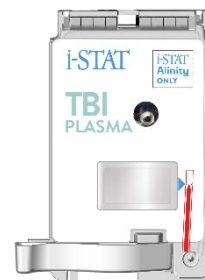


Cartuccia i-STAT TBI Plasma



NOME

Cartuccia i-STAT TBI Plasma

REF 04X64-25

USO PREVISTO

Il test i-STAT TBI Plasma è un pannello di immunodosaggi diagnostici *in vitro* per la misurazione quantitativa della proteina fibrillare acida della glia (GFAP) e dell'idrolasi carbossi-terminale dell'ubiquitina L1 (UCH-L1) nel plasma e l'interpretazione semi-quantitativa dei risultati di test derivanti da queste misurazioni con lo strumento i-STAT Alinity. L'interpretazione dei risultati del test viene utilizzata, unitamente ad altre informazioni cliniche, come ausilio nella valutazione di pazienti di età pari o superiore a 18 anni che presentano una sospetta lesione cerebrale traumatica lieve (punteggio sulla scala del coma di Glasgow di 13-15) entro 12 ore dalla lesione, per aiutare a determinare la necessità di una scansione TC (tomografia computerizzata) cranica. Un'interpretazione del test di "Not Elevated" (livelli non elevati) è associata all'assenza di lesioni intracraniche traumatiche acute nella scansione TC cranica.

Il test deve essere utilizzato esclusivamente in laboratori clinici e da professionisti sanitari, su plasma preparato da campioni trattati con anticoagulante EDTA. Il test i-STAT TBI Plasma non è destinato all'uso in point-of-care.

RIEPILOGO E SPIEGAZIONE/SIGNIFICATIVITÀ CLINICA

Principio del test

La cartuccia i-STAT TBI Plasma è un immunodosaggio multiplex che contiene test per l'idrolasi carbossi-terminale dell'ubiquitina L1 (UCH-L1) e la proteina fibrillare acida della glia (GFAP). I dosaggi verificano la presenza di questi biomarcatori in un singolo campione di plasma e producono un'interpretazione semi-quantitativa del test basata sulle misurazioni di UCH-L1 e GFAP in circa 15 minuti. La cartuccia i-STAT TBI Plasma è destinata all'uso solo con lo strumento i-STAT Alinity.

Entrambi i dosaggi della cartuccia utilizzano il metodo ELISA (saggio immunoassorbente legato a un enzima) sandwich con rilevamento elettrochimico del segnale enzimatico risultante. Gli anticorpi di cattura specifici per gli antigeni (GFAP e UCH-L1) sono immobilizzati ciascuno su un sensore elettrochimico separato, realizzato su un chip di silicio. Inoltre, in un altro punto del chip di silicio si trovano gli anticorpi di rilevazione coniugati con l'enzima fosfatasi alcalina (anticorpi di rilevazione-AP coniugati) specifici per una regione o un epitopo separati di ciascun antigene. Quando il campione di plasma viene fatto entrare in contatto con i sensori, gli anticorpi di rilevazione-AP coniugati possono dissolversi al suo interno. Gli antigeni presenti nel campione interagiscono sia con gli anticorpi di rilevazione-AP coniugati sia con gli anticorpi di cattura immobilizzati, formando un sandwich (anticorpo di rilevazione-AP/antigene/anticorpo di cattura) sulle superfici dei rispettivi sensori elettrochimici durante un periodo di incubazione di circa dodici minuti. Il campione e gli anticorpi di rilevazione-AP coniugati in eccesso sono quindi rimossi dai sensori mediante lavaggio. All'interno del liquido di lavaggio è presente un substrato per l'enzima AP. L'enzima AP contenuto nel sandwich scinde il substrato, rilasciando un prodotto rilevabile elettrochimicamente. Il sensore elettrochimico (amperometrico) di ciascun dosaggio misura questo prodotto enzimatico, il quale è proporzionale alla concentrazione di GFAP e UCH-L1 all'interno del campione.

La cartuccia i-STAT TBI Plasma è una cartuccia per test monouso. La cartuccia contiene un chip biosensore e tutti i reagenti necessari all'esecuzione del ciclo di test. Tutti i movimenti dei fluidi (campione di test o reagente) sono automaticamente controllati dallo strumento i-STAT Alinity attraverso un'interazione elettromeccanica con la cartuccia. Non sono necessari altri reagenti o procedure per utilizzare la cartuccia.

Significatività clinica

Per lesione cerebrale traumatica (Traumatic Brain Injury - TBI) si intende la lesione strutturale o l'interruzione fisiologica della funzione cerebrale causate dall'impatto sul cervello di una forza meccanica esterna. La lesione risultante può essere classificata di entità da lieve a grave in base ai sintomi clinici, al livello di coscienza e alle tecniche di imaging neurologico. Sebbene la TBI grave presenti sintomi più evidenti, nei pazienti con una TBI lieve è più difficile formulare una diagnosi obiettiva. La Tomografia Computerizzata (TC), ossia la tecnica di imaging neurologico più comunemente utilizzata nelle indagini cliniche accurate dei pazienti con lesioni alla testa, presenta dei vantaggi rispetto alla Risonanza Magnetica (RM) perché offre una rapida acquisizione e un'elevata risoluzione spaziale che permette di osservare le strutture anatomiche della testa in maniera dettagliata. Si stima che il 90% delle scansioni TC craniche nei pazienti con sospetto di TBI lieve dia un risultato negativo per lesioni cerebrali clinicamente importanti [1]. Una singola scansione TC senza contrasto della testa espone un paziente a una dose di radiazioni paragonabile a otto mesi di radiazioni di fondo [2]. Nella cura dei pazienti è importante evitare di ricorrere all'imaging neurologico (con conseguente esposizione alle radiazioni) se non necessario, in particolare per prevenire lo sviluppo di cataratte o tumori maligni in organi radiosensibili come la ghiandola salivare, la tiroide e la retina. La misurazione della proteina fibrillare acida della glia (GFAP) e dell'idrolasi carbossi-terminale dell'ubiquitina L1 (UCH-L1) rilasciate dal cervello nel sangue è stata proposta come metodo per ridurre l'esposizione alle radiazioni non necessarie nei pazienti per i quali si sospetta una TBI lieve; rappresenta inoltre un'opportunità di migliorare le cure per questo gruppo di pazienti [3,4].

Proteina fibrillare acida della glia

La proteina fibrillare acida della glia (GFAP) è una proteina strutturale degli astrociti. La GFAP è presente nel parenchima cerebrale. Metting e colleghi hanno dimostrato che, nei pazienti affetti da TBI con risultati della scansione TC anomali, la GFAP sierica era aumentata e che, nei pazienti con lesione assonale rilevata da RM tre mesi dopo la lesione, la GFAP era elevata [5]. In uno studio condotto da Papa e colleghi, la GFAP è risultata rilevabile nel siero meno di 1 ora dopo la lesione cranica e ha permesso di distinguere con certezza pazienti con TBI lieve e pazienti privi di lesioni alla testa [6]. Nello stesso studio, i livelli ematici di GFAP erano più elevati nei pazienti con anomalie intracraniche traumatiche rilevate tramite scansione TC rispetto a quelli privi di lesioni; da questi livelli era possibile anche predire quali pazienti avrebbero richiesto un intervento neurochirurgico [6].

Idrolasi carbossi-terminale dell'ubiquitina L1

L'idrolasi carbossi-terminale dell'ubiquitina L1 (UCH-L1) è una proteina coinvolta nel metabolismo dell'ubiquitina all'interno dei neuroni [7]. Nel siero di pazienti con TBI lieve e moderata sono stati rilevati aumenti dei livelli ematici di UCH-L1 entro un'ora dalla lesione [8]. I livelli misurati entro 4 ore dalla lesione sono stati significativamente più elevati nei pazienti con TBI rilevata dalla scansione TC rispetto a quelli che alla scansione TC mostravano un aspetto intracranico normale. È stato dimostrato che, dai livelli ematici di UCH-L1, è possibile distinguere tra pazienti con TBI lieve e pazienti privi di lesioni alla testa e, analogamente alla GFAP, i livelli di UCH-L1 erano molto più elevati nei pazienti che richiedevano un intervento neurochirurgico [8].

REAGENTI

Contenuto

Ogni cartuccia i-STAT TBI Plasma contiene tutti i reagenti necessari per eseguire il test. La cartuccia contiene un tampone e i conservanti. Di seguito viene fornito un elenco degli ingredienti reattivi:

Ingrediente reattivo	Fonte biologica	Quantità minima
Anticorpo coniugato con fosfatasi alcalina	IgG murine/intestino bovino	0,005 µg
IgG	IgG murine	18,0 µg
IgG	IgG caprine	12 µg
IgG	IgG di coniglio	18,0 µg
IgM	IgM murine	0,60 µg
Sodio amminofenil fosfato	N/A	2,7 mg
Eparina	Intestino di suino	0,45 IU

Avvertenze e precauzioni



- Solo per uso diagnostico *in vitro*.
- **NON RIUTILIZZARE:** le cartucce sono esclusivamente monouso.
- Sebbene il campione sia contenuto all'interno della cartuccia, le cartucce usate devono essere smaltite come rifiuti a rischio biologico in conformità con le linee guida normative locali e nazionali vigenti.



- **Attenzione:** le leggi federali degli Stati Uniti limitano la vendita di questo dispositivo ai soli medici o su prescrizione medica
- i-STAT System esegue automaticamente una serie completa di controlli di qualità dello strumento e delle prestazioni delle cartucce ogni volta che viene testato un campione. Questo sistema di qualità interno elimina i risultati generando un errore durante il controllo qualità (QCF) se l'analizzatore o la cartuccia non soddisfano determinate specifiche interne. Per ridurre al minimo la probabilità di fornire un risultato con errori significativi dal punto di vista medico, le specifiche interne sono molto rigorose. In genere, il sistema elimina una percentuale molto ridotta di risultati in condizioni di funzionamento normale, data la complessità di tali specifiche. Tuttavia, se lo strumento o le cartucce sono stati compromessi, i risultati potrebbero essere costantemente eliminati e uno o le altre devono essere sostituiti per ripristinare le normali condizioni di funzionamento. Se la mancata disponibilità dei risultati in attesa di sostituzione di strumenti o cartucce non è accettabile, Abbott Point of Care Inc. consiglia di mantenere uno strumento Alinity i-STAT di backup e le cartucce con un numero di lotto alternativo.
- Quando si verifica un QCF, sullo strumento i-STAT sono visualizzati un codice numerico e il passaggio successivo da eseguire. Per ulteriori informazioni sui QCF, fare riferimento al Manuale d'uso di i-STAT Alinity System. Il tasso di errore dovuto a QCF può raggiungere il 3,45%, con una media del 2,33%. Il tasso di errore per due cartucce consecutive dovuto a QCF può raggiungere lo 0,51%.

Per ulteriori avvertenze e precauzioni su i-STAT Alinity System, vedere il Manuale d'uso di i-STAT Alinity System consultabile all'indirizzo www.pointofcare.abbott.

Condizioni di conservazione

Nota: per ottenere risultati ottimali, si consiglia di conservare le cartucce a una temperatura compresa tra 2-8 °C (35-46 °F).

- La data di scadenza, espressa come AAAA-MM-GG sulla confezione, indica l'ultimo giorno in cui è possibile utilizzare il prodotto.
- Refrigerazione a 2-8 °C (35-46 °F) fino alla data di scadenza.
- Temperatura ambiente a 18-30 °C (64-86 °F). Prima della data di scadenza, è possibile conservare le cartucce a temperatura ambiente per un massimo di 14 giorni.
- Lasciare equilibrare le cartucce refrigerate a temperatura ambiente per 5 minuti per una singola cartuccia e per 1 ora per un'intera scatola prima dell'uso, come descritto di seguito nella Procedura di test dei pazienti. Prima di essere rimosse dall'imballo, le cartucce devono raggiungere la temperatura ambiente.

STRUMENTI

La cartuccia i-STAT TBI Plasma è destinata all'uso con lo strumento i-STAT Alinity.

Per una descrizione dettagliata delle procedure dello strumento e del sistema, vedere il Manuale d'uso di i-STAT Alinity System consultabile all'indirizzo www.pointofcare.abbott.

RACCOLTA E PREPARAZIONE DEI CAMPIONI PER L'ANALISI

Tipi di campione

Plasma con EDTA preparato da sangue venoso intero

Volume del campione: sono necessari circa 20 µL di plasma per riempire la cartuccia fino al contrassegno di riempimento.

Opzioni di prelievo di sangue

Dosaggio	Provette sottovuoto
GFAP UCH-L1	<ul style="list-style-type: none">• EDTA senza separatore di plasma Riempire la provetta secondo le raccomandazioni del produttore

Preparazione e stabilità dei campioni

1. Centrifugare il campione entro 30 minuti dal prelievo.
2. Centrifugare la provetta con il sangue intero prelevato **per 10 minuti a 2.100 RCF per produrre il plasma.**

Per preparare il plasma, è possibile utilizzare una centrifuga con rotore ad angolo fisso o a braccio oscillante

- La durata e la velocità di centrifugazione raccomandate determinano l'applicazione di almeno 21.000 "g-minuti" (prodotto della forza centrifuga relativa (RCF o "g") e della durata della centrifugazione in minuti).
- Si può ottenere un minimo di 21.000 g-minuti anche utilizzando combinazioni di RCF e durata diverse, per es.:

1.300 RCF per 17 minuti (RCF **minima** raccomandata)

3.000 RCF per 7 minuti (RCF **massima** raccomandata)

1.300 >RCF >3.000 con durata adattata per raggiungere 21.000 g-minuti.

3. Dopo la centrifuga, trasferire immediatamente e con attenzione una piccola quantità di plasma nel pozzetto della cartuccia i-STAT utilizzando un dispositivo di trasferimento (una pipetta di trasferimento) senza anticoagulante. Prestare attenzione a non agitare l'interfaccia del buffy coat tra il plasma e gli strati di eritrociti.
4. Se non si prevede di eseguire il test del plasma subito dopo la centrifuga, rimuovere il terzo superiore del plasma separato. Inserire in una provetta di aliquotazione, chiudere e conservare a temperatura ambiente per un massimo di 2 ore.

PROCEDURA DI TEST DEI PAZIENTI

Ogni cartuccia è sigillata in un imballo (cartuccia confezionata singolarmente) in modo da essere protetta durante la conservazione. Non utilizzare se l'imballo è stato danneggiato o perforato.

- La cartuccia non deve essere rimossa dall'imballo protettivo fino a quando non raggiunge la temperatura ambiente (18-30 °C o 64-86 °F). Per risultati ottimali, la cartuccia e lo strumento devono essere a temperatura ambiente.
- Poiché la condensa che si può formare su una cartuccia fredda può impedire il corretto contatto con lo strumento, prima dell'uso lasciare equilibrare le cartucce refrigerate a temperatura ambiente per 5 minuti per una singola cartuccia e per 1 ora per un'intera scatola.
- Utilizzare la cartuccia subito dopo averla prelevata dall'imballo protettivo; un'esposizione prolungata può causare il mancato superamento del controllo di qualità della cartuccia.
- Non rimettere in frigorifero le cartucce non aperte precedentemente refrigerate.
- Le cartucce possono essere conservate a temperatura ambiente per il periodo di tempo indicato sulla scatola della cartuccia.

Esecuzione dell'analisi del paziente

1. Premere il pulsante di alimentazione per accendere lo strumento.
2. Dalla schermata Home, toccare *Perform Patient Test* (Esegui test paziente). In questo modo si avvia il percorso di test del paziente.



3. Seguire le istruzioni visualizzate sullo schermo andando a "Scan or Enter OPERATOR ID" (Eseguire la scansione o immettere ID OPERATORE).
4. Seguire le istruzioni visualizzate sullo schermo andando a "Scan or Enter PATIENT ID" (Eseguire la scansione o immettere ID PAZIENTE).

5. Continuare a seguire le istruzioni visualizzate sullo schermo per procedere con il test del paziente. È richiesta la scansione “Scan (CARTRIDGE POUCH) Barcode” (Eseguire la scansione del codice a barre (BUSTA DELLA CARTUCCIA)). Le informazioni non possono essere immesse manualmente.
6. Seguire le istruzioni visualizzate sullo schermo andando a “Close and Insert Filled Cartridge” (Chiudi e inserisci cartuccia riempita). I pulsanti di azione nella parte inferiore della schermata consentono di avanzare, tornare indietro o mettere in pausa l’operazione.

Riempimento e sigillatura della cartuccia

7. Posizionare la cartuccia equilibrata a temperatura ambiente su una superficie piana.
8. Con un dispositivo di trasferimento privo di anticoagulante, prelevare dalla provetta con EDTA un campione di piccole dimensioni centrifugato in modo che il plasma si sia separato dalle cellule. Vedere la sezione Preparazione dei campioni riportata sopra.
9. Riempire la cartuccia inserendo la punta del dispositivo di trasferimento nella porta di ingresso del pozzetto del campione della cartuccia.
10. Versare lentamente il campione fino a raggiungere il contrassegno di riempimento indicato sulla cartuccia. La cartuccia è riempita correttamente quando il campione raggiunge il contrassegno “fill to” (“riempire fino a”) e una piccola quantità di campione è presente nel pozzetto del campione. Il flusso del campione deve essere continuo, senza bolle o interruzioni.
11. Piegarla la chiusura a clip della cartuccia sul pozzetto del campione.
12. **Inserire immediatamente** la cartuccia sigillata nella porta della cartuccia finché non scatta in posizione. Una volta inserita la cartuccia, viene visualizzato “Contacting Cartridge” (Contatto con la cartuccia in corso), seguito dalla barra del conto alla rovescia. Vengono inoltre visualizzati i seguenti avvisi: “Cartridge locked in instrument. Do not attempt to remove the Cartridge” (Cartuccia bloccata nello strumento. Non tentare di rimuovere la cartuccia) e “Testing – Instrument Must Remain Level” (Test in corso – lo strumento deve rimanere in piano).
13. Attendere il completamento del test. Una volta completato il test, vengono visualizzati i risultati.
14. Esaminare i risultati.

Tempo di analisi

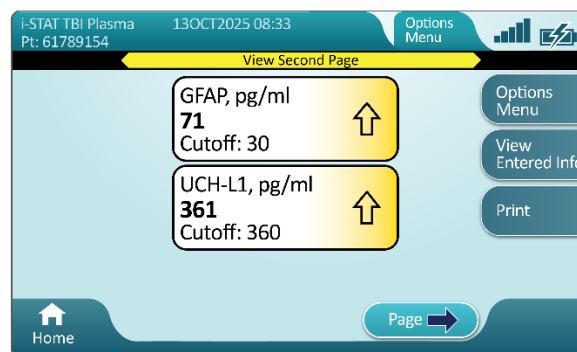
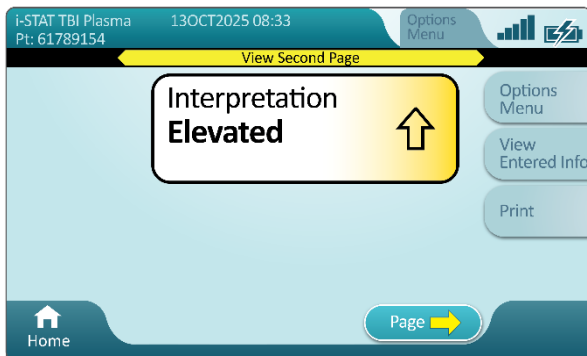
Circa 15 minuti.

Risultati

Il test i-STAT TBI Plasma è un dosaggio semi-quantitativo.

Interpretazione dei risultati

I risultati del test i-STAT TBI Plasma vengono visualizzati su due pagine nello strumento i-STAT Alinity. La prima pagina contiene l’interpretazione del test (Elevated, Not Elevated, Repeat Test) (ossia livelli elevati, livelli non elevati, ripetere test) (**Tabella 1**). La seconda pagina mostra i risultati quantitativi. In caso di interpretazione “Repeat test” (ripetere test), la seconda pagina non è disponibile. Di seguito è riportato un esempio delle pagine relative all’interpretazione e ai risultati.



- Nell'esempio, i riquadri riportanti i risultati sono contrassegnati in giallo. Nella pagina dell'interpretazione, il giallo indica un'interpretazione "Elevated" (livelli elevati). Nella pagina dei risultati, il giallo indica i risultati quantitativi al di sopra del cutoff, per attirare l'attenzione dell'operatore.
- Il pulsante Page (Pagina) lampeggiante nella parte inferiore della schermata compare quando è presente più di una pagina di risultati. Tutte le schede di azione rimangono inattive fino a quando non viene visualizzata la seconda pagina di risultati.
- Quando i risultati sono pronti, verrà emesso un segnale acustico. Toccare **Silence** (Silenziamento) o rimuovere la cartuccia per silenziare l'audio.

La seguente tabella riporta la matrice di interpretazione del test basata sui risultati dei dosaggi di GFAP e UCH-L1 in relazione ai cutoff. I cutoff dei dosaggi sono stati stabiliti a 30 pg/mL per GFAP e 360 pg/mL per UCH-L1.

Tabella 1: Matrice di interpretazione del test

Risultato del dosaggio di GFAP (in relazione al cutoff di 30 pg/mL)	Risultato del dosaggio di UCH-L1 (in relazione al cutoff di 360 pg/mL)	Interpretazione del test
Inferiore	Inferiore	Livelli non elevati
Inferiore	Pari o superiore	Livelli elevati
Pari o superiore	Inferiore	Livelli elevati
Pari o superiore	Pari o superiore	Livelli elevati
Pari o superiore	***†	Livelli elevati
Inferiore	Non indicato	Ripetere test‡
***†	Pari o superiore	Livelli elevati
Non indicato	Inferiore	Ripetere test‡
Non indicato	Non indicato	Ripetere test‡

†Comparsa di asterischi. Al posto del risultato quantitativo, compare il messaggio "***". Lo strumento non è in grado di determinare un risultato quantitativo da un particolare sensore sulla cartuccia perché ha rilevato un segnale del sensore anomalo. Dato che l'altro dosaggio presenta un risultato pari o superiore al valore di cutoff, è possibile refertare l'interpretazione del test. Fare riferimento al Manuale d'uso di i-STAT Alinity System per ulteriori informazioni sugli asterischi.

‡I risultati non sono disponibili per entrambi i dosaggi, oppure non sono disponibili per un dosaggio e l'altro dosaggio presenta un risultato inferiore al cutoff. "Repeat Test" (ripetere test) viene visualizzato come schermata di QCF (Quality Check Failure) con codice di errore 152-01. Ripetere il test con una cartuccia appena riempita. Se viene visualizzato lo stesso errore di QCF, contattare l'amministratore di sistema per ulteriori istruzioni. Per ulteriori informazioni sui QCF, fare riferimento al Manuale d'uso di i-STAT Alinity System.

Un'interpretazione del test di "Not Elevated" (livelli non elevati) è associata all'assenza di lesioni intracraniche traumatiche acute nella scansione TC cranica.

L'interpretazione del test "Elevated" (livelli elevati) indica la necessità di eseguire un'ulteriore valutazione mediante TC cranica.

INTERVALLO REFERTABILE

Dosaggio	Range refertabile inferiore (pg/mL)	Range refertabile superiore (pg/mL)
GFAP	30	10.000*
UCH-L1	200	3200

I risultati possono essere preceduti dai simboli di maggiore (>) o minore (<) se il risultato non rientra nel range refertabile. GFAP con concentrazioni inferiori a 30 pg/mL e UCH-L1 con concentrazioni inferiori a 200 pg/mL possono essere misurate in maniera affidabile da ciascun dosaggio (consultare il paragrafo Limite di quantizzazione nella sezione Caratteristiche prestazionali).

*In rari casi, il risultato quantitativo del dosaggio di GFAP può essere refertato come ">5.574". Quando viene visualizzato questo risultato, il range del dosaggio di GFAP è stato automaticamente troncato a causa del rilevamento di una variabilità della risposta al segnale, che potrebbe produrre una sottostima del valore refertato. In questi casi, è possibile usare un'altra cartuccia per ottenere un risultato quantitativo.

PROCEDURA PER IL TEST SULLA QUALITÀ

Controllo di qualità dei liquidi

Per informazioni su come eseguire il controllo di qualità dei liquidi, fare riferimento alle istruzioni per l'uso dei livelli di controllo i-STAT TBI 1, 2 all'indirizzo www.pointofcare.abbott.

Verifica della calibrazione

Per informazioni su come eseguire il controllo di verifica della calibrazione, fare riferimento alle istruzioni per l'uso della verifica della calibrazione i-STAT TBI 1-3 all'indirizzo www.pointofcare.abbott.

TRACCIABILITÀ METROLOGICA

Il test di i-STAT System per la proteina fibrillare acida della glia (GFAP) o l'idrolasi carbossi-terminale dell'ubiquitina 1 (UCH-L1) misura la concentrazione di quantità di sostanza di GFAP e UCH-L1 nel plasma (unità di misura: pg/mL) per uso diagnostico *in vitro*.

Non sono disponibili materiali di riferimento standard riconosciuti a livello internazionale per la proteina fibrillare acida della glia (GFAP) o l'idrolasi carbossi-terminale dell'ubiquitina L1 (UCH-L1). I valori GFAP e UCH-L1 assegnati ai controlli e ai materiali per la verifica della calibrazione i-STAT sono tracciabili ai calibratori di lavoro di Abbott Point of Care preparati utilizzando GFAP e UCH-L1 ricombinanti (espressi e purificati da *E. coli*). I calibratori di lavoro sono tracciabili a uno standard di riferimento interno preparato da GFAP e UCH-L1 ricombinanti (espressi e purificati da *E. coli*).

I materiali di verifica della calibrazione e i controlli di i-STAT System sono convalidati per l'uso solamente con i-STAT System e i valori assegnati possono non essere commutabili con altri metodi. Ulteriori informazioni relative alla tracciabilità metrologica sono disponibili presso Abbott Point of Care Inc.

VALORI ATTESI

È stato condotto uno studio sull'intervallo di riferimento in una popolazione generale residente negli Stati Uniti. I campioni di plasma prelevati da 225 soggetti autodichiaratisi di età compresa tra 18 e 79 anni che non riferivano anamnesi di malattia neurologica entro 1 anno sono stati testati con la cartuccia i-STAT TBI Plasma con i-STAT Alinity System per determinare i livelli di GFAP e UCH-L1. Sulla base dei risultati dei test, è stato determinato un intervallo di riferimento del 95% di una popolazione apparentemente sana per ciascun biomarcatore, come segue:

Tabella 2: Intervallo di riferimento

Biomarcatore	N	Media (pg/mL)	DS (pg/mL)	Mediana (pg/mL)	Intervallo di riferimento (Dal 2,5° al 97,5° percentile) (pg/mL)
GFAP	225	19	16,2	15	2 - 51
UCH-L1	225	81	42,4	71	21 - 204

Nella sezione 12.2.1 del documento EP28-A3c^[9], il gruppo di lavoro CLSI invita i laboratori a refertare i limiti decisionali o gli intervalli di riferimento. Per la cartuccia i-STAT TBI Plasma, come mostrato in "Interpretazione dei risultati", i limiti di decisione (cutoff del dosaggio) sono indicati sullo schermo.

PRESTAZIONI CLINICHE

Per stabilire le prestazioni cliniche del test su i-STAT TBI Plasma è stato condotto uno studio cardine basato su campioni di plasma raccolti e archiviati (congelati) prospetticamente. L'analisi dei campioni di plasma di archivio è stata condotta in tre centri clinici negli Stati Uniti.

I campioni sono stati originariamente raccolti in uno studio clinico prospettico multicentrico^[3] che ha arruolato uomini e donne di età pari o superiore a 18 anni, i quali si sono presentati in pronto soccorso (PS) con sospetta lesione cerebrale traumatica con punteggi iniziali sulla scala del coma di Glasgow (GCS) pari a 13-15 e sono stati sottoposti a una tomografia computerizzata (TC) eseguita in base allo standard di cura del centro clinico. I soggetti sono stati arruolati in 22 centri clinici in tre Paesi: Stati Uniti, Germania e Ungheria.

Le scansioni TC sono state eseguite in conformità allo standard di cura del centro clinico. Le immagini sono state trasmesse a un centro di elaborazione di imaging neurologico centrale. Le immagini sono state interpretate da almeno due neuroradiologi in cieco rispetto ad altri dati clinici e di laboratorio; le procedure per la valutazione delle immagini sono state definite prima della revisione delle immagini. L'esito clinico si è basato sul consenso sull'interpretazione tra due neuroradiologi con valutazione da parte di un terzo neuroradiologo, se necessario. Gli esiti erano positivi o negativi, come definito rispettivamente dalla presenza o assenza di lesioni intracraniche traumatiche acute. La lesione intracranica acuta era definita come qualsiasi risultato indotto o correlato a trauma visualizzato durante la TC cranica.

Il sangue intero è stato prelevato da ciascun soggetto mediante venipuntura, raccolto in provette per il prelievo ematico con K2EDTA e centrifugato per ottenere il plasma. I campioni sono stati prelevati entro 12 ore dalla lesione alla testa. I campioni di plasma sono stati divisi in aliquote e congelati in provette criogeniche prima di essere consegnati ai centri di test.

Dei 1.994 soggetti con punteggi GCS da 13 a 15 arruolati nello studio originale, i campioni provenienti da 93 soggetti non sono stati inclusi nell'analisi delle prestazioni a causa dell'interruzione della partecipazione da parte del soggetto, della mancanza del consenso all'archiviazione dei campioni per test futuri, di risultati della scansione TC inconcludenti o illeggibili e/o del tempo intercorrente tra lesione e prelievo di sangue non noto. L'analisi è stata eseguita con campioni provenienti da 1.901 soggetti.

Le caratteristiche demografiche dei soggetti rappresentati nell'analisi delle prestazioni sono riassunte nella **Tabella 3** di seguito.

Tabella 3: Caratteristiche demografiche

Caratteristica	Risultato della scansione TC cranica		Totale
	Positivo	Negativo	
N	120	1781	1901
Età¹ (anni)			
Media	58,8	48,5	49,1
Mediana	58,5	48,0	49,0
Deviazione standard	18,29	21,01	20,99
Range	(20, 95)	(18, 98)	(18, 98)
Sesso, N (%)			
Maschile	70 (58,3%)	1005 (56,4%)	1075 (56,6%)
Femminile	50 (41,7%)	776 (43,6%)	826 (43,5%)
Razza², N (%)			
Bianco	98 (81,7%)	1245 (69,9%)	1343 (70,6%)
Nero o afroamericano	16 (13,3%)	483 (27,1%)	499 (26,2%)
Asiatico	5 (4,2%)	24 (1,3%)	29 (1,5%)
Nativo hawaiano/Isole del Pacifico	1 (0,8%)	2 (0,1%)	3 (0,2%)
Indiano americano o nativo dell'Alaska	1 (0,8%)	9 (0,5%)	10 (0,5%)
Sconosciuto	1 (0,8%)	27 (1,5%)	28 (1,5%)
Etnia, N (%)			
Ispanico o latino	1 (0,8%)	89 (5,0%)	90 (4,7%)
Non ispanico o latino	118 (98,3%)	1691 (94,9%)	1809 (95,2%)
Nessuna segnalazione	1 (0,8%)	1 (0,1%)	2 (0,1%)

¹ L'età è stata calcolata in relazione alla data del consenso informato.

² I soggetti potevano indicare più di una razza.

Sono state tabulate le caratteristiche delle lesioni alla testa dei soggetti rappresentati dai 1.901 campioni inclusi nell'analisi delle prestazioni. Le informazioni relative al tempo intercorrente tra lesione alla testa ed esame, lesione alla testa e scansione TC, lesione alla testa e prelievo ematico, oltre a GCS, valutazione neurologica ed evidenze fisiche di trauma, classificate in base ai risultati della scansione TC cranica, sono mostrate nella **Tabella 4**.

Tabella 4: Caratteristiche della lesione alla testa

Caratteristica	Risultato della scansione		Totale
	Positivo	Negativo	
N	120	1781	1901
Tempo da lesione alla testa a esame (ore)¹			
Media	1,9	1,6	1,6
Mediana	1,2	1,0	1,1
Deviazione standard	1,73	1,71	1,71
Range	(0,3; 7,8)	(0,1; 10,7)	(0,1; 10,7)
Tempo da lesione alla testa a scansione TC (ore)¹			
Media	2,8	2,7	2,7
Mediana	2,1	2,2	2,1
Deviazione standard	1,95	1,93	1,93
Range	(0,5; 8,9)	(0,2; 13,3)	(0,2; 13,3)
Tempo da lesione alla testa a prelievo ematico (ore)¹			
Media	3,8	3,5	3,5
Mediana	3,3	3,1	3,2
Deviazione standard	1,91	1,88	1,89
Range	(0,3; 9,3)	(0,3; 11,9)	(0,3; 11,9)
Punteggio sulla scala del coma di Glasgow - 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%)
Valutazione neurologica - N (%) di soggetti che presentano:			
Perdita di coscienza (LOC)	82 (68,3%)	721 (40,5%)	803 (42,2%)
Alterazione di coscienza (AOC)	92 (76,7%)	978 (54,9%)	1070 (56,3%)
Confusione	44 (36,7%)	313 (17,6%)	357 (18,3%)
Vomito	14 (11,7%)	128 (7,2%)	142 (7,5%)
Amnesia post-traumatica (PTA)	81 (67,5%)	546 (30,7%)	627 (33,0%)
Convulsioni post-traumatiche	2 (1,7%)	11 (0,6%)	13 (0,7%)
Soggetti con intossicazione da alcool o farmaci al momento della presentazione presso la struttura	33 (27,5%)	369 (20,7)	402 (21,1%)
Meccanismo di lesione pericoloso ²	27 (22,5%)	369 (20,7%)	396 (20,8%)
Prova fisica²			
Trauma visibile sopra la clavicola	101 (84,2%)	1102 (61,9%)	1203 (63,3%)
Sospetta frattura aperta o depresso del cranio	14 (11,7%)	46 (2,6%)	60 (3,2%)
Segni di frattura della base cranica	10 (8,3%)	26 (1,5%)	36 (1,9%)

¹ In base al tempo in cui il soggetto è stato inizialmente esaminato presso la struttura medica

² Il meccanismo pericoloso causante la lesione era: pedone investito da un veicolo a motore, occupante di un veicolo a motore espulso dallo stesso o una caduta da un'altitudine di almeno 1 metro o 5 piani di scale

³ Prima della scansione CT cranica

Le stime delle prestazioni cliniche del test i-STAT TBI Plasma sono riportate nella **Tabella 5**. Dei 1.901 campioni, 120 erano associati a risultati positivi della scansione TC. Di questi 120 campioni, 115 avevano un'interpretazione "Elevated" (livelli elevati) del test i-STAT TBI Plasma (115/120, sensibilità clinica = 95,8%). Per cinque campioni associati a risultati positivi della scansione TC, l'interpretazione del test i-STAT TBI Plasma era "Not elevated" (livelli non elevati). Il tasso di risultati falsi negativi (FN) era del 4,2% (5/120). In cinque soggetti nello studio sono state identificate lesioni che richiedevano un intervento chirurgico; nessuno di questi cinque soggetti aveva un risultato FN, a dimostrazione che il test i-STAT TBI Plasma ha classificato correttamente tutti questi cinque soggetti con risultati positivi della scansione CT producendo un'interpretazione del test "Elevated" (livelli elevati). Dei 1.781 campioni associati a risultati negativi della scansione CT, per 720 l'interpretazione del test i-STAT TBI Plasma era "Not elevated" (livelli non elevati) (720/1781, specificità clinica = 40,4%). Il tasso di risultati falsi positivi (FP) era del 59,6% (1061/1781).

Nel complesso, con il test i-STAT TBI Plasma hanno ottenuto l'interpretazione "Not elevated" (livelli non elevati) 725 campioni. Di questi, 720 campioni erano associati a risultati della scansione TC negativi. Il valore predittivo negativo (NPV) del dosaggio era del 99,3% (720/725).

Tabella 5: Prestazioni cliniche

Interpretazione del test i-STAT TBI Plasma	Risultato della scansione TC giudicato		Totale
	Positivo	Negativo	
Livelli elevati	115	1061	1176
Livelli non elevati	5	720	725
Totale	120	1781	1901

Parametri delle prestazioni cliniche	N = 1.901	Intervallo di confidenza al 95%
Sensibilità clinica	95,8%	90,6%, 98,2%
Specificità clinica	40,4%	38,2%, 42,7%
Valore predittivo negativo (NPV)	99,3%	98,5%, 99,7%
Valore predittivo positivo (PPV)	9,8%	9,2%, 10,2%
Rapporto di verosimiglianza negativo (LRN)	0,10	0,04, 0,23
Rapporto di verosimiglianza positivo (LRP)	1,61	1,51, 1,69

Per integrare i risultati dello studio cardine (N = 1.901) sopra descritto, è stato condotto uno studio utilizzando campioni plasmatici prelevati in data recente da uomini e donne che hanno dato il proprio consenso, di età pari o superiore a 18 anni, che si sono presentati al pronto soccorso (PS) di centri traumatologici di livello 1 con sospetta lesione cerebrale traumatica, con punteggi iniziali sulla scala del coma di Glasgow (GCS) di 13-15 e che hanno ricevuto una tomografia computerizzata (TC) cranica in base allo standard di cura del centro clinico. Sono stati arruolati 88 soggetti totali in 4 centri clinici partecipanti allo studio Transforming Research and Clinical Knowledge in Traumatic Brain Injury (TRACK-TBI) negli Stati Uniti.

Come per lo studio cardine, le scansioni TC sono state eseguite in conformità allo standard di cura del centro clinico. Le immagini sono state interpretate da almeno due neuroradiologi in cieco rispetto ad altri dati clinici e di laboratorio; le procedure per la valutazione delle immagini sono state definite prima della revisione delle immagini. L'esito clinico si è basato sul consenso sull'interpretazione tra due neuroradiologi con valutazione da parte di un terzo neuroradiologo, se necessario. Gli esiti erano positivi o negativi, come definito rispettivamente dalla presenza o assenza di lesioni intracraniche traumatiche acute. La lesione intracranica acuta era definita come qualsiasi risultato indotto o correlato a trauma visualizzato durante la TC cranica.

Il sangue intero è stato prelevato da ciascun soggetto mediante venipuntura, raccolto in provette per il prelievo ematico con K3EDTA e centrifugato per ottenere il plasma. I campioni sono stati prelevati entro 12 ore dalla lesione alla testa. Le caratteristiche demografiche dei soggetti rappresentati nell'analisi delle prestazioni sono riassunte nella **Tabella 6** di seguito.

Tabella 6: Caratteristiche demografiche - Studio supplementare su campioni freschi

Caratteristica	Risultato della scansione TC cranica		Totale
	Positivo	Negativo	
N	29	59	88
Età (anni)			
Media	49,2	39,3	42,5
Mediana	47	36	41
Deviazione standard	16,92	15,43	16,52
Range	(24, 85)	(18, 76)	(18, 85)
Sesso			
Maschile	23	40	63
Femminile	6	19	25

Le caratteristiche della lesione alla testa dei soggetti nello studio supplementare sui campioni di plasma fresco, comprese le informazioni relative al tempo intercorrente tra lesione alla testa ed esame, lesione alla testa e scansione TC, lesione alla testa e prelievo ematico, oltre a GCS, valutazione neurologica ed evidenze fisiche di trauma, categorizzate in base ai risultati della scansione TC cranica, sono mostrate nella **Tabella 7**.

Tabella 7: Caratteristiche della lesione alla testa – Studio supplementare su campioni freschi

Caratteristica	Risultato della scansione TC cranica		Totale
	Positivo	Negativo	
N	29	59	88
Tempo da lesione alla testa a scansione TC (ore)			
Media	2,5	2,2	2,3
Mediana	2,0	1,9	1,9
Deviazione standard	1,76	1,39	1,51
Range	(0,7; 8,7)	(0,7; 7,5)	(0,7; 8,7)
Tempo da lesione alla testa a prelievo ematico (ore)			
Media	6,6	4,4	5,1
Mediana	6,0	3,9	4,3
Deviazione standard	2,93	1,96	2,54
Range	(2,3; 11,8)	(2,0; 9,9)	(2,0; 11,8)
Punteggio sulla scala del coma di Glasgow – 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%)
Valutazione neurologica - N (%) di soggetti che presentano:			
Perdita di coscienza (LOC)	23 (79,3%)	37 (62,7%)	60 (68,2%)
Confusione	19 (65,5%)	40 (67,8%)	59 (67,0%)
Vomito ²	-	-	-
Amnesia post-traumatica (PTA)	22 (75,9%)	38 (64,4%)	60 (68,2%)

Caratteristica	Risultato della scansione TC cranica		Totale
	Positivo	Negativo	
Convulsioni post-traumatiche	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Soggetti con intossicazione da sostanze stupefacenti al momento della presentazione al centro	3 (10,3%)	2 (3,4%)	5 (5,7%)
Soggetti con intossicazione alcolica al momento della presentazione al centro	6 (20,7%)	4 (6,8%)	10 (11,4%)
Evidenze fisiche - N (%)			
Segni di frattura del cranio	9 (31,0%)	1 (1,7%)	10 (11,4%)
Meccanismo della lesione - N (%)			
Accelerazione/decelerazione	24 (82,8%)	41 (69,5%)	65 (73,9%)
Colpo alla testa	4 (13,8%)	8 (13,6%)	12 (13,6%)
Scontro della testa contro un oggetto	24 (82,8%)	42 (71,2%)	66 (75,0%)
Caduta	19 (65,5%)	21 (35,6%)	40 (45,5%)

¹ Percentuale basata sul totale dei soggetti

² Informazioni non raccolte

Le stime delle prestazioni cliniche del test i-STAT TBI Plasma ricavate dallo studio supplementare su campioni di plasma fresco sono riportate nella **Tabella 8**. Degli 88 soggetti esaminati, a 29 sono stati associati risultati positivi della scansione TC cranica. Di questi 29 soggetti, 29 avevano un'interpretazione "Elevated" (livelli elevati) del test i-STAT TBI Plasma (29/29, sensibilità clinica = 100,0%). Il tasso di falsi negativi (FN) era dello 0% (0/29). Dei 59 soggetti associati ai risultati negativi della scansione TC, 14 hanno avuto un'interpretazione "Not elevated" (livelli non elevati) del test i-STAT TBI Plasma (14/59, specificità clinica = 23,7%). Il tasso di risultati falsi positivi (FP) era del 76,3% (45/59).

Nel complesso, con il test i-STAT TBI Plasma hanno ottenuto l'interpretazione "Not elevated" (livelli non elevati) 14 campioni. Tutti e 14 i campioni erano associati a risultati negativi della scansione TC cranica. Il valore predittivo negativo (NPV) del dosaggio era del 100% (14/14).

Tabella 8: Prestazioni cliniche – Studio supplementare su campioni freschi

Interpretazione del test i-STAT TBI Plasma	Risultato della scansione TC giudicato		Totale
	Positivo	Negativo	
Livelli elevati	29	45	74
Livelli non elevati	0	14	14
Totale	29	59	88

Parametri delle prestazioni cliniche	N = 88	Intervallo di confidenza al 95%
Sensibilità clinica	100,0%	88,3%, 100,0%
Specificità clinica	23,7%	14,7%, 36,0%
Valore predittivo negativo (NPV)*	100,0%	80,2%, 100,0%
Valore predittivo positivo (PPV)*	39,2%	35,9%, 43,4%
Rapporto di verosimiglianza negativo (LRN)	0,00	0,00, 0,50
Rapporto di verosimiglianza positivo (LRP)	1,31	1,14, 1,56

*NPV e PPV stimati a una prevalenza del 33,0% di risultati della scansione TC positivi per i soggetti con sospetto di TBI lieve. NPV e PPV aggiustati a una prevalenza del 6% (per essere paragonabili allo studio cardine) rispettivamente pari a 100,0% (IC al 95%: 96,9%, 100,0%) e 7,7% (IC al 95%: 6,8%, 9,1%).

CARATTERISTICHE DELLE PRESTAZIONI

Le prestazioni tipiche dei dosaggi di GFAP e UCH-L1 all'interno della cartuccia i-STAT TBI Plasma utilizzata con i-STAT Alinity System sono riepilogate di seguito.

Precisione

Per valutare la precisione del dosaggio sono stati utilizzati campioni di plasma che rappresentano nove (9) livelli di GFAP e sette (7) livelli di UCH-L1 distribuiti su tutto il range refertabile, oltre a controlli i-STAT TBI (L1 e L2). È stato condotto uno studio monocentrico sulla base delle linee guida CLSI EP05-A3 [10]. Ciascun campione è stato testato per almeno 20 giorni con due (2) analisi al giorno e due (2) risultati per ciclo, per un totale di 80 misurazioni per campione per lotto di cartucce. Le analisi sono state condotte a intervalli di almeno 2 ore. **Tabella 9** e **Tabella 11** stimano i componenti di variabilità rispettivamente nei dosaggi di GFAP e UCH-L1. Le prestazioni di precisione osservate con i controlli i-STAT TBI in 3 lotti di cartucce sono tabulate nella **Tabella 11**.

Tabella 9: Stima della precisione del dosaggio di GFAP

Campione	N	Media (pg/mL)	Ripetibilità		Tra cicli		Tra giorni		Tra lotti		All'interno del laboratorio	
			DS (pg/mL)	CV (%)	DS (pg/mL)	CV (%)	DS (pg/mL)	CV (%)	DS (pg/mL)	CV (%)	DS (pg/mL)	CV (%)
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%

* È stato ottenuto un ulteriore risultato di GFAP a causa della riesecuzione della cartuccia, dovuta alla comparsa di asterischi nei risultati di UCH-L1

† un (1) valore anomalo rimosso dall'analisi

‡ due (2) valori anomali rimossi dall'analisi

§ tre (3) valori anomali rimossi dall'analisi

Tabella 10: Stima della precisione del dosaggio di UCH-L1

Campione	N	Media (pg/mL)	Ripetibilità		Tra cicli		Tra giorni		Tra lotti		All'interno del laboratorio	
			DS (pg/mL)	CV (%)	DS (pg/mL)	CV (%)	DS (pg/mL)	CV (%)	DS (pg/mL)	CV (%)	DS (pg/mL)	CV (%)
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%

*un (1) risultato non disponibile a causa della comparsa di asterischi

†un (1) valore anomalo rimosso dall'analisi

‡due (2) valori anomali rimossi dall'analisi

Tabella 11: Stima della precisione dei dosaggi di GFAP e UCH-L1 con controlli i-STAT TBI

Campione	N	Media (pg/mL)	Ripetibilità		Tra cicli		Tra giorni		Tra lotti**		All'interno del laboratorio	
			DS (pg/mL)	CV (%)	DS (pg/mL)	CV (%)	DS (pg/mL)	CV (%)	DS (pg/mL)	CV (%)	DS (pg/mL)	CV (%)
Dosaggio GFAP												
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%
Dosaggio UCH-L1												
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%

* È stato ottenuto un ulteriore risultato di GFAP a causa della riesecuzione della cartuccia, dovuta alla comparsa di asterischi nei risultati di UCH-L1

†un (1) valore anomalo rimosso dall'analisi

‡due (2) valori anomali rimossi dall'analisi

§tre (3) valori anomali rimossi dall'analisi

**Si riferisce alle stime di precisione calcolate tra diversi lotti di cartucce. Per questo studio è stato utilizzato un singolo lotto di controlli i-STAT TBI.

Linearità

La linearità dei dosaggi di GFAP e UCH-L1 è stata stabilita utilizzando campioni di plasma con livelli di antigene variabili dal di sotto del limite inferiore del range refertabile al di sopra del range refertabile superiore sia per GFAP che per UCH-L1. Gli studi sono stati basati sulle linee guida CLSI EP06-A[11]. La linearità sia per GFAP che per UCH-L1 è stata dimostrata nel range refertabile per ciascun dosaggio nella cartuccia i-STAT TBI Plasma utilizzando lo strumento i-STAT Alinity. L'equazione di regressione per il range lineare del dosaggio di GFAP è $y = 1,02x - 6,7$. L'equazione di regressione per il range lineare del dosaggio di UCH-L1 è $y = 1,04x - 17,7$.

Tabella 12: Linearità nel range refertabile

Dosaggio	Pendenza	Intercetta	r ²
GFAP	1,02	-6,7	0,9985
UCH-L1	1,04	-17,7	0,9869

Limite di quantizzazione

Il limite di quantizzazione (LoQ) è definito come la quantità minima di un misurando in un campione che può essere misurato con imprecisione % CV ≤20%. È stato eseguito uno studio per determinare il livello di LoQ sulla base delle linee guida CLSI EP17-A2 [12]. I test sono stati condotti nel corso di cinque (5) giorni utilizzando quattro (4) lotti di cartucce e plasma di donatori normali contenenti sei (6) livelli bassi di GFAP e UCH-L1. Il LoQ stimato per il test i-STAT TBI Plasma di questo studio è stato di 23 pg/mL per il dosaggio di GFAP e di 70 pg/mL per il dosaggio di UCH-L1.

Effetto gancio a dose elevata

I dosaggi di GFAP e UCH-L1 nella cartuccia i-STAT TBI Plasma su i-STAT Alinity System sono stati valutati per verificare la presenza dell'effetto gancio a dose elevata. Il test è stato condotto utilizzando campioni di plasma addizionati con un livello elevato di antigene per ciascun dosaggio (>100.000 pg/mL). Ciascun campione è stato testato per verificare che il segnale misurato fosse superiore a quello di un target nominale di GFAP di 10.000 pg/mL e un target nominale di UCH-L1 di 4.000 pg/mL. Non è stato osservato alcun effetto gancio per i dosaggi di GFAP e UCH-L1, poiché le risposte del segnale dei campioni a dose elevata erano significativamente maggiori di 10.000 pg/mL per il dosaggio di GFAP e di 4.000 pg/mL per il dosaggio di UCH-L1.

Prestazioni operative a temperature elevate

Le prestazioni dei dosaggi di GFAP e UCH-L1 a temperature operative elevate sono state confrontate con le prestazioni a temperatura ambiente. I campioni di plasma addizionati con antigeni di GFAP e UCH-L1 a concentrazioni circa pari ai rispettivi cutoff del dosaggio sono stati testati su cartucce i-STAT TBI Plasma. 116 cartucce sono state utilizzate in una camera termica a 30,8 °C/87,4 °F e 118 cartucce sono state utilizzate in laboratorio a 24,4 °C/75,9 °F. Il bias e la deviazione percentuale sono riportati nella **Tabella 13** di seguito.

Tabella 13: Prestazioni operative a temperature elevate

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

LIMITAZIONI DELLA PROCEDURA

- Il test i-STAT TBI Plasma non è destinato all'uso come dispositivo autonomo, ma deve essere impiegato in aggiunta ad altre informazioni cliniche per aiutare a determinare la necessità di imaging neurologico standard nei pazienti.
- Un risultato "Not Elevated" (livelli non elevati) è generalmente associato all'assenza di lesioni intracraniche acute. Per la diagnosi di lesioni intracraniche acute è necessario utilizzare un metodo di imaging neurologico appropriato.
- Questo dispositivo è destinato all'uso da parte di personale sanitario specializzato all'interno di laboratori clinici. Il test i-STAT TBI Plasma non è destinato all'uso in point-of-care.
- La frequenza dei risultati soppressi è influenzata dalla pressione atmosferica. I tassi di

soppressione dei risultati possono essere maggiori ad altitudini più elevate (diminuzione della pressione barometrica) e diventare costanti se i test vengono eseguiti a più di 2.286 metri (7.500 piedi) sopra il livello del mare. Nei casi in cui la mancata disponibilità dei risultati sia inaccettabile, Abbott Point of Care consiglia di disporre di un metodo alternativo per la valutazione dei pazienti con potenziale lesione cerebrale traumatica.

- I campioni prelevati da pazienti esposti ad animali o sottoposti a procedure terapeutiche o diagnostiche che impiegano immunoglobuline o reagenti derivati dalle immunoglobuline possono contenere anticorpi, ad esempio HAMA o altri anticorpi eterofili, che possono interferire con gli immunodosaggi e produrre risultati errati^[13-19]. Sono stati segnalati casi di produzione di anticorpi potenzialmente interferenti in risposta alle infezioni batteriche^[15]. Sebbene questo prodotto contenga reagenti che riducono al minimo gli effetti di tali sostanze interferenti e algoritmi di CQ concepiti per rilevarne gli effetti, la possibilità che le interferenze abbiano causato risultati errati deve essere presa attentamente in considerazione nei casi in cui le informazioni cliniche non siano coerenti.
- Lo strumento deve rimanere su una superficie piana con il display rivolto verso l'alto durante il test. Il movimento dello strumento durante il test può aumentare la frequenza dei risultati soppressi o degli errori durante il controllo qualità. Una superficie piana include l'utilizzo dello strumento nella stazione base.
- I risultati del test devono essere valutati congiuntamente ai sintomi del paziente, all'esame clinico e ad altri risultati. Se i risultati non sono coerenti con la valutazione clinica, il campione del paziente deve essere sottoposto nuovamente a test utilizzando un'altra cartuccia.

Fattori che influiscono sui risultati

Fattore	Dosaggio	Effetto
Emolisi	GFAP UCH-L1	Campioni fortemente emolizzati possono causare una diminuzione dell'attività della fosfatasi alcalina, un aumento del segnale di fondo del dosaggio e/o errori durante il controllo qualità. Nei campioni emolizzati sono stati osservati aumenti della concentrazione di UCH-L1.
Manipolazione dei campioni	GFAP UCH-L1	Prima della lavorazione dei campioni di sangue per ottenere il plasma, evitarne la miscelazione su vortex e la rotazione meccanica. È stato osservato che questo tipo di agitazione determina riduzioni della concentrazione di GFAP e aumenti della concentrazione di UCH-L1. Dopo la lavorazione, il plasma del campione deve essere rimosso con attenzione dai globuli rossi separati, prelevandone il terzo superiore. Prestare attenzione a non agitare l'interfaccia del buffy coat tra il plasma e gli strati di eritrociti. Nei campioni prelevati dallo strato di buffy coat sono stati osservati risultati di UCH-L1 aumentati.
Altitudine	GFAP UCH-L1	Il test i-STAT TBI Plasma non è stato valutato ad altitudini >7.500 piedi. Non è stato rilevato alcun impatto sulle prestazioni fino a 7.500 piedi di altitudine.

Test delle interferenze

Gli studi sulle interferenze si sono basati sulla 3^a edizione delle linee guida CLSI EP07 ^[20]. Le sostanze elencate sono state valutate nel plasma per ciascun dosaggio. Per le sostanze identificate come interferenti è descritta l'interferenza.

Tabella 14: Test delle sostanze interferenti

Sostanza	Concentrazione di test		Dosaggio	Interferenza (Si/No)	Commento
	µmol/L	mg/dL			
Albumina	150 g/L	15 g/dL	GFAP	No	
			UCH-L1	No	
Bilirubina	684	40	GFAP	No	
			UCH-L1	No	
Bilirubina (coniugata)	475	40	GFAP	No	
			UCH-L1	No	
Emoglobina	10 g/L	1000	GFAP	No	
			UCH-L1	No	
Anticorpo umano antimurino (HAMA) ^a	>160x ^b	N/A	GFAP	No	
			UCH-L1	Si	Massima concentrazione testata in cui non si osservano interferenze: 40x I test eseguiti al di sopra di questo livello hanno mostrato risultati ridotti ^c
Intralipid (Intralipid 20%)	N/A	4747	GFAP	No	
			UCH-L1	No	
Fattore reumatoide (RF) ^a	1.000 IU/mL	N/A	GFAP	No	
			UCH-L1	Si	Massima concentrazione testata in cui non si osservano interferenze: 500 IU/mL I test eseguiti al di sopra di questo livello hanno mostrato risultati ridotti ^c
Trigliceridi ^a	33,88 mmol/L	3000	GFAP	No	
			UCH-L1	No	
Paracetamolo ^a	1,324 mmol/L	15,6	GFAP	No	
			UCH-L1	No	
Ascorbato di sodio	298	5,25	GFAP	No	
			UCH-L1	No	
Caffeina	556	10,8	GFAP	No	
			UCH-L1	No	
Clopidogrel ^a	21,4	9 µg/mL	GFAP	No	
			UCH-L1	No	
Dopamina	4,06	0,114	GFAP	No	
			UCH-L1	No	
Etanolo	130 mmol/L	600	GFAP	No	
			UCH-L1	Si	Massima concentrazione testata in cui non si osservano interferenze: 65 mmol/L ^d . I test eseguiti al di sopra di questo livello hanno mostrato risultati ridotti
Eritromicina	188	0,720	GFAP	No	
			UCH-L1	No	
Nicotina	5,97	0,00240	GFAP	No	
			UCH-L1	No	
Metoprololo tartrato ^a	18,7	128,06	GFAP	No	
			UCH-L1	No	
Acido acetilsalicilico ^a	3,62 mmol/L	6521,79	GFAP	No	
			UCH-L1	No	
Cloramfenicolo	241	7,80	GFAP	No	
			UCH-L1	No	
Diclofenac	81	2,40	GFAP	No	

Sostanza	Concentrazione di test		Dosaggio	Interferenza (Si/No)	Commento
	µmol/L	mg/dL			
Ibuprofene ^a	2,425 mmol/L	50,0	UCH-L1	No	
			GFAP	No	
Fenitoina	238	6	UCH-L1	No	
			GFAP	No	
Anfetamina	2,44	0,033	UCH-L1	No	
			GFAP	No	
Benzoilecgonina ^a	8,64	2,5 µg/mL	UCH-L1	No	
			GFAP	No	
Nicardipina cloridrato	0,97	0,0465	UCH-L1	No	
			GFAP	No	
EDDP† perclorato ^a	0,3308	125 ng/mL	UCH-L1	No	
			GFAP	No	
Metadone	10,3	0,318	UCH-L1	No	
			GFAP	No	
Metaqualone ^a	32,36	8,1 µg/mL	UCH-L1	No	
			GFAP	No	
D-metanfetamina ^a	1,865	278,4 ng/mL	UCH-L1	No	
			GFAP	No	
Morfina	27,3	0,78	UCH-L1	No	
			GFAP	No	
Oxazepam	15,1	0,432	UCH-L1	No	
			GFAP	No	
Fenciclidina ^a	0,0357	8,7 ng/mL	UCH-L1	No	
			GFAP	No	
Secobarbitale	66,8	159,17	UCH-L1	No	
			GFAP	No	
Cocaina ^a	11,406	3,46 µg/mL	UCH-L1	No	
			GFAP	No	
Propossifene ^a	9,46	32,11	UCH-L1	No	
			GFAP	No	
Warfarin	243	7,5	UCH-L1	No	
			GFAP	No	
Diazepam	105	0,330	UCH-L1	No	
			GFAP	No	

†2-etilidene-1,5-dimetil-3,3-difenilpirrolidina

^a La concentrazione di test utilizzata per questa sostanza non è tratta dalla 1^a edizione delle linee guida CLSI EP37^[21]

^b Il fattore "x" elencato indica il numero di volte per cui l'attività è moltiplicata rispetto a un campione negativo noto per la sua capacità di reticolare gli anticorpi in un dosaggio su sistema murino.

^c Uno dei cinque campioni arricchiti per la presenza di HAMA e due dei cinque campioni arricchiti per la presenza di RF hanno mostrato un effetto di interferenza. Vedere la nota riguardante HAMA o altri anticorpi eterofili nella precedente sezione Limitazioni della procedura.

^d Nota: il livello di etanolo è ben al di sopra del livello terapeutico più alto del CLSI, pari a 43,4 mmol/L (200 mg/dL)

Si tratta di dati rappresentativi e i risultati possono variare da studio a studio a causa degli effetti matrice. Viscosità, tensione superficiale, torbidità, forza ionica e pH sono cause comuni di effetti matrice. È possibile che vengano riscontrate sostanze interferenti diverse da quelle sottoposte a test. Il grado di interferenza a concentrazioni diverse da quelle elencate non è stato testato.

Specificità analitica

La cartuccia i-STAT TBI Plasma è specificamente destinata alla misurazione di proteina fibrillare acida della glia (GFAP) e idrolasi carbossi-terminale dell'ubiquitina 1 (UCH-L1). Le seguenti proteine elencate nella **Tabella 15** con omologia significativa a GFAP o UCH-L1 sono state testate ai massimi livelli fisiologici noti e nessuna di esse ha mostrato un impatto significativo sui livelli misurati di GFAP o UCH-L1.

Tabella 15: test di reattività crociata

Sostanza	Concentrazione di test pg/mL	Dosaggio	Reattività crociata (Sì/No)
Cheratina di tipo II	10.000	GFAP	No
Internexina	77.000	GFAP	No
Neurofilamento medio	8600	GFAP	No
Neurofilamento pesante	77.000	GFAP	No
Neurofilamento leggero	68	GFAP	No
Periferina	5000	GFAP	No
Desmina	127.000	GFAP	No
Vimentina	354.000	GFAP	No
Idrolasi carbossi-terminale dell'ubiquitina L3 (UCH-L3)	354.000	UCH-L1	No

LEGENDA DEI SIMBOLI

Simbolo	Definizione/Usò
14 	Conservazione per 14 giorni a temperatura ambiente a 18-30 °C.
	Utilizzare entro o data di scadenza. La data di scadenza, espressa come AAAA-MM-GG, indica l'ultimo giorno in cui è possibile utilizzare il prodotto.
LOT	Numero di lotto o codice lotto del produttore. Il numero di lotto o codice di lotto appare accanto a questo simbolo.
	Sufficiente per <n> test.
EC REP	Rappresentante autorizzato nell'Unione Europea.
	Limiti di temperatura. I limiti superiore e inferiore per la conservazione sono indicati accanto alle linee orizzontali superiore e inferiore.
REF	Numero di catalogo, numero di elenco o riferimento.
	Non riutilizzare.
	Produttore.
	Consultare le istruzioni per l'uso o il Manuale di sistema per le istruzioni.
IVD	Dispositivo medico-diagnostico <i>in vitro</i> .
CE	Conformità ai requisiti applicabili della direttiva europea sui dispositivi diagnostici <i>in vitro</i> (98/79/CE).
Rx ONLY	Solo per uso dietro prescrizione medica.
	Solo per l'uso con i-STAT Alinity System.

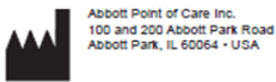
Informazioni aggiuntive: per ottenere ulteriori informazioni sul prodotto e supporto tecnico, fare riferimento al sito web aziendale Abbott all'indirizzo www.pointofcare.abbott.

BIBLIOGRAFIA

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, Bormer 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.