enzym im Sandwich spaltet das Substrat und setzt ein elektrochemisch nachweisbares Produkt frei. Der elektrochemische (amperometrische) Sensor für jeden Assay misst dieses Enzymprodukt, das proportional zur Konzentration von GFAP und UCH-L1 in der Probe vorliegt.

Die i-STAT TBI Plasma Cartridge (Plasmakartusche) ist eine Einweg-Testkartusche. Die Kartusche enthält einen Biosensor-Chip und alle Reagenzien, die zur Durchführung des Testzyklus erforderlich sind. Alle Flüssigkeitsbewegungen (Testprobe oder Reagenz) werden automatisch vom i-STAT Alinity Gerät durch elektromechanische Interaktion mit der Kartusche gesteuert. Für die Verwendung der Kartusche sind keine zusätzlichen Reagenzien oder Schritte erforderlich.

Klinische Signifikanz

Ein Schädel-Hirn-Trauma (SHT) ist eine strukturelle Verletzung oder physiologische Störung der Gehirnfunktion, die durch eine externe mechanische Kraft auf das Gehirn verursacht wird. Die resultierende Verletzung kann anhand der klinischen Symptome, der Bewusstseinslage und der Neurobildgebungstechniken von leicht bis schwer eingestuft werden. Während ein schweres SHT mehr offenkundige Symptome aufweist, ist es nach wie vor schwierig, Patienten mit leichtem SHT objektiv zu diagnostizieren. Die Computertomographie (CT) ist die bei der akuten Untersuchung von Patienten mit Kopfverletzungen am häufigsten eingesetzte Neurobildgebungstechnik und bietet Vorteile gegenüber der Magnetresonanztomographie (MRT), da sie eine schnelle Erfassung und eine hohe räumliche Auflösung der detaillierten anatomischen Strukturen des Kopfes ermöglicht. Geschätzte 90 % der CT-Kopfaufnahmen bei Patienten mit Verdacht auf leichtes SHT weisen negative Ergebnisse für klinisch bedeutsame Hirnverletzungen auf [1]. Eine einzige kontrastlose CT-Aufnahme des Kopfes setzt einen Patienten einer Strahlendosis aus, die mit einer achtmonatigen Hintergrundstrahlung vergleichbar ist [2]. Die Vermeidung eines unnötigen Einsatzes der Neurobildgebung und der damit verbundenen Strahlenexposition ist in der Patientenversorgung wichtig, insbesondere um die Entstehung von Katarakten oder malignen Tumoren an strahlungssensitiven Organen wie Speicheldrüse, Schilddrüse und Netzhaut zu vermeiden. Als Verfahren zur Reduzierung unnötiger Strahlenexposition bei Patienten, bei denen Verdacht auf ein leichtes SHT besteht, wurde die Messung des sauren Gliafaserproteins (GFAP) und der aus dem Gehirn in das Blut freigesetzten Ubiquitin-Carboxyl-Terminal-Hydrolase L1 (UCH-L1) vorgeschlagen, die auch die Möglichkeit bietet, die Versorgung dieser Patientengruppe zu verbessern [3,4].

Saures Gliafaserprotein

Saures Gliafaserprotein (GFAP) ist ein strukturelles Astrozytenprotein. GFAP findet sich im Hirnparenchym. Metting et al. haben nachgewiesen, dass der GFAP-Serumspiegel von SHT-Patienten mit einem abnormen CT erhöht und dass das GFAP-Niveau bei Patienten mit axonaler Verletzung bei einem MRT drei Monate nach der Verletzung erhöht war [5]. In einer Studie von Papa et al. war GFAP im Serum weniger als eine Stunde nach einer Kopfverletzung nachweisbar, und es konnte zuverlässig zwischen Traumapatienten mit leichtem SHT und solchen ohne Kopfverletzung unterschieden werden [6]. In derselben Studie war der GFAP-Blutspiegel bei Patienten mit traumatischen intrakraniellen Anomalien im CT-Scan im Vergleich zu Patienten ohne Läsionen erhöht und könnte auch zur Vorhersage von Patienten verwendet werden, die einen neurochirurgischen Eingriff benötigen [6].

Ubiquitin-Carboxyl-Terminal-Hydrolase L1

Ubiquitin-Carboxyl-Terminal-Hydrolase L1 (UCH-L1) ist ein Protein, das am Metabolismus von Ubiquitin in Neuronen beteiligt ist [7]. Erhöhtes Blut-UCH-L1 wurde im Serum von Patienten mit leichten und mittelschweren SHT innerhalb einer Stunde nach der Verletzung festgestellt [8]. Die innerhalb von vier Stunden nach der Verletzung gemessenen Werte waren bei Personen mit SHT-Läsionen im CT

signifikant höher als bei Personen mit einem normalen intrakraniellen Erscheinungsbild. Es wurde nachgewiesen, dass der Blutspiegel von UCH-L1 dazu dienen kann, Patienten mit leichtem SHT von Patienten ohne Kopfverletzungen zu unterscheiden, und ähnlich wie bei GFAP war das UCH-L1-Niveau bei Patienten, die einen neurochirurgischen Eingriff benötigten, wesentlich erhöht [8].

REAGENZIEN

Inhalt

Jede i-STAT TBI Plasma Cartridge (Plasmakartusche) enthält alle für den Test erforderlichen Reagenzien. Die Kartusche enthält einen Puffer sowie Konservierungsmittel. Nachstehend finden Sie eine Liste der reaktiven Bestandteile:

Reaktiver Bestandteil	Biologische Quelle	Mindestmenge
Antikörper/Alkalische-Phosphatase-Konjugat	Maus-IgG/Rinderdarm	0,005 µg
IgG	Maus-IgG	18,0 µg
IgG	Ziegen-IgG	12 µg
IgG	Kaninchen-IgG	18,0 µg
IgM	Maus-IgM	0,60 µg
Natriumaminophenylphosphat	k. A.	2,7 mg
Heparin	Schweinedarm	0,45 IU

Warn- und Vorsichtshinweise



- Für den Gebrauch in der *In-vitro*-Diagnostik.
- NICHT WIEDERVERWENDEN — Kartuschen sind nur für den Einmalgebrauch bestimmt.
- Obwohl sich die Probe in der Kartusche befindet, müssen gebrauchte Kartuschen gemäß den lokalen, staatlichen und nationalen Vorschriften als biologischer Gefahrstoff entsorgt werden.



- Vorsicht: Nach US-amerikanischer Gesetzgebung darf dieses Produkt nur von einem Arzt oder auf Anordnung eines Arztes verkauft werden
- Das i-STAT System führt bei jedem Test einer Probe automatisch eine Reihe umfassender Qualitätsprüfungen der Geräte- und Kartuschenleistung durch. Dieses interne Qualitätssystem unterdrückt die Ergebnisse, indem ein Fehler bei der Qualitätsprüfung (QCF, Quality Check Failure) generiert wird, falls das Gerät oder die Kartusche bestimmte Spezifikationen nicht erfüllt. Um die Wahrscheinlichkeit zu minimieren, dass ein Ergebnis mit einem medizinisch signifikanten Fehler ausgegeben wird, sind die internen Spezifikationen sehr streng. Im Normalbetrieb des Systems wird aufgrund der strengen Spezifikationen nur ein sehr geringer Prozentsatz von Ergebnissen unterdrückt. Bei einer Beeinträchtigung von Gerät oder Kartusche werden Ergebnisse unter Umständen dauerhaft unterdrückt, und eines der beiden Produkte muss dann ausgetauscht werden, um die normalen Betriebsbedingungen wiederherzustellen. Für Fälle, in denen nicht bis zum Austausch von Gerät bzw. Kartusche gewartet werden kann,

empfiehlt Abbott Point of Care Inc. die Vorhaltung sowohl eines i-STAT Alinity Ersatzgerätes als auch von Kartuschen mit einer anderen Chargennummer.

- Wenn ein QCF auftritt, werden eine Codennummer und der nächste Schritt auf dem i-STAT Gerät angezeigt. Weitere Informationen zu QCFs finden Sie in der Bedienungsanleitung des i-STAT Alinity Systems. Die Fehlerrate aufgrund eines QCF kann bis zu 3,45 % betragen, bei einem Durchschnitt von 2,33 %. Die Fehlerrate bei zwei aufeinander folgenden Kartuschen aufgrund eines QCF kann bis zu 0,51 % betragen

Weitere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen zum i-STAT Alinity System finden Sie in der Bedienungsanleitung des i-STAT Alinity Systems auf www.pointofcare.abbott.

Lagerbedingungen

Hinweis: Zur Erzielung einer optimalen Leistung wird die Lagerung der Kartuschen bei 2 bis 8 °C (35 bis 46 °F) empfohlen.

- Ein Verfallsdatum im Format JJJJ-MM-TT auf der Packung gibt den letzten Tag an, an dem das Produkt noch verwendet werden kann.
- Lagerung bei 2 bis 8 °C (35 bis 46 °F) gekühlt bis zum Verfallsdatum.
- Lagerung bei Raumtemperatur bei 18 bis 30 °C (64 bis 86 °F). Die Kartusche kann bis zu 14 Tage lang bei Raumtemperatur aufbewahrt werden, solange sie nicht abgelaufen ist.
- Gekühlte Kartuschen bei Raumtemperatur 5 Minuten lang bei einer einzelnen Kartusche und eine Stunde lang bei einer gesamten Verpackung für den Temperatúrausgleich stehen lassen, bevor sie wie im Verfahren für Patiententests weiter unten beschrieben verwendet werden können. Die Kartuschen müssen Raumtemperatur haben, bevor sie aus der Portionspackung entnommen werden.

GERÄTE

Die i-STAT TBI Plasma Cartridge (Plasmakartusche) ist für die Verwendung mit dem i-STAT Alinity System vorgesehen.

Eine ausführliche Beschreibung des Geräts und der Systemverfahren finden Sie in der Bedienungsanleitung des i-STAT Alinity Systems unter www.pointofcare.abbott.

ENTNAHME UND VORBEREITUNG DER PROBEN FÜR DIE ANALYSE

Probentyp(-en)

EDTA-Plasma aus venösem Vollblut

Probenvolumen: Es werden ca. 20 µL Plasma benötigt, um die Kartusche bis zur Einfüllmarke zu befüllen.

Blutentnahmoptionen

Assay	Vakuurröhrchen
GFAP UCH-L1	<ul style="list-style-type: none">• EDTA ohne Plasmaseparator Das Röhrchen gemäß den Empfehlungen des Herstellers befüllen

Probenvorbereitung und Probenstabilität

1. Die Probe innerhalb von 30 Minuten nach der Entnahme zentrifugieren.
2. Das Vollblut-Entnahmeröhrchen **10 Minuten** lang mit **2100 U/min zentrifugieren, um das Plasma zu gewinnen.**

Zur Aufbereitung des Plasmas kann eine Festwinkel- oder Ausschwingzentrifuge eingesetzt werden

- Die Dauer und Zentrifugierdrehzahl sollte mindestens 21.000 g-Minuten (dem Produkt aus der relativen Zentrifugalbeschleunigung (RZB oder g) und der Schleuderdauer in Minuten) betragen.
- Das Minimum von 21.000 g-Minuten kann auch mit anderen Kombinationen von Drehzahl und Dauer erreicht werden, z. B.:

1.300 U/min für 17 Minuten (empfohlene **Mindest-RZB**)

3000 U/min für 7 Minuten (empfohlene **Höchst-RZB**)

1300 > RZB > 3000 mit entsprechender Dauer zur Erreichung von 21.000 g-Minuten.

3. Nach dem Zentrifugieren sofort und vorsichtig mit einer Transfervorrichtung (z. B. Transferpipette) ohne Antikoagulans eine kleine Menge Plasma in die Probenvertiefung der i-STAT Kartusche übertragen. Darauf achten, dass der Buffy-Coat zwischen der Plasma- und der Erythrozytenschicht nicht aufgewirbelt wird.
4. Wenn kein Plasmatest unmittelbar nach dem Zentrifugieren geplant ist, das obere Drittel des separierten Plasmas entfernen. In ein Aliquotröhrchen geben, abdecken und bis zu 2 Stunden lang bei Raumtemperatur aufbewahren.

VORGEHENSWEISE FÜR PATIENTENTESTS

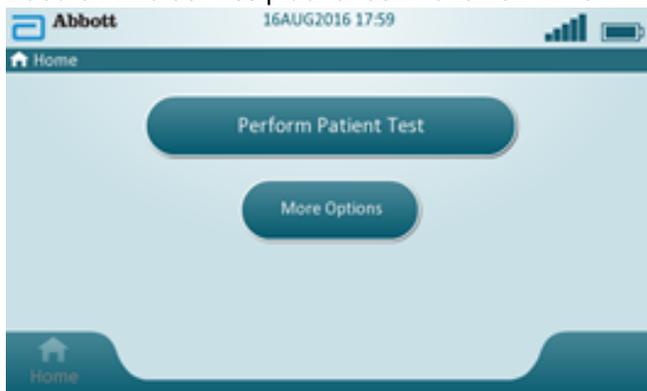
Jede Kartusche befindet sich zum Schutz während der Lagerung in einer versiegelten Portionspackung (Packung mit einer Kartusche). Verwenden Sie die Kartusche nicht, wenn die Portionspackung beschädigt oder durchstoßen wurde.

- Eine Kartusche darf erst bei Raumtemperatur (18 bis 30 °C oder 64 bis 86 °F) aus der schützenden Portionspackung entnommen werden. Um optimale Ergebnisse zu erzielen, müssen die Kartusche und das Gerät Raumtemperatur haben.
- Da Kondensation auf einer kalten Kartusche einen ordnungsgemäßen Kontakt mit dem Gerät verhindern kann, gekühlte Kartuschen vor der Verwendung zum Temperatenausgleich bei Raumtemperatur 5 Minuten lang bei einer einzelnen Kartusche und 1 Stunde lang bei einer ganzen Verpackung stehen lassen.
- Verwenden Sie eine Kartusche unmittelbar nach dem Herausnehmen aus der schützenden Portionspackung; eine längere Exposition kann dazu führen, dass eine Kartusche die Qualitätsprüfung nicht besteht.
- Ungeöffnete, zuvor gekühlte Kartuschen nicht wieder in den Kühlschrank stellen.
- Die Kartuschen können für den auf der Kartuschenpackung angegebenen Zeitraum bei Raumtemperatur gelagert werden.

Durchführen der Patientenanalyse

1. Den Ein-/Aus-Schalter drücken, um das Gerät einzuschalten.

2. Auf dem Bildschirm „Home“ (Start) auf *Perform Patient Test* (Patiententest durchführen) tippen. Dadurch wird der Testpfad für den Patienten initiiert.



3. Den Anweisungen auf dem Bildschirm „Scan or Enter OPERATOR ID“ (Bediener-ID scannen oder eingeben) folgen.
4. Den Anweisungen auf dem Bildschirm „Scan or Enter PATIENT ID“ (Patienten-ID scannen oder eingeben) folgen
5. Den weiteren Anweisungen auf dem Bildschirm folgen, um mit dem Patiententest fortzufahren. Der Schritt „Scan (CARTRIDGE POUCH) Barcode“ (Barcode des Kartuschenbeutels scannen) ist notwendig. Diese Informationen können nicht manuell eingegeben werden.
6. Den Anweisungen auf dem Bildschirm „Close and Insert Filled Cartridge“ (Gefüllte Kartusche schließen und einsetzen) folgen. Unten auf dem Bildschirm befinden sich Aktionsschaltflächen zum Anzeigen des nächsten oder vorherigen Bildschirms oder zum Anhalten der Anzeige.

Befüllen und Verschließen der Kartusche

7. Die auf Raumtemperatur gebrachte Kartusche auf eine ebene Oberfläche legen.
8. Mit einer Transfervorrichtung ohne Antikoagulans eine kleine Probe aus dem EDTA-Röhrchen entnehmen, das so zentrifugiert wurde, dass sich das Plasma von den Zellen getrennt hat. Siehe Probenvorbereitung oben.
9. Die Kartusche befüllen, indem Sie die Spitze der Transfervorrichtung in die Einlassöffnung der Probenmulde der Kartusche einführen.
10. Die Probe langsam abgeben, bis die auf der Kartusche angegebene Füllmarkierung erreicht ist. Die Kartusche ist ordnungsgemäß gefüllt, wenn die Probe die Markierung „fill to“ (füllen bis) erreicht und eine kleine Probenmenge in der Probenmulde vorhanden ist. Die Probe sollte homogen sein und keine Blasen oder Trennungen aufweisen.
11. Den Schnappverschluss der Kartusche über die Probenmulde klappen.
12. **Sofort** die versiegelte Kartusche in die Kartuschenöffnung einsetzen, bis sie einrastet. Nachdem die Kartusche eingesetzt wurde, werden „Contacting Cartridge“ (Kontakt mit Kartusche) und ein Fortschrittsbalken angezeigt. Außerdem werden folgende Warnmeldungen angezeigt: „Cartridge locked in instrument. Do not attempt to remove the Cartridge“ (Kartusche im Gerät verriegelt. Nicht versuchen, die Kartusche zu entnehmen) und „Testing – Instrument Must Remain Level“ (Test läuft – Gerät muss waagrecht bleiben).
13. Warten, bis der Test abgeschlossen ist. Nach Abschluss des Tests werden die Testergebnisse angezeigt.
14. Ergebnisse überprüfen.

Analysedauer

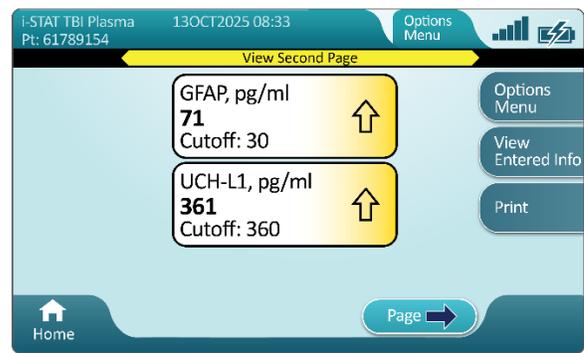
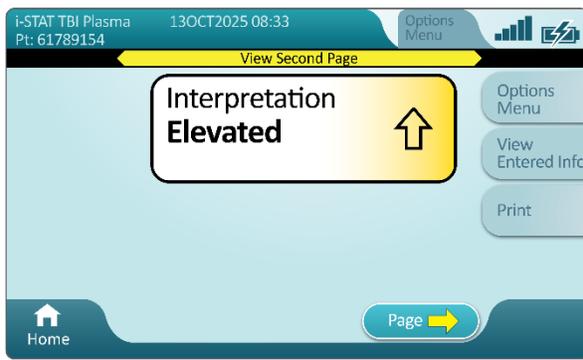
Zirka 15 Minuten.

Ergebnisse

Der i-STAT TBI Plasmatest ist ein semiquantitativer Assay.

Auswertung der Ergebnisse

Die Ergebnisse des i-STAT TBI Plasma werden auf zwei Seiten des i-STAT Alinity Geräts angezeigt. Die erste Seite enthält die Testinterpretation (Elevated, Not Elevated, Repeat Test (Erhöht, Nicht erhöht, Test wiederholen)) (**Tabelle 1**). Auf der zweiten Seite befinden sich die quantitativen Ergebnisse. Bei der Interpretation „Test wiederholen“ ist die zweite Seite nicht verfügbar. Ein Beispiel für die Interpretation und die Ergebnisseiten finden Sie unten.



- In dem Beispiel sind die Ergebnisse gelb markiert. Auf der Interpretationsseite weist die gelbe Farbe auf ein „erhöhtes“ Ergebnis hin. Auf der Ergebnisseite weist die gelbe Farbe auf quantitative Ergebnisse über dem Grenzwert hin. Damit soll die Aufmerksamkeit des Bedieners erregt werden.
- Die blinkende Schaltfläche „Page“ (Seite) unten auf dem Bildschirm wird angezeigt, wenn mehr als eine Seite mit Ergebnissen vorliegt. Alle Aktionsregisterkarten sind inaktiv, bis die zweite Seite mit Ergebnissen angezeigt wurde.
- Wenn die Ergebnisse vorliegen, ertönt ein entsprechender Signalton. Tippen Sie auf **Silence** (Stumm) oder entfernen Sie die Kartusche, um den Ton auszuschalten.

Die nachstehende Tabelle enthält die Testinterpretationsmatrix auf Grundlage der GFAP- und UCH-L1-Assay-Ergebnisse in Bezug auf den Grenzwert. Der Assay-Grenzwert wurde bei 30 pg/mL für GFAP und 360 pg/mL für UCH-L1 festgelegt.

Tabelle 1: Testinterpretationsmatrix

GFAP-Assay-Ergebnis (relativ zum Grenzwert von 30 pg/mL)	UCH-L1-Assay-Ergebnis (relativ zum Grenzwert von 360 pg/mL)	Testinterpretation
Unter Grenzwert	Unter Grenzwert	Nicht erhöht
Unter Grenzwert	Gleich oder über Grenzwert	Erhöht
Gleich oder über Grenzwert	Unter Grenzwert	Erhöht
Gleich oder über Grenzwert	Gleich oder über Grenzwert	Erhöht
Gleich oder über Grenzwert	***†	Erhöht
Unter Grenzwert	Nicht nachgewiesen	Test wiederholen‡

GFAP-Assay-Ergebnis (relativ zum Grenzwert von 30 pg/mL)	UCH-L1-Assay-Ergebnis (relativ zum Grenzwert von 360 pg/mL)	Testinterpretation
***†	Gleich oder über Grenzwert	Erhöht
Nicht nachgewiesen	Unter Grenzwert	Test wiederholen‡
Nicht nachgewiesen	Nicht nachgewiesen	Test wiederholen‡

†Starout-Bedingung. „***“ wird anstelle eines quantitativen Ergebnisses angezeigt. Das Gerät kann kein quantitatives Ergebnis eines bestimmten Sensors auf der Kartusche ermitteln, da ein uncharakteristisches Signal des Sensors erkannt wurde. Da der andere Assay ein Ergebnis bei oder über dem Grenzwert liefert, kann eine Testinterpretation ausgegeben werden. Weitere Informationen zu den Starouts sind der Bedienungsanleitung des i-STAT Alinity Systems zu entnehmen.

‡Die Ergebnisse sind für beide Assays nicht verfügbar oder für einen Assay verfügbar, während der andere Assay ein Ergebnis unter dem Grenzwert ausgibt. „Repeat Test“ (Test wiederholen) wird als QCF-Bildschirm (Fehler bei der Qualitätskontrolle) mit dem Fehlercode 152-01 angezeigt. Wiederholen Sie den Test mit einer frisch gefüllten Kartusche. Wenn erneut derselbe QCF angezeigt wird, wenden Sie sich an den Systemadministrator, um weitere Anweisungen zu erhalten. Weitere Informationen zu QCFs finden Sie in der Bedienungsanleitung des i-STAT Alinity Systems.

Die Testinterpretation „Not Elevated“ (Nicht erhöht) ist mit dem Fehlen von akuten traumatischen intrakraniellen Läsionen verbunden, die auf einem Kopf-CT-Scan sichtbar sind.

Die Testinterpretation „Elevated“ (Erhöht) deutet darauf hin, dass eine weitere Untersuchung mittels Kopf-CT in Betracht gezogen werden sollte.

MESSBEREICH

Assay	Unterer Messbereich (pg/mL)	Oberer Messbereich (pg/mL)
GFAP	30	10000*
UCH-L1	200	3200

Den Ergebnissen können Symbole für größer als (>) oder kleiner als (<) vorangestellt sein, wenn das Ergebnis außerhalb des Messbereichs liegt. GFAP mit Konzentrationen unter 30 pg/mL und UCH-L1 mit Konzentrationen unter 200 pg/mL können mit dem jeweiligen Assay zuverlässig gemessen werden (siehe LoQ im Abschnitt „Leistungsmerkmale“).

*In seltenen Fällen kann das quantitative Ergebnis des GFAP-Assays als „>5574“ ausgegeben werden. Wenn dieses Ergebnis angezeigt wird, wurde der GFAP-Assay-Bereich automatisch abgeschnitten, da eine Variabilität der Signalreaktion erkannt wurde, die zu einer Unterbewertung des berichteten Werts führen könnte. In solchen Fällen kann eine andere Kartusche verwendet werden, um ein quantitatives Ergebnis zu erhalten.

VORGEHENSWEISE BEI QUALITÄTSTESTS

Qualitätskontrolle von Flüssigkeiten

Informationen zur Durchführung der Qualitätskontrolle von Flüssigkeiten finden Sie in der Gebrauchsanleitung für i-STAT TBI Control Levels 1, 2 auf www.pointofcare.abbott.

Kalibrierungsprüfung

Informationen zur Durchführung von Kalibrierungsprüfungen finden Sie in der Gebrauchsanleitung für i-STAT TBI Calibration Verification 1-3 auf www.pointofcare.abbott.

METROLOGISCHE RÜCKFÜHRBARKEIT

Der i-STAT Systemtest auf saures Gliafaserprotein (GFAP) oder Ubiquitin-Carboxyl-Terminal-Hydrolase L1 (UCH-L1) misst die GFAP- und UCH-L1-Substanzkonzentration im Plasma (Maßeinheit: pg/mL) für *in-vitro*-diagnostische Zwecke.

Es gibt keine international anerkannten Standardreferenzmaterialien weder für saures Gliafaserprotein (GFAP) noch für die Ubiquitin-Carboxyl-Terminal-Hydrolase L1 (UCH-L1). Die GFAP- und UCH-L1-Werte der i-STAT Controls und Calibration Verification Materials (Materialien zur Kalibrierungsprüfung) sind auf die Arbeitskalibratoren von Abbott Point of Care rückführbar, die hergestellt sind mit rekombinantem GFAP und UCH-L1 (exprimiert und aufgereinigt aus *E. Coli*). Die Arbeitskalibratoren sind auf einen internen Referenzstandard rückführbar, der hergestellt ist aus rekombinantem GFAP und UCH-L1 (exprimiert und aufgereinigt aus *E. Coli*).

Die i-STAT System Controls und Calibration Verification Materials (Materialien zur Kalibrierungsprüfung) sind nur für die Verwendung mit dem i-STAT System validiert, und die zugewiesenen Werte sind möglicherweise nicht mit anderen Methoden austauschbar. Weitere Informationen zur metrologischen Rückführbarkeit erhalten Sie von Abbott Point of Care Inc.

ERWARTETE WERTE

Es wurde eine Referenzintervallstudie in der Allgemeinbevölkerung der USA durchgeführt. Um die GFAP- und UCH-L1-Niveaus zu bestimmen, wurden mit der i-STAT TBI Plasma Cartridge (Plasmakartusche) auf dem i-STAT Alinity System Plasmaproben von 225 freiwilligen Studienteilnehmern im Alter zwischen 18 und 79 Jahren getestet, bei denen in der Anamnese innerhalb eines Jahres keine neurologische Erkrankung berichtet wurde. Basierend auf den Testergebnissen wurde ein 95%iges Referenzintervall einer augenscheinlich gesunden Population jedes Biomarkers wie folgt bestimmt:

Tabelle 2: Referenzintervall

Biomarker	N	Mittelwert (pg/mL)	SD (pg/mL)	Median (pg/mL)	Referenzbereich (2,5. bis 97,5. Perzentil) (pg/mL)
GFAP	225	19	16,2	15	2 bis 51
UCH-L1	225	81	42,4	71	21 bis 204

In Abschnitt 12.2.1 der CLSI-Richtlinie EP28-A3c [9] ermutigt die CLSI-Arbeitsgruppe Labore, Entscheidungsgrenzwerte oder Referenzbereiche zu melden. Bei der i-STAT TBI Plasma Cartridge (Plasmakartusche) werden die Entscheidungsgrenzwerte (Assay-Cutoffs) auf dem Bildschirm angezeigt, wie unter „Ergebnisinterpretation“ gezeigt.

KLINISCHE LEISTUNG

Es wurde eine Schlüsselstudie mit prospektiv entnommenen und archivierten (eingefrorenen) Plasmaproben durchgeführt, um die klinische Leistung des i-STAT TBI Plasmatests zu ermitteln. Die Tests der archivierten Plasmaproben wurden an drei klinischen Prüfzentren in den USA durchgeführt.

Die Proben wurden ursprünglich in Rahmen einer prospektiven, multizentrischen klinischen Studie [3] nach ihrer Einwilligung bei Männern und Frauen im Alter ab 18 Jahren entnommen, die mit Verdacht auf traumatische Hirnverletzungen und Anfangswerten auf der Glasgow-Koma-Skala von 13 bis 15 in der Notaufnahme aufgenommen wurden und bei denen gemäß Behandlungsstandard des Prüfzentrums eine Computertomographie (CT) durchgeführt wurde. In die Studie wurden Studienteilnehmer aus 22 klinischen Einrichtungen in drei Ländern (USA, Deutschland und Ungarn) aufgenommen.

Die CT-Aufnahmen wurden in Übereinstimmung mit dem Behandlungsstandard der klinischen Einrichtungen durchgeführt. Die Bilder wurden an ein zentrales Verarbeitungszentrum für Neurobildgebung übertragen. Die Bilder wurden von mindestens zwei Neuroradiologen ausgewertet, wobei die anderen klinischen Daten und Labordaten maskiert waren; die Verfahren zur Bewertung der Bilder wurden vor der Bildüberprüfung festgelegt. Das klinische Ergebnis basierte auf der Konsensinterpretation zweier Neuroradiologen, wobei gegebenenfalls eine Beurteilung durch einen dritten Neuroradiologen erfolgte. Die Ergebnisse wurden durch das Vorhandensein bzw. Fehlen akuter traumatischer intrakranieller Läsionen als positiv bzw. negativ definiert. Akute intrakranielle Läsionen wurden als jeder traumainduzierte oder damit zusammenhängende Befund definiert, der auf dem Kopf-CT-Scan diagnostiziert werden konnte.

Von jedem Studienteilnehmer wurde Vollblut mittels Venenpunktion in K2EDTA-Blutentnahmeröhrchen entnommen und zur Plasmagewinnung zentrifugiert. Die Proben wurden innerhalb von 12 Stunden nach einer Kopfverletzung entnommen. Die Plasmaproben wurden in Aliquote aufgeteilt und in Kryoröhrchen eingefroren, bevor sie den Prüfzentren zur Verfügung gestellt wurden.

Von den 1994 Studienteilnehmern mit GCS-Werten von 13 bis 15, die in die ursprüngliche Studie aufgenommen wurden, wurden die Proben von 93 Studienteilnehmern nicht in die Leistungsanalyse aufgenommen, da diese die Studie abbrachen, keine Zustimmung zur Archivierung der Proben für zukünftige Tests erteilt wurde, die CT-Scan-Ergebnisse nicht schlüssig oder nicht lesbar waren und/oder die Zeit zwischen Verletzung und Blutentnahme nicht bekannt war. In die Analyse wurden Proben von 1901 Studienteilnehmern einbezogen.

Die demographischen Merkmale der in der Leistungsanalyse vertretenen Studienteilnehmer sind in **Tabelle 3** zusammengefasst.

Tabelle 3: Demografische Merkmale

Merkmal ²³⁶	Ergebnis des Kopf-CT-Scans		Gesamt
	Positiv	Negativ	
N	120	1781	1901
Alter¹ (Jahre)			
Mittelwert	58,8	48,5	49,1
Median	58,5	48,0	49,0
Standardabweichung	18,29	21,01	20,99
Bereich	(20, 95)	(18, 98)	(18, 98)
Geschlecht, N (%)			
Männlich	70 (58,3 %)	1005 (56,4 %)	1075 (56,6 %)
Weiblich	50 (41,7 %)	776 (43,6 %)	826 (43,5 %)

Merkmal ² 36	Ergebnis des Kopf-CT-Scans		Gesamt
	Positiv	Negativ	
Ethnie², N (%)			
Weiß	98 (81,7 %)	1245 (69,9 %)	1343 (70,6 %)
Schwarz oder Afroamerikaner	16 (13,3 %)	483 (27,1 %)	499 (26,2 %)
Asiatisch	5 (4,2 %)	24 (1,3 %)	29 (1,5 %)
Hawaiianer/Pazifische Insulaner	1 (0,8 %)	2 (0,1 %)	3 (0,2 %)
Indianer Nordamerikas oder Ureinwohner Alaskas	1 (0,8 %)	9 (0,5 %)	10 (0,5 %)
Nicht bekannt	1 (0,8 %)	27 (1,5 %)	28 (1,5 %)
Ethnische Zugehörigkeit, N (%)			
Hispanisch oder Latino	1 (0,8 %)	89 (5,0 %)	90 (4,7 %)
Nicht Hispanisch oder Latino	118 (98,3 %)	1691 (94,9 %)	1809 (95,2 %)
k. A.	1 (0,8 %)	1 (0,1 %)	2 (0,1 %)

¹ Das Alter wurde relativ zum Datum der Einverständniserklärung berechnet.

² Die Studienteilnehmer konnten mehr als eine ethnische Zugehörigkeit angeben.

Die Merkmale der Kopfverletzung der Studienteilnehmer, die durch die 1901 in die Leistungsanalyse einbezogenen Proben repräsentiert wurden, wurden tabellarisch erfasst. Informationen über die Zeit von der Kopfverletzung bis zur Untersuchung, von der Kopfverletzung bis zum CT-Scan und von der Kopfverletzung bis zur Blutentnahme sowie GCS, neurologische Beurteilung und physische Anzeichen eines Traumas, kategorisiert nach den Ergebnissen des Kopf-CT-Scans, finden sich in **Tabelle 4**.

Tabelle 4: Merkmale der Kopfverletzung

Merkmal	Ergebnis des Kopf-CT-Scans		Gesamt
	Positiv	Negativ	
N	120	1781	1901
Zeit zwischen Kopfverletzung und Untersuchung (Stunden)¹			
Mittelwert	1,9	1,6	1,6
Median	1,2	1,0	1,1
Standardabweichung	1,73	1,71	1,71
Bereich	(0,3, 7,8)	(0,1, 10,7)	(0,1, 10,7)
Zeit zwischen Kopfverletzung und CT-Scan (Stunden)¹			
Mittelwert	2,8	2,7	2,7
Median	2,1	2,2	2,1
Standardabweichung	1,95	1,93	1,93
Bereich	(0,5, 8,9)	(0,2, 13,3)	(0,2, 13,3)

Merkmal	Ergebnis des Kopf-CT-Scans		Gesamt
	Positiv	Negativ	
Zeit zwischen Kopfverletzung und Blutentnahme (Stunden)¹			
Mittelwert	3,8	3,5	3,5
Median	3,3	3,1	3,2
Standardabweichung	1,91	1,88	1,89
Bereich	(0,3, 9,3)	(0,3, 11,9)	(0,3, 11,9)
Glasgow-Koma-Skala – N (%)			
13	7 (5,8 %)	15 (0,8 %)	22 (1,2 %)
14	19 (15,8 %)	71 (4,0 %)	90 (4,7 %)
15	94 (78,3 %)	1695 (95,2 %)	1789 (94,1 %)
Neurologische Beurteilung – N (%) der Studienteilnehmer mit:			
Bewusstseinsverlust	82 (68,3 %)	721 (40,5 %)	803 (42,2 %)
Bewusstseinsveränderung	92 (76,7 %)	978 (54,9 %)	1070 (56,3 %)
Verwirrung	44 (36,7 %)	313 (17,6 %)	357 (18,8 %)
Erbrechen	14 (11,7 %)	128 (7,2 %)	142 (7,5 %)
Posttraumatische Amnesie (PTA)	81 (67,5 %)	546 (30,7 %)	627 (33,0 %)
Posttraumatische Anfälle	2 (1,7 %)	11 (0,6 %)	13 (0,7 %)
Patienten unter Drogen- oder Alkoholeinfluss zum Zeitpunkt der Aufnahme	33 (27,5 %)	369 (20,7 %)	402 (21,1 %)
Gefährliche Verletzungsmechanismen ²	27 (22,5 %)	369 (20,7 %)	396 (20,8 %)
Physische Anzeichen²			
Sichtbares Trauma oberhalb des Schlüsselbeins	101 (84,2 %)	1102 (61,9 %)	1203 (63,3 %)
Verdacht auf offene oder Schädelimpansionsfraktur	14 (11,7 %)	46 (2,6 %)	60 (3,2 %)
Anzeichen einer Schädelbasisfraktur	10 (8,3 %)	26 (1,5 %)	36 (1,9 %)

¹ Basierend auf dem Zeitpunkt, zu dem der Studienteilnehmer erstmals in der medizinischen Einrichtung untersucht wurde

² Als gefährliche Verletzungsmechanismen gelten das Anfahren eines Fußgänger durch ein Kraftfahrzeug, das Herausschleudern von Insassen aus einem Kraftfahrzeug oder Stürze aus einer Höhe von mindestens 90 cm (3 Fuß) oder 5 Treppenstufen

³ Vor dem Kopf-CT

Die klinischen Leistungswerte für den i-STAT TBI Plasmatest finden sich in **Tabelle 5**. Von den 1901 Proben wiesen 120 ein positives CT-Scan-Ergebnis auf. Von diesen 120 Proben erhielten 115 bei der Interpretation des i-STAT TBI Plasmatests das Ergebnis „Erhöht“ (115/120, klinische Sensitivität = 95,8 %). Fünf Proben mit positivem Ergebnis beim CT-Scan hatten bei der Interpretation des i-STAT TBI Plasmatests das Ergebnis „Nicht erhöht“. Die Falsch-negativ-Rate (FN) betrug 4,2 % (5/120). Bei fünf Studienteilnehmern wurde eine Läsion diagnostiziert, die einen chirurgischen Eingriff erforderte; bei keinem dieser fünf Studienteilnehmer wurde ein FN-Ergebnis festgestellt, was darauf hindeutet, dass beim i-STAT TBI Plasmatest alle diese fünf CT-positiven Studienteilnehmer korrekt klassifiziert wurden und die Testinterpretation „Erhöht“ war. Von den 1781 Proben mit negativem CT-Scan-Ergebnis erhielten 720 bei der Interpretation des i-STAT TBI Plasmatests das Ergebnis „Nicht erhöht“ (720/1781, klinische Spezifität = 40,4 %). Die Falsch-positiv-Rate (FP) lag bei 59,6 % (1061/1781).

Insgesamt wurden 725 Proben beim i-STAT TBI Plasmatest als „Nicht erhöht“ interpretiert. Von diesen hatten 720 Proben ein negatives CT-Scan-Ergebnis. Der negative prädiktive Wert (NPV) des Assays betrug 99,3 % (720/725).

Tabelle 5: Klinische Leistung

Interpretation des i-STAT TBI Plasmatests	Beurteiltes CT-Scan-Ergebnis		Gesamt
	Positiv	Negativ	
Erhöht	115	1061	1176
Nicht erhöht	5	720	725
Gesamt	120	1781	1901

Klinische Leistungsparameter	N=1901	95 % Konfidenzintervall
Klinische Sensitivität	95,8 %	90,6 %, 98,2 %
Klinische Spezifität	40,4 %	38,2 %, 42,7 %
Negativer prädiktiver Wert (NPV)	99,3 %	98,5 %, 99,7 %
Positiver prädiktiver Wert (PPV)	9,8 %	9,2 %, 10,2 %
Negativer Wahrscheinlichkeitsquotient (LRN)	0,10	0,04, 0,23
Positiver Wahrscheinlichkeitsquotient (LRP)	1,61	1,51, 1,69

Um die Ergebnisse der oben beschriebenen Schlüsselstudie (N=1901) zu ergänzen, wurde eine Studie mit frisch entnommenen Plasmaproben von Männern und Frauen im Alter von 18 Jahren oder älter nach ihrem Einverständnis durchgeführt, die mit Verdacht auf eine traumatische Hirnverletzung und Anfangswerten auf der Glasgow-Koma-Skala von 13 bis 15 in der Notaufnahme eines Level-1-Traumazentrums aufgenommen wurden und bei denen gemäß Behandlungsstandard der Einrichtung eine Computertomographie (CT) durchgeführt wurde. Insgesamt wurden in den USA an vier klinischen Standorten 88 Studienteilnehmer in die Studie „Research and Clinical Knowledge in traumatic Brain Injury (TRACK-TBI)“ aufgenommen.

Ähnlich wie bei der Schlüsselstudie wurden CT-Aufnahmen gemäß dem Versorgungsstandard des klinischen Prüfzentrums durchgeführt. Die Bilder wurden von mindestens zwei Neuroradiologen ausgewertet, wobei die anderen klinischen Daten und Labordaten maskiert waren; die Verfahren zur Bewertung der Bilder wurden vor der Bildüberprüfung festgelegt. Das klinische Ergebnis basierte auf der Konsensinterpretation zweier Neuroradiologen, wobei gegebenenfalls eine Beurteilung durch einen dritten Neuroradiologen erfolgte. Die Ergebnisse wurden durch das Vorhandensein bzw. Fehlen akuter traumatischer intrakranieller Läsionen als positiv bzw. negativ definiert. Akute intrakranielle Läsionen wurden als jeder traumainduzierte oder damit zusammenhängende Befund definiert, der auf dem Kopf-CT-Scan diagnostiziert werden konnte.

Von jedem Studienteilnehmer wurde Vollblut mittels Venenpunktion in K3EDTA-Blutentnahmeröhrchen entnommen und zur Plasmagewinnung zentrifugiert. Die Proben wurden innerhalb von 12 Stunden nach einer Kopfverletzung entnommen. Die demographischen Merkmale der in der Leistungsanalyse vertretenen Studienteilnehmer sind in

Tabelle 6 dargestellt:

Tabelle 6: Demografische Merkmale – ergänzende Studie mit Frischproben

Merkmal	Ergebnis des Kopf-CT-Scans		Gesamt
	Positiv	Negativ	
N	29	59	88
Alter (Jahre)			

Merkmal	Ergebnis des Kopf-CT-Scans		Gesamt
	Positiv	Negativ	
Mittelwert	49,2	39,3	42,5
Median	47	36	41
Standardabweichung	16,92	15,43	16,52
Bereich	(24, 85)	(18, 76)	(18, 85)
Geschlecht			
Männlich	23	40	63
Weiblich	6	19	25

Die Kopfverletzungsmerkmale der Studienteilnehmer der ergänzende Studie mit frischen Plasmaproben, einschließlich Informationen über die Zeitdauer zwischen Kopfverletzung und Untersuchung, zwischen Kopfverletzung und CT-Scan sowie zwischen Kopfverletzung und Blutentnahme, sowie GCS, neurologische Beurteilung und physische Anzeichen eines Traumas, kategorisiert nach Ergebnis des Kopf-CT-Scans, finden sich in

Tabelle 7.

Tabelle 7: Kopfverletzungsmerkmale – ergänzende Studie mit Frischproben

Merkmal	Ergebnis des Kopf-CT-Scans		Gesamt
	Positiv	Negativ	
N	29	59	88
Zeit zwischen Kopfverletzung und CT-Scan (Stunden)			
Mittelwert	2,5	2,2	2,3
Median	2,0	1,9	1,9
Standardabweichung	1,76	1,39	1,51
Bereich	(0,7, 8,7)	(0,7, 7,5)	(0,7, 8,7)
Zeit zwischen Kopfverletzung und Blutentnahme (Stunden)			
Mittelwert	6,6	4,4	5,1
Median	6,0	3,9	4,3
Standardabweichung	2,93	1,96	2,54
Bereich	(2,3, 11,8)	(2,0, 9,9)	(2,0, 11,8)
Glasgow-Koma-Skala – N (%) ¹			
13	1 (1,1 %)	0 (0,0 %)	1 (1,1 %)
14	6 (6,8 %)	9 (10,2 %)	15 (17,0 %)
15	22 (25,0 %)	50 (56,8 %)	72 (81,8 %)
Neurologische Beurteilung – N (%) der Studienteilnehmer mit:			
Bewusstseinsverlust	23 (79,3 %)	37 (62,7 %)	60 (68,2 %)
Verwirrung	19 (65,5 %)	40 (67,8 %)	59 (67,0 %)
Erbrechen ²	-	-	-
Posttraumatische Amnesie (PTA)	22 (75,9 %)	38 (64,4 %)	60 (68,2 %)
Posttraumatische Anfälle	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)

Merkmal	Ergebnis des Kopf-CT-Scans		Gesamt
	Positiv	Negativ	
Patienten unter Drogeneinfluss zum Zeitpunkt der Aufnahme	3 (10,3 %)	2 (3,4 %)	5 (5,7 %)
Patienten unter Alkoholeinfluss zum Zeitpunkt der Aufnahme	6 (20,7 %)	4 (6,8 %)	10 (11,4 %)
Physische Evidenz – N (%)			
Anzeichen einer Schädelfraktur	9 (31,0 %)	1 (1,7 %)	10 (11,4 %)
Verletzungsart – N (%)			
Beschleunigung/Bremmung	24 (82,8 %)	41 (69,5 %)	65 (73,9 %)
Schlag auf den Kopf	4 (13,8 %)	8 (13,6 %)	12 (13,6 %)
Kopf gegen Objekt	24 (82,8 %)	42 (71,2 %)	66 (75,0 %)
Sturz	19 (65,5 %)	21 (35,6 %)	40 (45,5 %)

¹ Prozente an der Gesamtzahl der Studienteilnehmer

² Daten nicht erfasst

Die Prognosewerte der klinischen Leistung des i-STAT TBI Plasmatests aus der ergänzenden Studie mit frischen Plasmaproben finden sich in **Tabelle 8**. Von den 88 getesteten Studienteilnehmern wiesen 29 ein positives Ergebnis des Kopf-CT-Scans auf. Von diesen 29 Studienteilnehmern wiesen 29 bei der Interpretation des i-STAT TBI Plasmatests das Ergebnis „Erhöht“ auf (29/29, klinische Sensitivität = 100,0 %). Die Falsch-negativ-Rate (FN) lag bei 0 % (0/29). Von den 59 Studienteilnehmern mit einem negativen Ergebnis beim CT-Scan wiesen 14 bei der Interpretation des i-STAT TBI Plasmatests das Ergebnis „Nicht erhöht“ auf (14/59, klinische Spezifität = 23,7 %). Die Falsch-positiv-Rate (FP) lag bei 76,3 % (45/59).

Insgesamt wiesen 14 Proben bei der Interpretation des i-STAT TBI Plasmatests das Ergebnis „Nicht erhöht“ auf. Bei allen 14 Proben war das Ergebnis des Kopf-CT-Scans negativ. Der negative prädiktive Wert (NPV) des Assays betrug 100 % (14/14).

Tabelle 8: Klinische Leistung – ergänzende Studie mit Frischproben

Interpretation des i-STAT TBI Plasmatests	Beurteiltes CT-Scan-Ergebnis		Gesamt
	Positiv	Negativ	
Erhöht	29	45	74
Nicht erhöht	0	14	14
Gesamt	29	59	88

Klinische Leistungsparameter	N=88	95 % Konfidenzintervall
Klinische Sensitivität	100,0 %	88,3 %, 100,0 %
Klinische Spezifität	23,7 %	14,7 %, 36,0 %
Negativer prädiktiver Wert (NPV)*	100,0 %	80,2 %, 100,0 %
Positiver prädiktiver Wert (PPV)*	39,2 %	35,9 %, 43,4 %
Negativer Wahrscheinlichkeitsquotient (LRN)	0,00	0,00, 0,50
Positiver Wahrscheinlichkeitsquotient (LRP)	1,31	1,14, 1,56

*NPV und PPV geschätzt bei einer Prävalenz der CT-Scan-Positivrate von 33,0 % bei Personen mit Verdacht auf leichtes SHT. Die bereinigten NPV- und PPV-Werte bei einer Prävalenz von 6 % (vergleichbar mit der Schlüsselstudie) liegen bei 100,0 % (95 % KI: 96,9 %, 100,0 %) bzw. 7,7 % (95 % KI: 6,8 %, 9,1 %).

LEISTUNGSMERKMALE

Die typische Leistung von GFAP- und UCH-L1-Assays in der i-STAT TBI Plasma Cartridge (Plasmakartusche) mit dem i-STAT Alinity System ist nachstehend zusammengefasst.

Genauigkeit

Zur Beurteilung der Assay-Genauigkeit wurden Plasmaproben verwendet, die neun (9) GFAP- und sieben (7) UCH-L1-Spiegel im darstellbaren Bereich sowie die i-STAT TBI Controls (L1 und L2) umfassten. Eine Single-Center-Studie wurde gemäß CLSI-Richtlinie EP05-A3 [10] durchgeführt. Jede Probe wurde mindestens 20 Tage lang mit zwei (2) Durchläufen pro Tag und zwei (2) Ergebnissen pro Durchlauf getestet, was insgesamt 80 Messungen pro Probe und Kartuschencharge ergibt. Die Durchläufe lagen mindestens zwei Stunden auseinander.

Tabelle 9 und **Tabelle 10** geben jeweils die Zusammensetzung der Variabilität in den GFAP- bzw. UCH-L1-Assays wider. Die Genauigkeit, die bei den i-STAT TBI Controls mit drei Kartuschenchargen beobachtet wurde, findet sich in

Tabelle 11.

Tabelle 9: Prognose der GFAP-Assay-Genauigkeit

Probe	N	Mittelwert (pg/mL)	Wiederholbarkeit		Zwischen Läufen		Zwischen Tagen		Zwischen Chargen		Innerhalb des Labors	
			SD (pg/mL)	VK (%)	SD (pg/mL)	VK (%)	SD (pg/mL)	VK (%)	SD (pg/mL)	VK (%)	SD (pg/mL)	VK (%)
1	238 [‡]	17,0	1,76	10,4 %	0,91	5,4 %	0,61	3,6 %	1,31	7,7 %	2,46	14,5 %
2	238 [‡]	30,8	2,49	8,1 %	0,00	0,0 %	0,00	0,0 %	0,52	1,7 %	2,55	8,3 %
3	238 [‡]	65,6	3,21	4,9 %	0,87	1,3 %	1,03	1,6 %	0,62	0,9 %	3,54	5,4 %
4	238 ^{*§}	104,9	3,37	3,2 %	2,08	2,0 %	0,00	0,0 %	1,50	1,4 %	4,24	4,0 %
5	238 [‡]	962,9	22,42	2,3 %	13,61	1,4 %	17,33	1,8 %	21,17	2,2 %	37,90	3,9 %
6	160	2029,5	39,18	1,9 %	26,30	1,3 %	19,10	0,9 %	94,89	4,7 %	107,69	5,3 %
7	240	3139,5	75,98	2,4 %	35,92	1,1 %	49,34	1,6 %	97,09	3,1 %	137,57	4,4 %
8	160 ^{*†}	5713,3	143,96	2,5 %	42,68	0,7 %	65,72	1,2 %	170,29	3,0 %	236,36	4,1 %
9	159 [†]	7537,2	129,57	1,7 %	133,30	1,8 %	35,89	0,5 %	187,57	2,5 %	266,51	3,5 %

*Ein zusätzliches GFAP-Ergebnis wurde aufgrund eines erneuten Kartuschendurchlaufs wegen eines UCH-L1-Starouts erhalten

†Ein (1) Ausreißer wurde aus der Analyse entfernt

‡Zwei (2) Ausreißer wurden aus der Analyse entfernt

§Drei (3) Ausreißer wurden aus der Analyse entfernt

Tabelle 10: Prognose der UCH-L1-Assay-Genauigkeit

Probe	N	Mittelwert (pg/mL)	Wiederholbarkeit		Zwischen Läufen		Zwischen Tagen		Zwischen Chargen		Innerhalb des Labors	
			SD (pg/mL)	VK (%)	SD (pg/mL)	VK (%)	SD (pg/mL)	VK (%)	SD (pg/mL)	VK (%)	SD (pg/mL)	VK (%)
1	238 [‡]	72,5	4,88	6,7 %	1,73	2,4 %	0,00	0,0 %	3,93	5,4 %	6,50	9,0 %
2	239 [†]	300,1	15,12	5,0 %	5,94	2,0 %	0,00	0,0 %	15,54	5,2 %	22,48	7,5 %

3	240	519,9	29,56	5,7 %	1,54	0,3 %	13,38	2,6 %	8,21	1,6 %	33,51	6,4 %
4	238‡	1058,9	56,88	5,4 %	22,59	2,1 %	15,13	1,4 %	33,60	3,2 %	71,44	6,7 %
5	159*	1639,6	91,57	5,6 %	8,72	0,5 %	15,74	1,0 %	28,46	1,7 %	97,56	6,0 %
6	240	2067,4	111,09	5,4 %	54,99	2,7 %	46,01	2,2 %	15,00	0,7 %	133,06	6,4 %
7	239†	2849,7	145,40	5,1 %	100,56	3,5 %	0,00	0,0 %	15,16	0,5 %	177,44	6,2 %

*Ein (1) Ergebnis war aufgrund eines Starouts nicht verfügbar

†Ein (1) Ausreißer wurde aus der Analyse entfernt

‡Zwei (2) Ausreißer wurden aus der Analyse entfernt

Tabelle 11: Prognose der Genauigkeit des GFAP- und des UCH-L1-Assays mit i-STAT TBI Controls

Probe	N	Mittelwert (pg/mL)	Wiederholbarkeit		Zwischen Läufen		Zwischen Tagen		Zwischen Chargen**		Innerhalb des Labors	
			SD (pg/mL)	VK (%)	SD (pg/mL)	VK (%)	SD (pg/mL)	VK (%)	SD (pg/mL)	VK (%)	SD (pg/mL)	VK (%)
GFAP-Assay												
L1	238*§	196,7	9,94	5,1 %	2,69	1,4 %	2,25	1,1 %	5,70	2,9 %	11,98	6,1 %
L2	242*	5153,8	236,89	4,6 %	94,93	1,8 %	28,10	0,5 %	183,00	3,6 %	315,29	6,1 %
UCH-L1-Assay												
L1	239†	562,6	29,79	5,3 %	9,57	1,7 %	11,92	2,1 %	13,21	2,3 %	36,00	6,4 %
L2	240	1624,7	90,14	5,5 %	53,68	3,3 %	0,00	0,0 %	32,25	2,0 %	109,76	6,8 %

*Ein zusätzliches GFAP-Ergebnis wurde aufgrund eines erneuten Kartuschendurchlaufs wegen eines UCH-L1-Starouts erhalten

†Ein (1) Ausreißer wurde aus der Analyse entfernt

‡Zwei (2) Ausreißer wurden aus der Analyse entfernt

§Drei (3) Ausreißer wurden aus der Analyse entfernt

**Dies bezieht sich auf Prognosen der Genauigkeit zwischen Kartuschenchargen. Für diese Studie wurde eine einzelne Charge i-STAT TBI Controls verwendet.

Linearität

Die Linearität des GFAP- und UCH-L1-Assays wurde anhand von Plasmaproben mit unterschiedlichen Antigenkonzentrationen ermittelt, die von unterhalb der unteren Grenze des darstellbaren Bereichs bis über den oberen darstellbaren Bereich für GFAP und UCH-L1 reichten. Die Studie wurde anhand der CLSI-Richtlinie EP06-A durchgeführt [11]. Die Linearität sowohl für GFAP als auch UCH-L1 wurde mit dem i-STAT Alinity Gerät über den für jeden Assay darstellbaren Bereich der i-STAT TBI Plasma Cartridge (Plasmakartusche) nachgewiesen. Die Regressionsgleichung für den linearen Bereich des GFAP-Assays lautet $y=1,02x-6,7$. Die Regressionsgleichung für den linearen Bereich des UCH-L1-Assays lautet $y=1,04x-17,7$.

Tabelle 12: Linearität über den darstellbaren Bereich

Assay	Steigung	Schnittpunkt	r ²
GFAP	1,02	-6,7	0,9985
UCH-L1	1,04	-17,7	0,9869

Quantifizierungsgrenze

Die Quantifizierungsgrenze (LoQ) ist definiert als die niedrigste Menge eines Messwerts in einer Probe, die mit einer Ungenauigkeit von %KV ≤ 20 % gemessen werden kann. Zur Bestimmung der LoQ wurde eine Studie gemäß CLSI-Richtlinie EP17-A2 [12] durchgeführt. Der Test wurde an fünf (5) Tagen mit vier

(4) Kartuschenchargen und Plasma von normalen Spendern durchgeführt, die sechs (6) niedrige GFAP- und UCH-L1-Konzentrationen enthielten. Die geschätzte LoQ für den i-STAT TBI Plasmatest aus dieser Studie betrug 23 pg/mL für den GFAP-Assay und 70 pg/mL für den UCH-L1-Assay.

High-Dose-Hook-Effekt

Die GFAP- und UCH-L1-Assays in der i-STAT TBI Plasma Cartridge (Plasmakartusche) des i-STAT Alinity Systems wurden auf den High-Dose-Hook-Effekt hin untersucht. Der Test wurde mit Plasmaproben durchgeführt, die bei jedem Assay mit einem hohen Antigenspiegel versetzt wurden (>100.000 pg/mL). Jede Probe wurde getestet, um sicherzustellen, dass das gemessene Signal größer ist als das nominale GFAP-Ziel von 10.000 pg/mL und das nominale UCH-L1-Ziel von 4.000 pg/mL. Bei den Assays für GFAP und UCH-L1 wurde kein Hook-Effekt beobachtet, da die Signalreaktionen von Proben mit hoher Dosis signifikant größer als 10.000 pg/mL beim GFAP-Assay und 4.000 pg/mL beim UCH-L1-Assay waren.

Betriebsleistung bei erhöhter Temperatur

Die Leistung der GFAP- und UCH-L1-Assays bei erhöhten Betriebstemperaturen wurde mit der Leistung bei Raumtemperatur verglichen. Plasmaproben, die mit GFAP- und UCH-L1-Antigenen in Konzentrationen um die jeweiligen Assay-Grenzwerte versetzt wurden, wurden mit i-STAT TBI Plasma Cartridges (Plasmakartuschen) getestet. 116 der Kartuschen wurden in einer Temperaturkammer bei 30,8 °C/87,4 °F und 118 Kartuschen wurden in einem Labor bei 24,4 °C/75,9 °F verwendet. Der Bias und der prozentuale Bias sind in **Tabelle 13** dargestellt.

Tabelle 13: Betriebsleistung bei erhöhter Temperatur

N	GFAP				UCHL-1			
	Mittelwert (pg/mL)	%KV	Bias (pg/mL)	%Bias	Mittelwert (pg/mL)	%KV	Bias (pg/mL)	%Bias
116	33,4	7,5	-3,1	-8,6 %	404,0	5,9	-21,8	-5,1 %

LIMITATIONEN DES VERFAHRENS

- Der i-STAT TBI Plasmatest ist nicht als eigenständiges Produkt gedacht, sondern als Ergänzung zu anderen klinischen Informationen, um die Beurteilung von Patienten zu unterstützen, die für eine Standard-Neuro bildgebung in Frage kommen.
- Ein „nicht erhöhtes“ Ergebnis ist im Allgemeinen mit der Abwesenheit von akuten intrakraniellen Läsionen verbunden. Für die Diagnose akuter intrakranieller Läsionen ist ein geeignetes neurologisches Bildgebungsverfahren erforderlich.
- Dieses Gerät ist zur Verwendung durch medizinisches Fachpersonal in klinischen Laboreinrichtungen vorgesehen. Der i-STAT TBI Plasmatest ist nicht für den Einsatz in Point-of-Care-Umgebungen vorgesehen.
- Die Häufigkeit von unterdrückten Ergebnissen wird durch den atmosphärischen Druck beeinflusst. Die unterdrückten Ergebnisraten können bei höheren Höhenlagen (verringertes barometrischer Druck) ansteigen und anhalten, wenn die Testung mehr als 2.286 Meter (7.500 Fuß) über dem Meeresspiegel durchgeführt wird. Wenn die Nichtverfügbarkeit von Ergebnissen nicht akzeptabel ist, empfiehlt Abbott Point of Care, eine alternative Methode zur Bewertung von Patienten mit potenziellen traumatischen Hirnverletzungen vorzuhalten.
- Proben von Patienten, die Kontakt mit Tieren hatten oder therapeutische oder diagnostische Verfahren mit Immunglobulinen oder von Immunglobulinen abgeleiteten Reagenzien erhalten haben, können Antikörper enthalten, z. B. HAMA oder andere heterophile Antikörper, die sich auf Immunoassays auswirken und zu fehlerhaften Ergebnissen führen können [13-19]. Die Bildung von

potenziell störenden Antikörpern als Reaktion auf bakterielle Infektionen wurde nachgewiesen [15]. Dieses Produkt enthält Reagenzien, die die Auswirkungen dieser Interferenzen minimieren können, sowie Algorithmen der Qualitätskontrolle, die darauf ausgelegt sind, solche Auswirkungen zu erkennen. Bei Unstimmigkeiten in den klinischen Daten sollte jedoch die Möglichkeit von fehlerhaften Ergebnissen durch Interferenzen sorgfältig evaluiert werden.

- Das Gerät muss während des Testens mit der Anzeige nach oben auf einer ebenen Fläche stehen. Wird das Gerät während des Testens bewegt, kann es zu einer gesteigerten Häufigkeit unterdrückter Ergebnisse oder von Fehlern bei der Qualitätsprüfung kommen. Als ebene Fläche gilt auch der Betrieb des Geräts in der Basisstation.
- Die Testergebnisse sollten im Zusammenhang mit den Symptomen des Patienten, der klinischen Untersuchung und anderen Befunden beurteilt werden. Wenn die Ergebnisse von der klinischen Diagnose abweichen, sollte die Patientenprobe erneut mit einer anderen Kartusche analysiert werden.

Faktoren mit Einfluss auf die Ergebnisse

Faktor	Assay	Wirkung
Hämolyse	GFAP UCH-L1	Stark hämolysierte Proben können eine verringerte Aktivität der alkalischen Phosphatase, ein erhöhtes Assay-Hintergrundsignal und/oder Fehler bei der Qualitätskontrolle zur Folge haben. In hämolysierten Proben wurde ein Anstieg der UCH-L1-Konzentration beobachtet.
Handhabung von Proben	GFAP UCH-L1	Vor der Verarbeitung der Blutproben zu Plasma sind das Vortexen und das mechanische Rotieren der Blutprobe zu vermeiden. Bei solchen Tätigkeiten wurden eine Verringerung der GFAP-Konzentration und eine Erhöhung der UCH-L1-Konzentration beobachtet. Nach der Verarbeitung sollte das Probenplasma vorsichtig von den separierten roten Blutkörperchen entfernt werden, indem obere Drittel des separierten Plasmas extrahiert wird. Darauf achten, dass der Buffy-Coat zwischen der Plasma- und der Erythrozytenschicht nicht aufgewirbelt wird. Bei der Probennahme aus dem Buffy-Coat wurden erhöhte UCH-L1-Ergebnisse beobachtet.
Höhe	GFAP UCH-L1	Der i-STAT TBI Plasmatest wurde nicht für Höhen über 7.500 Fuß evaluiert. Bis zu einer Höhe von 7.500 Fuß wurden keine Auswirkungen auf die Leistung festgestellt.

Interferenztestung

Die Interferenzstudien basieren auf der CLSI-Richtlinie EP07, 3. Ausgabe [20]. Die aufgeführten Substanzen wurden für jeden Assay im Plasma evaluiert. Bei erkannten Interferenzen wird die jeweilige Auswirkung beschrieben.

Tabelle 14: Testung interferierender Substanzen

Substanz	Testkonzentration		Assay	Interferenz (Ja/Nein)	Kommentar
	µmol/L	mg/dL			
Albumin	150 g/L	15 g/dL	GFAP	Nein	
			UCH-L1	Nein	
Bilirubin	684	40	GFAP	Nein	
			UCH-L1	Nein	

Substanz	Testkonzentration		Assay	Interferenz (Ja/Nein)	Kommentar
	µmol/L	mg/dL			
Bilirubin (Konjugat)	475	40	GFAP	Nein	
			UCH-L1	Nein	
Hämoglobin	10 g/L	1000	GFAP	Nein	
			UCH-L1	Nein	
Humaner Anti-Maus-Antikörper (HAMA) ^a	>160x ^b	k. A.	GFAP	Nein	
			UCH-L1	Ja	Höchste Konzentration, bei der keine Interferenzen festgestellt wurden: 40x Tests über diesem Niveau zeigten verringerte Ergebnisse ^c
Intralipid (Intralipid 20 %)	k. A.	4747	GFAP	Nein	
			UCH-L1	Nein	
Rheumafaktor (RF) ^a	1000 IU/mL	k. A.	GFAP	Nein	
			UCH-L1	Ja	Höchste Konzentration, bei der keine Interferenz festgestellt wurde: 500 IU/mL. Beim Testen oberhalb dieses Niveaus wurden geringere Ergebnisse festgestellt ^c
Triglyzeride ^a	33,88 mmol/L	3000	GFAP	Nein	
			UCH-L1	Nein	
Paracetamol ^a	1,324 mmol/L	15,6	GFAP	Nein	
			UCH-L1	Nein	
Natriumascorbat	298	5,25	GFAP	Nein	
			UCH-L1	Nein	
Koffein	556	10,8	GFAP	Nein	
			UCH-L1	Nein	
Clopidogrel ^a	21,4	9 µg/mL	GFAP	Nein	
			UCH-L1	Nein	
Dopamin	4,06	0,114	GFAP	Nein	
			UCH-L1	Nein	
Ethanol	130 mmol/L	600	GFAP	Nein	
			UCH-L1	Ja	Höchste Konzentration, bei der keine Interferenz festgestellt wurde: 65 mmol/L ^d . Beim Testen oberhalb dieses Niveaus wurden geringere Ergebnisse festgestellt
Erythromycin	188	0,720	GFAP	Nein	
			UCH-L1	Nein	
Nikotin	5,97	0,00240	GFAP	Nein	
			UCH-L1	Nein	
Metoprololtartrat ^a	18,7	128,06	GFAP	Nein	
			UCH-L1	Nein	
Acetylsalicylsäure ^a	3,62 mmol/L	6521,79	GFAP	Nein	
			UCH-L1	Nein	
Chloramphenicol	241	7,80	GFAP	Nein	
			UCH-L1	Nein	
Diclofenac	81	2,40	GFAP	Nein	
			UCH-L1	Nein	
Ibuprofen ^a	2,425 mmol/L	50,0	GFAP	Nein	
			UCH-L1	Nein	
Phenytoin	238	6	GFAP	Nein	
			UCH-L1	Nein	
Amphetamin	2,44	0,033	GFAP	Nein	

Substanz	Testkonzentration		Assay	Interferenz (Ja/Nein)	Kommentar
	µmol/L	mg/dL			
Benzoylecgonin ^a	8,64	2,5 µg/mL	UCH-L1	Nein	
			GFAP	Nein	
			UCH-L1	Nein	
Nicardipinhydrochlorid	0,97	0,0465	GFAP	Nein	
			UCH-L1	Nein	
EDDP† Perchlorat ^a	0,3308	125 ng/mL	GFAP	Nein	
			UCH-L1	Nein	
Methadon	10,3	0,318	GFAP	Nein	
			UCH-L1	Nein	
Methaqualon ^a	32,36	8,1 µg/mL	GFAP	Nein	
			UCH-L1	Nein	
d-Methamphetamin ^a	1,865	278,4 ng/mL	GFAP	Nein	
			UCH-L1	Nein	
Morphin	27,3	0,78	GFAP	Nein	
			UCH-L1	Nein	
Oxazepam	15,1	0,432	GFAP	Nein	
			UCH-L1	Nein	
Phencyclidin ^a	0,0357	8,7 ng/mL	GFAP	Nein	
			UCH-L1	Nein	
Secobarbital	66,8	159,17	GFAP	Nein	
			UCH-L1	Nein	
Kokain ^a	11,406	3,46 µg/mL	GFAP	Nein	
			UCH-L1	Nein	
Propoxyphen ^a	9,46	32,11	GFAP	Nein	
			UCH-L1	Nein	
Warfarin	243	7,5	GFAP	Nein	
			UCH-L1	Nein	
Diazepam	105	0,330	GFAP	Nein	
			UCH-L1	Nein	

†2-Ethyliden-1,5-dimethyl-3,3-diphenylpyrrolidin

^a Die für diese Substanz verwendete Testkonzentration entspricht nicht der CLSI-Richtlinie EP37, 1. Auflage [21]

^b Der angegebene x-Faktor gibt die Aktivitätssteigerung gegenüber einer bekannten negativen Probe für ihre Fähigkeit an, Antikörper in einem Maussystem-Assay zu vernetzen.

^c Eine der fünf Proben, die für das Vorhandensein von HAMA angereichert wurden, und zwei der fünf Proben, die für das Vorhandensein von RF angereichert wurden, zeigten einen Interferenzeffekt. Siehe den Hinweis zu HAMA oder anderen heterophilen Antikörpern im obigen Abschnitt „Grenzen des Verfahrens“.

^d Beachten Sie, dass der Ethanolspiegel deutlich über dem höchsten therapeutischen CLSI-Wert von 43,4 mmol/L (200 mg/dL) liegt.

Dies sind repräsentative Daten, die Ergebnisse können aufgrund von Matrixeffekten von Studie zu Studie variieren. Viskosität, Oberflächenspannung, Trübung, Ionenstärke und pH-Wert sind häufige Ursachen für Matrixeffekte. Es ist möglich, dass auch andere Störsubstanzen als die getesteten entdeckt werden. Das Ausmaß der Interferenz bei anderen Konzentrationen als den aufgeführten wurde nicht getestet.

Analytische Spezifität

Die i-STAT TBI Plasma Cartridge (Plasmakartusche) ist nur auf die Messung von saurem Gliafaserprotein (GFAP) und Ubiquitin-Carboxyl-Terminal-Hydrolase L1 (UCH-L1) ausgelegt. Die folgenden Proteine in **Tabelle 15** mit signifikanter Homologie zu GFAP oder UCH-L1 wurden in den höchsten bekannten physiologischen Konzentrationen getestet, und es wurde festgestellt, dass keines davon einen signifikanten Einfluss auf die gemessenen GFAP- oder UCH-L1-Konzentrationen hat.

Tabelle 15: Kreuzreaktivitätstests

Substanz	Testkonzentration pg/mL	Assay	Kreuzreaktivität (Ja/Nein)
Keratin Typ II	10.000	GFAP	Nein
Internexin	77.000	GFAP	Nein
Neurofilament mittel	8600	GFAP	Nein
Neurofilament schwer	77.000	GFAP	Nein
Neurofilament leicht	68	GFAP	Nein
Peripherin	5.000	GFAP	Nein
Desmin	127.000	GFAP	Nein
Vimentin	354.000	GFAP	Nein
Ubiquitin-Carboxyl-Terminal-Hydrolase L3 (UCH-L3)	354.000	UCH-L1	Nein

SYMBOLERLÄUTERUNG

Symbol	Definition/Verwendung
14 	14 Tage Lagerung bei Raumtemperatur bei 18 bis 30 °C.
	Verwendbar bis oder Verfallsdatum. Ein Verfallsdatum im Format JJJJ-MM-TT gibt den letzten Tag an, an dem das Produkt noch verwendet werden kann.
LOT	Losnummer oder Chargenbezeichnung des Herstellers. Neben diesem Symbol wird die Losnummer oder Chargenbezeichnung angegeben.
	Inhalt ausreichend für <n> Tests.
EC REP	Autorisierter Vertreter in der Europäischen Gemeinschaft.
	Temperaturbegrenzungen. Oben und unten werden der obere und untere Temperaturgrenzwert für die Lagerung angegeben.
REF	Katalognummer, Listennummer oder Referenznummer
	Nicht wiederverwenden.
	Hersteller
	Gebrauchsanweisung oder Systemhandbuch lesen.
IVD	<i>In-vitro</i> -Diagnostikum.
CE	In Konformität mit den geltenden Anforderungen der Richtlinie der Europäischen Union über In-vitro-Diagnostika (98/79/EG).
Rx ONLY	Verschreibungspflichtig.

Symbol	Definition/Verwendung
	Nur zur Verwendung mit dem i-STAT Alinity System.

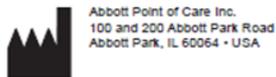
Zusätzliche Informationen: Weitere Produktinformationen und technischen Support erhalten Sie auf der Unternehmenswebsite von Abbott unter www.pointofcare.abbott.

LITERATURVERWEISE

1. Levine Z (2010). Mild traumatic brain injury: Part 1: Determining the need to scan. *Can Fam Physician* 56(4):346-349.
2. Smith-Bindman R, Lipson J, Marcus R, Kim KP, Mahesh M, Gould R *et al.* (2009). Radiation dose associated with common computed tomography examinations and the associated lifetime attributable risk of cancer. *Arch Intern Med* 169(22):2078-2086.
3. Bazarian JJ, Biberthaler P, Welch RD, Lewis LM, Barzo P, Bogner-Flatz V *et al.* (2018). Serum GFAP and UCH-L1 for prediction of absence of intracranial injuries on head CT (ALERT-TBI): a multicentre observational study. *Lancet Neurol* 17(9):782-789.
4. Jones A, Jarvis P (2017). Review of the potential use of blood neuro-biomarkers in the diagnosis of mild traumatic brain injury. *Clin Exp Emerg Med* 4(3):121-127.
5. Metting Z, Wilczak N, Rodiger LA, Schaaf JM, van der Naalt J (2012). GFAP and S100b in the acute phase of mild traumatic brain injury. *Neurology* 78(18):1428-1433.
6. Papa L, Lewis LM, Falk JL, Zhang Z, Silvestri S, Giordano P *et al.* (2012). Elevated levels of serum glial fibrillary acidic protein breakdown products in mild and moderate traumatic brain injury are associated with intracranial lesions and neurosurgical intervention. *Ann Emerg Med* 59(6):471-483.
7. Tongaonkar P, Chen L, Lambertson D, Ko B, Madura K (2000). Evidence for an interaction between ubiquitin-conjugating enzymes and the 26S proteasome. *Mol Cell Biol* 20(13):4691-4698.
8. Papa L, Lewis LM, Silvestri S, Falk JL, Giordano P, Brophy GM *et al.* (2012). Serum levels of ubiquitin C-terminal hydrolase distinguish mild traumatic brain injury from trauma controls and are elevated in mild and moderate traumatic brain injury patients with intracranial lesions and neurosurgical intervention. *J Trauma Acute Care Surg* 72(5):1335-1344.
9. CLSI. *Defining, Establishing, and Verifying Reference Intervals in the Clinical Laboratory; Approved Guideline—Third Edition*. CLSI document EP28-A3c. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2008
10. CLSI. *Evaluation of Precision of Quantitative Measurement Procedures; Approved Guideline-Third Edition*. CLSI document EP05-A3. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2014
11. CLSI. *Evaluation of the Linearity of Quantitative Measurement Procedures: A Statistical Approach; Approved Guideline*. CLSI document EP06-A. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2003
12. CLSI. *Evaluation of Detection Capability for Clinical Laboratory Measurement Procedures; Approved Guideline-Second Edition*. CLSI document EP17-A2. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2012
13. Bjerner J, Nustad K, Norum LF, Olsen KH, Borner OP (2002). Immunometric assay interference: incidence and prevention. *Clin Chem* 48(4):613-621.
14. Boscatto LM, Stuart MC (1988). Heterophilic antibodies: a problem for all immunoassays. *Clin Chem* 34(1):27-33.
15. CLSI. *Immunoassay Interference by Endogenous Antibodies; Approved Guidelines*. CLSI document I/LA30-A. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2008

16. Kricka LJ (2000). Interferences in immunoassay--still a threat. *Clin Chem* 46(8 Pt 1):1037-1038.
17. Nahm MH, Hoffmann JW (1990). Heteroantibody: phantom of the immunoassay. *Clin Chem* 36(6):829.
18. Primus FJ, Kelley EA, Hansen HJ, Goldenberg DM (1988). "Sandwich"-type immunoassay of carcinoembryonic antigen in patients receiving murine monoclonal antibodies for diagnosis and therapy. *Clin Chem* 34(2):261-264.
19. Schroff RW, Foon KA, Beatty SM, Oldham RK, Morgan AC, Jr. (1985). Human anti-murine immunoglobulin responses in patients receiving monoclonal antibody therapy. *Cancer Res* 45(2):879-885.
20. CLSI. *Interference Testing in Clinical Chemistry. 3rd ed.* CLSI document EP07. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2018
21. CLSI. *Supplemental Tables for Interference Testing in Clinical Chemistry. 1st ed.* CLSI supplement EP37. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2018

i-STAT and Alinity are trademarks of Abbott.



©2021 Abbott Point of Care Inc. All rights reserved. Printed in USA.