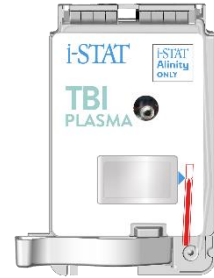


i-STAT TBI-plasmacartridge



NAAM

i-STAT TBI-plasmacartridge

REF 04X64-25

BEOOGD GEBRUIK

De i-STAT TBI-plasmatest is een reeks *in vitro* diagnostische immunoassays voor de kwantitatieve meting van GFAP (Glial Fibrillary Acidic Protein) en UCH-L1 (Ubiquitin Carboxyl-Terminal Hydrolase L1) in plasma en een semikwantitatieve interpretatie van testresultaten die van deze metingen zijn afgeleid, met behulp van het i-STAT Alinity-instrument. De interpretatie van de testresultaten wordt, in combinatie met andere klinische informatie, gebruikt als hulpmiddel bij de evaluatie van patiënten van 18 jaar of ouder, met vermoedelijk licht traumatisch hersenletsel (Glasgow-comaschaal score 13-15) binnen 12 uur na het letsel, om te helpen bepalen of er een CT-scan (computertomografie) van het hoofd nodig is. Een 'Niet verhoogd'-testinterpretatie wordt geassocieerd met de afwezigheid van acute traumatische intracraniale laesies die worden gevisualiseerd op een CT-scan van het hoofd.

De test moet worden gebruikt met plasma dat is bereid uit met EDTA ontsolde monsters in klinische laboratoria door een zorgprofessional. De i-STAT TBI-plasmatest is niet bedoeld voor gebruik in zorgomgevingen.

SAMENVATTING EN UITLEG / KLINISCH BELANG

Testprincipe

De i-STAT TBI-plasmacartridge is een multiplex-immunoassay die assays bevat voor zowel UCH-L1 (Ubiquitin Carboxyl-Terminal Hydrolase L1) als GFAP (Glial Fibrillary Acidic Protein). Met de assays wordt getest op de aanwezigheid van deze biomarkers in één plasmamonster en ze bieden een semikwantitatieve testinterpretatie op basis van metingen van zowel UCH-L1 als GFAP in ongeveer 15 minuten. De i-STAT TBI-plasmacartridge is uitsluitend ontworpen voor gebruik op het i-STAT Alinity-instrument.

Beide assays op de cartridge maken gebruik van de ELISA-methode (Sandwich Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) met elektrochemische detectie van het resulterende enzymsignaal. De 'capture'-antilichamen die specifiek zijn voor de antigenen (GFAP en UCH-L1), worden elk geïmmobiliseerd op een afzonderlijke elektrochemische sensor die op een siliciumchip is aangebracht. De detectieantilichamen die zijn geconjugeerd met het alkalische fosfatase-enzym (detectieantilichaam-AP-conjugaten) en specifiek zijn voor een apart gebied of epitoom van elk antigeen, bevinden zich ook op een andere plaats op de siliciumchip van de sensor. Het plasmamonster wordt in contact gebracht met de sensoren, zodat de detectieantilichaam-AP-conjugaten kunnen oplossen in het monster. De antigenen in het monster hebben een interactie met zowel de conjugaten van het detectieantilichaam-AP als de geïmmobiliseerde 'capture'-antilichamen en vormen zo een sandwich (detectieantilichaam-AP/antigen/capture'-antilichaam) op de oppervlakken van hun respectieve elektrochemische sensoren tijdens een incubatieperiode van

ongeveer twaalf minuten. De overtollige antilichaam-AP-conjugaten uit het monster worden vervolgens van de sensoren gespoeld. In de wasvloeistof bevindt zich een substraat voor het AP-enzym. Het AP-enzym in de sandwich splitst het substraat, waardoor een elektrochemisch detecteerbaar product vrijkomt. De elektrochemische (amperometrische) sensor voor elke assay meet dit enzymproduct, dat evenredig is aan de concentratie van GFAP en UCH-L1 in het monster.

De i-STAT TBI-plasmacartridge is een testcartridge voor eenmalig gebruik. De cartridge bevat een biosensorchip en alle reagentia die nodig zijn om de testcyclus uit te voeren. Alle vloeistofbewegingen (testmonster of reagens) worden automatisch geregeld door het i-STAT Alinity-instrument door elektromechanische interactie met de cartridge. Er zijn geen extra reagentia of stappen nodig om de cartridge te gebruiken.

Klinische significantie

Traumatisch hersenletsel is een structureel letsel of fysiologische verstoring van de hersenfunctie, veroorzaakt door de impact van een externe mechanische kracht op de hersenen. Het resulterende letsel kan worden geclassificeerd van mild tot ernstig op basis van klinische symptomen, bewustzijnsniveau en technieken voor neurobeeldvorming. Bij ernstige TBI treden meer openlijke symptomen op, maar patiënten met milde TBI blijven moeilijk objectief te diagnosticeren. Computertomografie (CT), de meest gebruikte neurologische beeldvormingstechniek voor acuut onderzoek bij patiënten met hoofdletsel, biedt voordelen ten opzichte van MRI (Magnetic Resonance Imaging) vanwege de snelle acquisitie en hoge ruimtelijke resolutie voor gedetailleerde anatomische structuren in het hoofd. Naar schatting 90% van de CT-scans van het hoofd bij patiënten van wie wordt vermoed dat ze lichte TBI hebben, vertonen negatieve resultaten voor klinisch belangrijke hersenletsels [1]. Eén contrastloze CT-scan van het hoofd stelt een patiënt bloot aan een stralingsdosis die vergelijkbaar is met acht maanden achtergrondstraling [2]. Het vermijden van onnodig gebruik van neurologische beeldvorming en de bijbehorende blootstelling aan straling is belangrijk in de patiëntenzorg, met name ter voorkoming van staar of kwaadaardige tumoren bij stralingsgevoelige organen zoals de speekselklier, de schildklier en het netvlies. De meting van GFAP (Glial Fibrillary Acid Protein) en UCH-L1 (Ubiquitin Carboxyl-Terminal Hydrolase L1) die vanuit de hersenen in het bloed zijn gekomen, is voorgesteld als een methode om onnodige blootstelling aan straling te verminderen bij patiënten met een mogelijke milde TBI, en om de zorg voor deze patiëntengroep te verbeteren [3,4].

Glial Fibrillary Acidic Protein

GFAP (Glial Fibrillary Acidic Protein) is een astrocytair structureel eiwit. GFAP is aanwezig in hersenparenchym. Metting en collega's hebben aangetoond dat de serum-GFAP was verhoogd bij TBI-patiënten met een afwijkende CT, en dat de GFAP eveneens was verhoogd bij patiënten met axonaal letsel op MRI drie maanden na het letsel [5]. In een onderzoek door Papa en collega's was GFAP korter dan 1 uur na het hoofdletsel detecteerbaar in serum, waardoor een betrouwbaar onderscheid kon worden gemaakt tussen traumapatiënten met een TBI en patiënten zonder hoofdletsel [6]. In hetzelfde onderzoek waren de GFAP-bloedwaarden verhoogd bij patiënten met traumatische intracraniale afwijkingen op CT in vergelijking met patiënten zonder laesies, zodat deze ook konden worden gebruikt om te voorspellen welke patiënten een neurochirurgische interventie nodig hadden [6].

Ubiquitin Carboxyl-Terminal Hydrolase L1

Ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase-L1 (UCH-L1) is een eiwit dat betrokken is bij het metabolisme van ubiquitine in neuronen [7]. In het serum van patiënten met lichte tot matige TBI zijn verhogingen van UCH-L1 in het bloed gedetecteerd binnen een uur na het letsel [8]. De gemeten waarden binnen 4 uur na het letsel waren significant hoger bij de degenen met TBI-laesies op de CT dan bij degenen met een normaal intracraniaal beeld op de CT. Het is aangetoond dat met UCH-L1-bloedspiegels een onderscheid kan worden gemaakt tussen patiënten met lichte TBI en patiënten zonder hoofdletsel, en net als bij GFAP waren de waarden van UCH-L1 veel hoger bij patiënten die neurochirurgische interventie nodig hadden [8].

REAGENTIA

Inhoud

Elke i-STAT TBI-plasmacartridge bevat alle reagentia die nodig zijn om de test uit te voeren. De cartridge bevat een buffer en conserveringsmiddelen. Hieronder vindt u een lijst met reactieve bestanddelen:

Reactief bestanddeel	Biologische bron	Minimale hoeveelheid
Conjugaat antilichaam/alkalische fosfatase	Murine IgG/runderingewanden	0,005 µg
IgG	Murine IgG	18,0 µg
IgG	Caprine-IgG	12 µg
IgG	Leporine IgG	18,0 µg
IgM	Murine IgM	0,60 µg
Natrium-aminofenyfosfaat	N.v.t.	2,7 mg
Heparine	Varkensdarm	0,45 IU

Waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen



- Voor *in-vitro* diagnostisch gebruik.
- NIET OPNIEUW GEBRUIKEN—cartridges zijn uitsluitend bedoeld voor eenmalig gebruik.
- Hoewel het monster in de cartridge zit, moeten gebruikte cartridges worden afgevoerd als biologisch gevaarlijk afval volgens de lokale, provinciale en landelijke wettelijke richtlijnen.



- Let op: krachtens de Amerikaanse federale wetgeving mag dit medische hulpmiddel uitsluitend worden verkocht door of op voorschrift van een arts
- Het i-STAT-systeem voert automatisch een uitgebreide set kwaliteitscontroles uit van de instrument- en cartridgeprestaties, telkens wanneer een monster wordt getest. Dit interne kwaliteitssysteem onderdrukt resultaten door een QCF-fout (Quality Check Failure) te genereren als het instrument of de cartridge niet aan bepaalde specificaties voldoet. Om de kans op het leveren van een resultaat met een medisch significante fout te minimaliseren zijn de interne specificaties zeer strikt. Wegens de beperkingen van deze specificaties is het gebruikelijk dat het systeem bij normale werking een zeer klein percentage resultaten onderdrukt. Als het instrument of de cartridges echter niet goed functioneren, worden de resultaten mogelijk aanhoudend onderdrukt. U moet dan het instrument of de cartridges vervangen om de normale werking te herstellen. Wanneer het niet acceptabel is om geen resultaten te hebben terwijl u wacht op vervanging van instrumenten of cartridges, raadt Abbott Point of Care Inc. aan om zowel een i-STAT-systeeminstrument als cartridges van een alternatief partijnummer in reserve te hebben.
- Wanneer een QCF optreedt, worden een codenummer en de volgende stap die moet worden uitgevoerd, weergegeven op het i-STAT-instrument. Raadpleeg de bedieningshandleiding van het i-STAT Alinity-systeem voor meer informatie over QCF's. Het aantal storingen als gevolg van QCF's kan oplopen tot 3,45%, met een gemiddelde van 2,33%. De frequentie waarmee twee opeenvolgende cartridges defect raken als gevolg van QCF's, kan oplopen tot 0,51%

Voor aanvullende waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen over het i-STAT Alinity-systeem raadpleegt u de bedieningshandleiding van het i-STAT Alinity-systeem op www.pointofcare.abbott.

Opslagcondities

Opmerking: voor optimale prestaties wordt opslag van een cartridge bij 2 tot 8 °C (35 tot 46 °F) aanbevolen.

- De vervaldatum, weergegeven als JJJJ-MM-DD, is de laatste dag waarop het product mag worden gebruikt.
- Gekoeld op 2 tot 8 °C (35 tot 46 °F) tot de vervaldatum.
- Kamertemperatuur op 18 tot 30 °C (64 tot 86 °F). Zolang de vervaldatum van de cartridge nog niet is verstreken, kan de cartridge maximaal 14 dagen op kamertemperatuur worden bewaard.
- Laat gekoelde cartridges gedurende 5 minuten op kamertemperatuur komen voor één cartridge en 1 uur voor een hele doos, zoals beschreven in Procedure voor patiënttesten hieronder. Cartridges moeten op kamertemperatuur zijn voordat ze uit de afzonderlijke verpakking worden gehaald.

INSTRUMENTEN

De i-STAT TBI-plasmacartridge is bedoeld voor gebruik met het i-STAT Alinity-instrument.

Raadpleeg voor een gedetailleerde beschrijving van de instrument- en systeemprocedures de bedieningshandleiding van het i-STAT Alinity-systeem op www.pointofcare.abbott.

MONSTERAFNAME EN VOORBEREIDING VOOR ANALYSE

Monstertype(n)

EDTA-plasma bereid uit veneus volbloed

Monstervolume: er is ongeveer 20 µL plasma nodig om de cartridge te vullen tot aan de markering voor 'vullen tot'.

Opties voor bloedafname

Assay	Geëvacueerde buizen
GFAP UCH-L1	<ul style="list-style-type: none">• EDTA zonder plasmascheider Vul het buisje volgens de aanbevelingen van de fabrikant

Monstervoorbereiding en monsterstabiliteit

1. Centrifugeer het monster binnen 30 minuten na afname.
2. Centrifugeer het volbloedafnamebuisje **gedurende 10 minuten met 2100 RCF om plasma te produceren.**

Er kan een centrifuge met een vaste hoek of uitzwaairotor worden gebruikt om het plasma voor te bereiden

- De aanbevolen duur en draaisnelheid resulteren in de toepassing van ten minste 21.000 'g-minuten' (het product van het relatieve centrifugale veld (RCF of 'g') en de duur van de centrifugatie in minuten).
- Het minimum van 21.000 g-minuten kan ook worden verkregen met andere combinaties van RCF en duur, *bijv.:*

1300 RCF gedurende 17 minuten (**minimaal** aanbevolen RCF)

3000 RCF gedurende 7 minuten (**minimaal** aanbevolen RCF)

1300 > RCF > 3000 met aangepaste duur tot 21.000 g-minuten.

3. Breng na het centrifugeren onmiddellijk en voorzichtig een kleine hoeveelheid plasma over naar de monsterwell van de i-STAT-cartridge met behulp van een transferapparaat (d.w.z. een transferpipet) zonder antistollingsmiddel. Zorg ervoor dat de buffycoat-interface tussen het plasma en de rode bloedcellagen niet wordt verstoord.
4. Verwijder het bovenste derde deel van het gescheiden plasma als er niet direct na het centrifugeren plasmatests zijn gepland. Doe dit in een aliquotbuis, sluit deze af en sla maximaal 2 uur op bij kamertemperatuur.

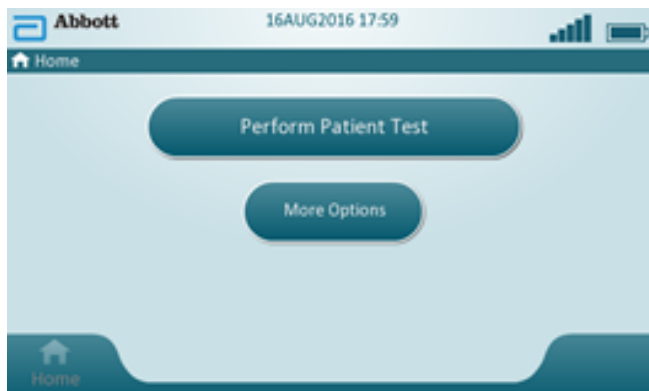
PROCEDURE VOOR HET TESTEN VAN PATIËNTEN

Elke cartridge zit in een afgedichte stuksverpakking (afzonderlijke cartridgeverpakking) voor bescherming tijdens opslag; niet gebruiken als de afzonderlijke verpakking is beschadigd of doorboord.

- Een cartridge mag pas uit de beschermende, afzonderlijke verpakking worden gehaald als deze op kamertemperatuur is (18-30 °C of 64-86 °F). Voor de beste resultaten moeten de cartridge en het instrument op kamertemperatuur zijn.
- Aangezien condensatie op een koude cartridge goed contact met het instrument kan belemmeren, moet u gekoelde cartridges 5 minuten vóór gebruik op kamertemperatuur laten komen voor één cartridge en 1 uur voor de gehele doos.
- Gebruik een cartridge onmiddellijk nadat u deze uit de beschermende, afzonderlijke verpakking hebt gehaald. Bij langdurige blootstelling kan de kwaliteitscontrole van een cartridge mislukken.
- Plaats ongeopende, eerder gekoelde cartridges niet terug in de koelkast.
- Cartridges kunnen op kamertemperatuur worden bewaard gedurende de periode die wordt aangegeven op de cartridgedoos.

Patiëntanalyse uitvoeren

1. Druk op de aan/uit-knop om het apparaat in te schakelen.
2. Raak op het scherm Home (Start) de optie *Perform Patient Test* (Patiënt testen) aan. Hierdoor wordt het pad voor het testen van de patiënt geïnitieerd.



3. Volg de instructies op het scherm Scan or Enter OPERATOR-ID (Gebruiker-ID invoeren of scannen).
4. Volg de instructies op het scherm Scan or Enter PATIENT-ID (Patiënt-ID invoeren of scannen).
5. Volg de aanwijzingen op het scherm om verder te gaan met het testen van de patiënt. Scan (CARTRIDGE POUCH) Barcode (Streepjescode (van het cartridgezakje) scannen), Scannen is vereist. Deze informatie kan niet handmatig worden ingevoerd.
6. Volg de instructies op het scherm Close and Insert Filled Cartridge (Gevulde cartridge sluiten en plaatsen). Met de actieknoppen onderaan het scherm kunt u vooruit of achteruit gaan en pauzeren.

De cartridge vullen en afdichten

7. Plaats de bij kamertemperatuur geëquilibreerde cartridge op een vlakke ondergrond.
8. Gebruik een transferapparaat zonder antistollingsmiddel en verwijder een klein monster uit het EDTA-buisje dat is gecentrifugeerd, zodat het plasma is gescheiden van de cellen. Zie Monstervoorbereiding hierboven.
9. Vul de cartridge door de punt van het transferapparaat in de inlaatpoort van de monsterwell van de cartridge plaatsen.
10. Voeg het monster langzaam toe totdat het monster de markering 'vullen tot' op de cartridge bereikt. De cartridge is goed gevuld wanneer het monster de vulmarkering bereikt en er een kleine hoeveelheid monster in de monsterwell zit. Het monster moet continu zijn, zonder luchtbellens of breuken.
11. Schuif de clipsluiting van de cartridge over de monsterwell.
12. **Plaats de verzegelde cartridge onmiddellijk** in de betreffende opening totdat deze vastklikt. Als de cartridge is geplaatst, wordt Contacting Cartridge (Contact maken met cartridge) weergegeven, gevolgd door de aftelbalk. De volgende waarschuwingen worden eveneens weergegeven: Cartridge locked in instrument. Do not attempt to remove the Cartridge (Cartridge vergrendeld in instrument. Probeer de cartridge niet te verwijderen) and Testing – Instrument Must Remain Level (Testen - instrument moet waterpas blijven).
13. Wacht tot de test is voltooid. Wanneer de test is voltooid, worden de testresultaten weergegeven.
14. Bekijk de resultaten.

Analysetijd

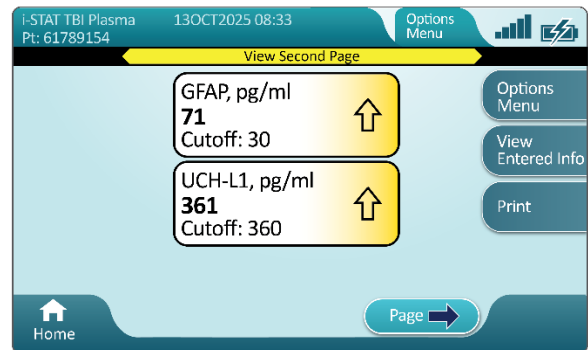
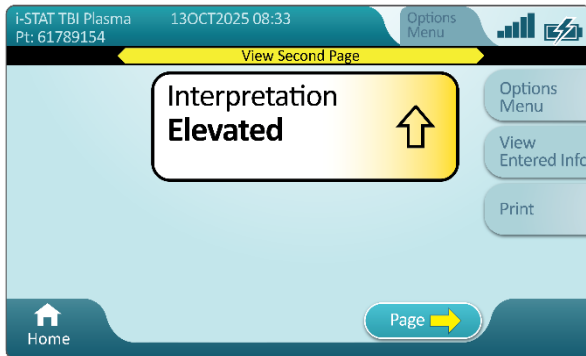
Ongeveer 15 minuten.

Resultaten

De i-STAT TBI-plasmatest is een semikwantitatieve assay.

Interpretatie van resultaten

I-STAT TBI-plasmareultaten worden op twee pagina's weergegeven op het i-STAT Alinity-instrument. De eerste pagina is de interpretatie van de test (Verhoogd, Niet verhoogd, Test herhalen) (**Tabel 1**). Op de tweede pagina worden de kwantitatieve resultaten weergegeven. Als het gaat om een interpretatie van de herhalings-test, is de tweede pagina niet beschikbaar. Hieronder vindt u een voorbeeld van de interpretatie- en resultatenpagina.



- In het voorbeeld zijn de resultaatbellen geel gemarkeerd. Op de interpretatiepagina geeft geel een 'verhoogde' interpretatie aan. Op de resultatenpagina geeft geel de kwantitatieve resultaten boven de grenswaarde aan. Dit is bedoeld om de aandacht van de gebruiker te trekken.
- De knipperende paginaknop onderaan het scherm wordt weergegeven wanneer er meer dan één pagina met resultaten is. Alle tabbladen met acties zijn inactief totdat de tweede pagina met resultaten is bekeken.
- U hoort een geluidssignaal wanneer de resultaten klaar zijn. Raak **Silence** (Onderdrukken) aan of verwijder de cartridge om het geluid uit te schakelen.

De onderstaande tabel geeft een overzicht van de testinterpretatiematrix op basis van de GFAP- en UCH-L1-assayresultaten ten opzichte van de grenswaarden. De assaygrenswaarden zijn vastgesteld op 30 pg/mL voor GFAP en 360 pg/mL voor UCH-L1.

Tabel 1: Testinterpretatiematrix

GFAP-assayresultaat (ten opzichte van de grenswaarde van 30 pg/mL)	UCH-L1-assayresultaat (ten opzichte van de grenswaarde van 360 pg/mL)	Testinterpretatie
Lager	Lager	Niet verhoogd
Lager	Gelijk aan of hoger	Verhoogd
Gelijk aan of hoger	Lager	Verhoogd
Gelijk aan of hoger	Gelijk aan of hoger	Verhoogd
Gelijk aan of hoger	***†	Verhoogd
Lager	Niet gemeld	Test herhalen‡
***†	Gelijk aan of hoger	Verhoogd
Niet gemeld	Lager	Test herhalen‡
Niet gemeld	Niet gemeld	Test herhalen‡

†Star-outconditie. Er wordt *** weergegeven in plaats van een kwantitatief resultaat. Het instrument kan een kwantitatief resultaat van een bepaalde sensor op de cartridge niet bepalen omdat een sensorsignaal wordt gedetecteerd dat niet karakteristiek is. Omdat de andere assay een resultaat op of boven de grenswaarde oplevert, kan een testinterpretatie worden gemeld. Raadpleeg de bedieningshandleiding van het i-STAT Alinity-systeem voor meer informatie over star-outs.

‡Er zijn geen resultaten beschikbaar voor beide assays of voor één assay, en de andere assay biedt een resultaat onder de grenswaarde. Repeat Test (Test herhalen) wordt weergegeven als een QCF-scherm (Quality Check Failure) met foutcode 152-01. Herhaal de test met een zojuist gevulde cartridge. Als dezelfde QCF wordt weergegeven, moet u contact opnemen met de systeembeheerder voor verdere instructies. Raadpleeg de bedieningshandleiding van het i-STAT Alinity-systeem voor meer informatie over QCF's.

De testinterpretatie 'niet-verhoogd' wordt geassocieerd met de afwezigheid van acute traumatische intracraniale laesies die worden gevisualiseerd op een CT-scan van het hoofd.

De testinterpretatie 'verhoogd' wijst erop dat verdere evaluatie met een CT-scan van het hoofd moet worden overwogen.

RAPPORTEERBAAR BEREIK

Assay	Ondergrens rapporteerbaar bereik (pg/mL)	Bovengrens rapporteerbaar bereik (pg/mL)
GFAP	30	10.000*
UCH-L1	200	3.200

Resultaten kunnen worden voorafgegaan door de symbolen voor groter dan (>) of kleiner dan (<) als het resultaat buiten het rapporteerbare bereik ligt. GFAP met concentraties lager dan 30 pg/mL en UCH-L1 met concentraties lager dan 200 pg/mL kunnen betrouwbaar worden gemeten bij elke assay (raadpleeg de LoQ in de sectie over prestatiekenmerken).

*In zeldzame gevallen kan het kwantitatieve resultaat van de GFAP-assay worden gerapporteerd als '> 5574'. Wanneer dit resultaat wordt weergegeven, is het GFAP-assaybereik automatisch afgekapt vanwege een gedetecteerde signaalresponsvariabiliteit die kan leiden tot onderschatting van de gerapporteerde waarde. In deze gevallen kan een andere cartridge worden gebruikt om een kwantitatief resultaat te verkrijgen.

PROCEDURE VOOR KWALITEITSTESTEN

Vloeistofkwaliteitscontroles

Voor informatie over het uitvoeren van vloeistofkwaliteitscontrole raadpleegt u de gebruiksaanwijzing van i-STAT TBI-controleniveaus 1, 2 op www.pointofcare.abbott.

Kalibratieverificatie

Voor informatie over het uitvoeren van kalibratieverificatietests raadpleegt u de gebruiksaanwijzing van i-STAT TBI-kalibratieverificatie 1-3 op www.pointofcare.abbott.

METROLOGISCHE HERLEIDBAARHEID

De i-STAT-systeemtest voor GFAP (Glial Fibrillary Acidic Protein) of UCH-L1 (Ubiquitin Carboxyl-terminal Hydrolase L1) meet de stoffhoeveelheid van GFAP en UCH-L1 in plasma (meeteenheden: pg/mL) voor *in vitro* diagnostisch gebruik.

Er zijn geen internationaal erkende standaardreferentiematerialen beschikbaar voor ofwel Glial Fibrillary Acidic Protein (GFAP) of Ubiquitin Carboxyl-Terminal Hydrolase L1 (UCH-L1). GFAP- en UCH-L1-waarden die zijn toegewezen aan i-STAT-controlemiddelen en kalibratieverificatiematerialen zijn traceerbaar naar de werkkalibrators van Abbott Point of Care die zijn geprepareerd met recombinante GFAP en UCH-L1 (uitgedrukt en gezuiverd uit *E. coli*). De werkkalibrators zijn traceerbaar naar een interne referentiestandaard die is voorbereid uit recombinante GFAP en UCH-L1 (uitgedrukt en gezuiverd uit *E. coli*).

De controlemiddelen en kalibratieverificatiematerialen van het i-STAT-systeem zijn uitsluitend gevalideerd voor gebruik met het i-STAT-systeem, en toegewezen waarden kunnen mogelijk niet worden gebruikt met andere methoden. Aanvullende informatie over metrologische herleidbaarheid is beschikbaar bij Abbott Point of Care Inc.

VERWACHTE WAARDEN

Er is een referentie-intervalonderzoek uitgevoerd met een algemene Amerikaanse populatie. Plasmamonsters van 225 zelfverklaarde proefpersonen in de leeftijd van 18 tot 79 jaar die geen voorgeschiedenis van neurologische ziekte binnen 1 jaar rapporteerden, werden getest met de i-STAT TBI-plasmacartridge met het i-STAT Alinity-systeem om de GFAP- en UCH-L1-niveaus te bepalen. Op basis van de testresultaten werd het volgende 95%-referentie-interval van een ogenschijnlijk gezonde populatie van elke biomarker vastgesteld:

Tabel 2: Referentie-interval

Biomarker	N	Gemiddelde (pg/mL)	SD (pg/mL)	Mediaan (pg/mL)	Referentie-interval (2,5 ^e tot 97,5 ^e percentiel) (pg/mL)
GFAP	225	19	16,2	15	2 – 51
UCH-L1	225	81	42,4	71	21 – 204

In sectie 12.2.1 van CLSI EP28-A3c^[9] moedigt de CLSI-werkgroep laboratoria aan om beslissingslimieten of referentie-intervallen te rapporteren. Voor de i-STAT TBI-plasmacartridge worden de beslissingslimieten (assaygrenswaarden) weergegeven op het scherm, zoals weergegeven onder 'Interpretatie van resultaten'.

KLINISCHE PRESTATIES

Er is een hoofdonderzoek uitgevoerd met prospectief verzamelde en gearchiveerde (bevroren) plasmamonsters om de klinische prestaties van de i-STAT TBI-plasmatest vast te stellen. De referentieplasmamonsters zijn getest op drie klinische locaties in de Verenigde Staten.

De monsters werden oorspronkelijk verzameld in een prospectief, klinisch multi-centeronderzoek ^[3] waaraan mannen en vrouwen van 18 jaar of ouder deelnamen die zich meldden bij de spoedeisende hulp met vermoedelijke traumatische hersenbeschadiging met een GCS-score (Glasgow-comaschaal) van 13-15 en bij wie een CT-scan (computertomografie) werd uitgevoerd volgens de zorgstandaard van het klinisch centrum. Er deden proefpersonen mee in 22 klinische centra in drie landen: de Verenigde Staten, Duitsland en Hongarije.

Er werden CT-scans uitgevoerd in overeenstemming met de zorgstandaard van de klinische locatie. De beelden zijn verzonden naar een centraal verwerkingscentrum voor neurologische beeldvorming. De beelden werden geïnterpreteerd door ten minste twee neuroradiologen met maskering voor andere klinische en laboratoriumgegevens; de procedures voor het beoordelen van beelden werden vastgesteld voordat de beelden werden beoordeeld. Het klinische resultaat was gebaseerd op de consensus tussen twee neuroradiologen met zo nodig een derde neuroradioloog. De resultaten waren positief of negatief zoals gedefinieerd door respectievelijk de aanwezigheid of afwezigheid van acute traumatische intracraniale laesies. Acute intracraniale laesie werd gedefinieerd als elke door trauma geïnduceerde of aan trauma gerelateerde bevinding die was gevisualiseerd op een CT-scan van het hoofd.

Bij elke patiënt werd met een venapunctie volbloed afgenomen in K2EDTA-bloedafnamebuisjes en gecentrifugeerd om plasma te verkrijgen. De monsters werden afgenomen binnen 12 uur na het hoofdletsel. De plasmamonsters werden verdeeld over aliquots en in cryobuisjes bevroren voordat ze aan testlocaties werden verstrekt.

Van de proefpersonen in het oorspronkelijke onderzoek uit 1994 met GCS-scores van 13 tot 15 werden monsters van 93 proefpersonen niet opgenomen in de prestatieanalyse vanwege beëindiging van de proefpersoon, gebrek aan toestemming voor het archiveren van monsters voor toekomstig onderzoek, onbesliste of onleesbare CT-scanresultaten, en/of onbekende tijd van letsel tot bloedafname. De analyse bevatte monsters van 1901 proefpersonen.

De demografische kenmerken van de proefpersonen die in de prestatieanalyse zijn vertegenwoordigd, worden **Tabel 3** hieronder samengevat.

Tabel 3: Demografische kenmerken

Kenmerk	Resultaat CT-scan hoofd		Totaal
	Positief	Negatief	
N	120	1781	1901
Leeftijd¹ (jaar)			
Mean	58,8	48,5	49,1
Mediaan	58,5	48,0	49,0
Standaardafwijking	18,29	21,01	20,99
Range	(20, 95)	(18, 98)	(18, 98)
Geslacht, N (%)			
Man	70 (58,3%)	1005 (56,4%)	1075 (56,6%)
Vrouw	50 (41,7%)	776 (43,6%)	826 (43,5%)
Ras², N (%)			
Wit	98 (81,7%)	1245 (69,9%)	1343 (70,6%)
Zwart/Afro-Amerikaans	16 (13,3%)	483 (27,1%)	499 (26,2%)
Aziatisch	5 (4,2%)	24 (1,3%)	29 (1,5%)
Oorspronkelijke inwoner eilanden Grote Oceaan/Hawaiï	1 (0,8%)	2 (0,1%)	3 (0,2%)
Oorspronkelijke inwoner Amerika/Alaska	1 (0,8%)	9 (0,5%)	10 (0,5%)
Onbekend	1 (0,8%)	27 (1,5%)	28 (1,5%)
Etniciteit, N (%)			
Latijns-Amerikaans	1 (0,8%)	89 (5,0%)	90 (4,7%)
Niet-Latijns-Amerikaans	118 (98,3%)	1691 (94,9%)	1809 (95,2%)
Niet gemeld	1 (0,8%)	1 (0,1%)	2 (0,1%)

¹ De leeftijd werd berekend op basis van de datum van geïnformeerde toestemming.

² Proefpersonen konden meer dan één ras aangeven.

De kenmerken van het hoofdletsel van de proefpersonen vertegenwoordigd door de 1901 monsters uit de prestatieanalyse werden in tabelvorm weergegeven. Informatie over de tijd van hoofdletsel tot onderzoek, hoofdletsel bij CT-scan, hoofdletsel bij bloedafname, GCS, neurologische beoordeling en fysieke aanwijzingen voor trauma, gecategoriseerd op basis van resultaten van CT-scans van het hoofd, worden getoond in **Tabel 4**.

Tabel 4: Kenmerken van hoofdletsel

Kenmerk	Resultaat CT-scan hoofd		Totaal
	Positief	Negatief	
N	120	1781	1901
Tijd van hoofdletsel tot onderzoek (uur)¹			
Mean	1,9	1,6	1,6
Mediaan	1,2	1,0	1,1
Standaardafwijking	1,73	1,71	1,71
Range	(0,3, 7,8)	(0,1, 10,7)	(0,1, 10,7)
Tijd van hoofdletsel tot CT-scan (uur)¹			
Mean	2,8	2,7	2,7
Mediaan	2,1	2,2	2,1
Standaardafwijking	1,95	1,93	1,93
Range	(0,5, 8,9)	(0,2, 13,3)	(0,2, 13,3)
Tijd van hoofdletsel tot bloedafname (uur)¹			
Mean	3,8	3,5	3,5
Mediaan	3,3	3,1	3,2
Standaardafwijking	1,91	1,88	1,89
Range	(0,3, 9,3)	(0,3, 11,9)	(0,3, 11,9)
Glasgow-comascore - 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%)
Neurologisch onderzoek - N (%) van de proefpersonen bij wie sprake is van:			
Bewusteloosheid (LOC)	82 (68,3%)	721 (40,5%)	803 (42,2%)
Verandering van bewustzijn (AOC)	92 (76,7%)	978 (54,9%)	1070 (56,3%)
Verwarring	44 (36,7%)	313 (17,6%)	357 (18,8%)
Braken	14 (11,7%)	128 (7,2%)	142 (7,5%)
Posttraumatische amnesie (PTA)	81 (67,5%)	546 (30,7%)	627 (33,0%)
Posttraumatische toevallen	2 (1,7%)	11 (0,6%)	13 (0,7%)
Deelnemers met drugs- of alcoholvergiftiging op het moment van presentatie aan faciliteit	33 (27,5%)	369 (20,7%)	402 (21,1%)
Gevaarlijk mechanisme van letsel ²	27 (22,5%)	369 (20,7%)	396 (20,8%)
Fysiek bewijs²			
Zichtbaar trauma boven het sleutelbeen	101 (84,2%)	1102 (61,9%)	1203 (63,3%)
Vermoedelijke open of ingedrukte schedelbreuk	14 (11,7%)	46 (2,6%)	60 (3,2%)
Tekenen van basale schedelbreuk	10 (8,3%)	26 (1,5%)	36 (1,9%)

¹ Op basis van het tijdstip waarop de patiënt voor het eerst werd onderzocht in de medische instelling

² Het riskante mechanisme voor letsel was een voetganger die werd geraakt door een motorvoertuig, een inzittende die uit een motorvoertuig werd geslingerd, of een val van 1 meter of meer, of van 5 treden

³ Vóór de hoofd-CT

De klinische prestatieschattingen van de i-STAT TBI-plasmatest worden getoond in **Tabel 5**. Van de 1901 monsters werden er 120 geassocieerd met positieve CT-scanresultaten. Van deze 120 monsters hadden 115 de i-STAT TBI-plasmatestinterpretatie 'verhoogd' (115/120, klinische gevoeligheid = 95,8%). Vijf monsters die geassocieerd werden met positieve resultaten van een CT-scan, hadden de i-STAT TBI-plasmatestinterpretatie 'niet verhoogd'. Het percentage foutnegatieve (FN) resultaten bedroeg 4,2% (5/120). Bij vijf proefpersonen in het onderzoek werd een laesie vastgesteld waarvoor chirurgische interventie nodig was; geen van deze vijf proefpersonen had een FN-resultaat, wat suggereert dat de i-STAT TBI-plasmatest deze vijf CT-positieve proefpersonen allemaal correct classificeerde met de testinterpretatie 'verhoogd'. Van de 1781 monsters die geassocieerd werden met negatieve CT-scanresultaten, hadden 720 de i-STAT TBI-plasmatestinterpretatie 'niet verhoogd' (720/1781, klinische specificiteit = 40,4%). Het percentage foutpositieve (FP) resultaten bedroeg 59,6% (1061/1781).

In totaal waren er 725 monsters met de i-STAT TBI-plasmatestinterpretatie 'niet verhoogd'. Hiervan werden 720 monsters geassocieerd met negatieve CT-scanresultaten. De negatieve voorspellende waarde (NPV) van de assay was 99,3% (720/725).

Tabel 5: Klinische prestaties

i-STAT TBI-plasmatestinterpretatie	Vastgesteld resultaat CT-scan hoofd		Totaal
	Positief	Negatief	
Verhoogd	115	1061	1176
Niet verhoogd	5	720	725
Totaal	120	1781	1901

Parameters voor klinische prestaties	N = 1901	95% betrouwbaarheidsinterval
Klinische gevoeligheid	95,8%	90,6%, 98,2%
Klinische specificiteit	40,4%	38,2%, 42,7%
Negatieve voorspellende waarde (NPV)	99,3%	98,5%, 99,7%
Positieve voorspellende waarde (PPV)	9,8%	9,2%, 10,2%
Waarschijnlijkheidsratio negatief (LRN)	0,10	0,04, 0,23
Waarschijnlijkheidsratio positief (LRP)	1,61	1,51, 1,69

Ter aanvulling op de resultaten van het hierboven beschreven hoofdonderzoek (N = 1901) is een onderzoek uitgevoerd met recent afgenomen plasmamonsters van toestemmingen en vrouwen van 18 jaar of ouder die zich presenteerden aan de spoedeisende hulp van een traumacentrum van niveau 1 met een vermoeden van traumatisch hersenletsel, met een Glasgow Coma Scale(GCS)-score van 13-15, en die een CT-scan (computertomografie) van het hoofd hebben ondergaan volgens de zorgstandaard van het klinisch centrum. In totaal namen 88 proefpersonen deel op 4 klinische locaties van het Transforming Research and Clinical Knowledge in Traumatic Brain Injury (TRACK-TBI)-onderzoek in de Verenigde Staten.

Net als bij het hoofdonderzoek werden CT-scans uitgevoerd volgens de zorgstandaard van de klinische locatie. De beelden werden geïnterpreteerd door ten minste twee neuroradiologen met maskering voor andere klinische en laboratoriumgegevens; de procedures voor het beoordelen van beelden werden vastgesteld voordat de beelden werden beoordeeld. Het klinische resultaat was gebaseerd op de consensus tussen twee neuroradiologen met zo nodig een derde neuroradioloog. De resultaten waren positief of negatief zoals gedefinieerd door respectievelijk de aanwezigheid of afwezigheid van acute traumatische intracraniale laesies. Acute intracraniale laesie werd gedefinieerd als elke door trauma geïnduceerde of aan trauma gerelateerde bevinding die was gevisualiseerd op een CT-scan van het hoofd.

Bij elke patiënt werd met een venapunctie volbloed afgenomen in K3EDTA-bloedafnamebuisjes en gecentrifugeerd om plasma te verkrijgen. De monsters werden afgenomen binnen 12 uur na het hoofdletsel. De demografische kenmerken van de proefpersonen die in de prestatieanalyse zijn vertegenwoordigd, worden **Tabel 6** hieronder samengevat:

Tabel 6: Demografische kenmerken - aanvullend vers-monsteronderzoek

Kenmerk	Resultaat CT-scan hoofd		Totaal
	Positief	Negatief	
N	29	59	88
Leeftijd (jaar)			
Mean	49,2	39,3	42,5
Mediaan	47	36	41
Standaardafwijking	16,92	15,43	16,52
Range	(24, 85)	(18, 76)	(18, 85)
Geslacht			
Man	23	40	63
Vrouw	6	19	25

De kenmerken van het hoofdletsel van de proefpersonen in het aanvullende vers-monsteronderzoek, waaronder informatie over de tijd van hoofdletsel tot onderzoek, hoofdletsel bij CT-scan, hoofdletsel bij bloedafname, GCS, neurologische beoordeling en fysieke aanwijzingen voor trauma, gecategoriseerd op basis van resultaten van CT-scans van het hoofd, worden getoond in

Tabel 7.

Tabel 7: Kenmerken van hoofdletsel - aanvullend vers-monsteronderzoek

Kenmerk	Resultaat CT-scan hoofd		Totaal
	Positief	Negatief	
N	29	59	88
Tijd van hoofdletsel tot CT-scan (uur)			
Mean	2,5	2,2	2,3
Mediaan	2,0	1,9	1,9
Standaardafwijking	1,76	1,39	1,51
Range	(0,7; 8,7)	(0,7; 7,5)	(0,7; 8,7)
Tijd van hoofdletsel tot bloedafname (uur)			
Mean	6,6	4,4	5,1
Mediaan	6,0	3,9	4,3
Standaardafwijking	2,93	1,96	2,54
Range	(2,3, 11,8)	(2,0; 9,9)	(2,0; 11,8)
Glasgow-comascore - 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%)
Neurologisch onderzoek - N (%) van de proefpersonen bij wie sprake is van:			
Bewusteloosheid (LOC)	23 (79,3%)	37 (62,7%)	60 (68,2%)
Zichtbare verwarring	19 (65,5%)	40 (67,8%)	59 (67,0%)
Braken ²	-	-	-
Posttraumatische amnesie (PTA)	22 (75,9%)	38 (64,4%)	60 (68,2%)

Kenmerk	Resultaat CT-scan hoofd		Totaal
	Positief	Negatief	
Posttraumatische toevallen	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Proefpersonen onder invloed van verdovende middelen op het moment van presentatie aan locatie	3 (10,3%)	2 (3,4%)	5 (5,7%)
Proefpersonen onder invloed van alcohol op het moment van presentatie aan locatie	6 (20,7%)	4 (6,8%)	10 (11,4%)
Fysiek bewijs - N (%)			
Tekenen van schedelbreuk	9 (31,0%)	1 (1,7%)	10 (11,4%)
Letselmechanisme - N (%)			
Acceleratie/deceleratie	24 (82,8%)	41 (69,5%)	65 (73,9%)
Slag op het hoofd	4 (13,8%)	8 (13,6%)	12 (13,6%)
Contact hoofd met object	24 (82,8%)	42 (71,2%)	66 (75,0%)
Vallen	19 (65,5%)	21 (35,6%)	40 (45,5%)

¹ Percentage op basis van het totaal aantal proefpersonen

² Geen informatie verzameld

De klinische prestatieschattingen van de i-STAT TBI-plasmatest van de aanvullende studie met vers-plasmamonsters worden weergegeven in **Tabel 8**. Van de 88 geteste proefpersonen werden 29 geassocieerd met positieve resultaten van een CT-scan van het hoofd. Van deze 29 proefpersonen hadden 29 de i-STAT TBI-plasmatestinterpretatie 'verhoogd' (29/29, klinische gevoeligheid = 100,0%). Het percentage foutnegatieven (FN) was 0% (0/29). Van de 59 proefpersonen die geassocieerd werden met negatieve CT-scanresultaten hadden 14 de interpretatie 'niet verhoogd' bij de i-STAT TBI-plasmatest (14/59, klinische specificiteit = 23,7%). Het percentage foutpositieve (FP) resultaten bedroeg 76,3% (45/59).

In totaal waren er 14 monsters met de i-STAT TBI-plasmatestinterpretatie 'niet verhoogd'. Alle 14 monsters werden geassocieerd met negatieve CT-hoofdscaanresultaten. De negatieve voorspellende waarde (NPV) van de assay was 100% (14/14).

Tabel 8: Klinische prestaties - aanvullend vers-monsteronderzoek

i-STAT TBI-plasmatestinterpretatie	Vastgesteld resultaat CT-scan hoofd		Totaal
	Positief	Negatief	
Verhoogd	29	45	74
Niet verhoogd	0	14	14
Totaal	29	59	88

Parameters voor klinische prestaties	N = 88	95% betrouwbaarheidsinterval
Klinische gevoeligheid	100,0%	88,3%, 100,0%
Klinische specificiteit	23,7%	14,7%, 36,0%
Negatieve voorspellende waarde (NPV)*	100,0%	80,2%, 100,0%
Positieve voorspellende waarde (PPV)*	39,2%	35,9%, 43,4%
Waarschijnlijkheidsratio negatief (LRN)	0,00	0,00, 0,50
Waarschijnlijkheidsratio positief (LRP)	1,31	1,14, 1,56

*NPV en PPV geschat op 33,0% prevalentie van positieve CT-scan bij deelnemers met vermoede milde TBI. Aangepaste NPV en PPV bij een prevalentie van 6% (vergelijkbaar met de hoofdstudie) zijn respectievelijk 100,0% (95% CI: 96,9%, 100,0%) en 7,7% (95% CI: 6,8%, 9,1%).

PRESTATIEKENMERKEN

De gebruikelijke prestaties van GFAP- en UCH-L1-assays in de i-STAT TBI-plasmacartridge met het i-STAT Alinity-systeem worden hieronder samengevat.

Nauwkeurigheid

Voor de beoordeling van de assaynauwkeurigheid werden plasmamonsters gebruikt die negen (9) GFAP-niveaus en zeven (7) niveaus van UCH-L1 in het gehele rapporteerbare bereik vertegenwoordigden, evenals de i-STAT TBI-controles (L1 en L2). Er werd een onderzoek op één locatie uitgevoerd op basis van CLSI-richtlijn EP05-A3 [10]. Elk monster werd gedurende ten minste 20 dagen getest met twee (2) runs per dag en twee (2) resultaten per run voor een totaal van 80 metingen per monster per cartridgepartij. Er lagen minimaal 2 uur tussen de runs.

Tabel 9 en **Tabel 10** geven een schatting van de variabiliteitscomponenten in respectievelijk de GFAP- en UCH-L1-assays. Waargenomen precisieprestaties met de i-STAT TBI-controles voor 3 cartridgepartijen worden weergegeven in tabel **Tabel 11**.

Tabel 9: Schatting van GFAP-assaynauwkeurigheid

Monster	N	Gem. (pg/mL)	Herhaalbaarheid		Tussen runs		Tussen dagen		Tussen partijen		Binnen lab	
			SA (pg/mL)	CV (%)	SA (pg/mL)	CV (%)	SA (pg/mL)	CV (%)	SA (pg/mL)	CV (%)	SA (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%

* Extra GFAP-resultaat verkregen uit opnieuw uitvoeren van cartridge wegens een UCH-L1-star-out

[†]één (1) uitschieter verwijderd uit de analyse

[‡]twee (2) uitschieters verwijderd uit de analyse

[§]drie (3) uitschieters verwijderd uit de analyse

Tabel 10: Schatting van UCH-L1-assaynauwkeurigheid

Monster	N	Gem. (pg/mL)	Herhaalbaarheid		Tussen runs		Tussen dagen		Tussen partijen		Binnen lab	
			SA (pg/mL)	CV (%)	SA (pg/mL)	CV (%)	SA (pg/mL)	CV (%)	SA (pg/mL)	CV (%)	SA (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%

*één (1) resultaat was niet beschikbaar vanwege star-out

[†]één (1) uitschieter verwijderd uit de analyse

[‡] twee (2) uitschieters verwijderd uit de analyse

Tabel 11: Schatting van GFAP- en UCH-L1-assaynauwkeurigheid met i-STAT TBI-controles

Monster	N	Gem. (pg/mL)	Herhaalbaarheid		Tussen runs		Tussen dagen		Tussen partijen*		Binnen lab	
			SA (pg/mL)	CV (%)	SA (pg/mL)	CV (%)	SA (pg/mL)	CV (%)	SA (pg/mL)	CV (%)	SA (pg/mL)	CV (%)
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%

* Extra GFAP-resultaat verkregen uit opnieuw uitvoeren van cartridge wegens een UCH-L1-star-out

[†]één (1) uitschieter verwijderd uit de analyse

[‡] twee (2) uitschieters verwijderd uit de analyse

§ drie (3) uitschieters verwijderd uit de analyse

**Dit verwijst naar precisieschattingen die zijn berekend tussen cartridgepartijen. Voor dit onderzoek is één partij i-STAT TBI-controles gebruikt.

Lineariteit

De lineariteit van GFAP- en UCH-L1-assays is vastgesteld met plasmamonsters van verschillende antigeenniveaus die variëren van onder de ondergrens van het rapporteerbare bereik tot boven de bovengrens van het rapporteerbare bereik voor zowel GFAP als UCH-L1. Het onderzoek is gebaseerd op CLSI-richtlijn EP06-A [11]. De lineariteit voor zowel GFAP als UCH-L1 werd aangetoond over het rapporteerbare bereik voor elke assay in de i-STAT TBI-plasmacartridge met het i-STAT Alinity-instrument. De regressievergelijking voor het lineaire bereik van de GFAP-assay is $y = 1,02 \times x - 6,7$. De regressievergelijking voor het lineaire bereik van de UCH-L1-assay is $y = 1,04 \times x - 17,7$.

Tabel 12: Lineariteit over het gehele rapporteerbare bereik

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

Kwantificatielimiet

De kwantificatiegrens (LoQ) wordt gedefinieerd als de laagste hoeveelheid van een meting in een steekproef die kan worden gemeten met een onnauwkeurigheid van $\%CV \leq 20\%$. Er is een onderzoek uitgevoerd om de LoQ te bepalen op basis van CLSI-richtlijn EP17-A2 [12]. De tests werden uitgevoerd op vijf (5) dagen met behulp van vier (4) cartridgepartijen en plasma van normale donoren met zes (6) lage GFAP- en UCH-L1-niveaus. De geschatte LoQ voor de i-STAT TBI-plasmatest van dit onderzoek was 23 pg/mL voor de GFAP-assay en 70 pg/mL voor de UCH-L1-assay.

'Hook-effect' door hoge dosis

De GFAP- en UCH-L1-assays in de i-STAT TBI-plasmacartridge op het i-STAT Alinity-systeem zijn geëvalueerd op het 'hook-effect' bij hoge dosis. De test werd uitgevoerd met plasmamonsters die voor elke test waren versneden naar een hoog antigeenniveau (> 100.000 pg/mL). Elk monster werd getest

om te controleren of het gemeten signaal groter was dan dat van een nominale GFAP-streefwaarde van 10.000 pg/mL en een nominale UCH-L1-streefwaarde van 4.000 pg/mL. Er werd geen hook-effect waargenomen voor de GFAP- en UCH-L1-assays, aangezien de signaalresponsen van hogedosismonsters significant groter waren dan 10.000 pg/mL voor de GFAP-test en 4000 pg/mL voor de UCH-L1-assay.

Bedrijfsprestaties bij verhoogde temperatuur

De prestaties van de GFAP- en UCH-L1-assays bij hoge temperaturen werden vergeleken met de prestaties bij kamertemperatuur. Plasmamonsters die waren versneden met GFAP- en UCH-L1-antigenen in concentraties rond de respectieve testgrenswaarden, werden getest op i-STAT TBI-plasmacartridges. 116 van de cartridges werden getest in een temperatuurkamer bij 30,8 °C/87,4 °F en 118 cartridges werden in een laboratorium getest bij 24,4 °C/75,9 °F. De bias en de procentuele bias worden **Tabel 13** hieronder weergegeven.

Tabel 13: Bedrijfsprestaties bij verhoogde temperatuur

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

BEPERKINGEN VAN DE PROCEDURE

- De i-STAT TBI-plasmatest is niet bedoeld om te worden gebruikt als zelfstandig apparaat, maar als aanvulling op andere klinische informatie ter ondersteuning van de evaluatie van patiënten die in aanmerking komen voor neurologische beeldvorming volgens de standaardzorg.
- Het resultaat 'Niet verhoogd' wordt in het algemeen geassocieerd met de afwezigheid van acute intracraniale laesies. Er is een geschikte neurologische beeldvormingsmethode vereist voor de diagnose van acute intracraniale laesies.
- Dit apparaat is bedoeld voor gebruik door zorgverleners in een klinische laboratoriumomgeving. De i-STAT TBI-plasmatest is niet bedoeld voor gebruik in zorgomgevingen.
- Het aantal onderdrukte resultaten wordt beïnvloed door de atmosferische druk. Het aantal onderdrukte resultaten kan toenemen bij sterkere verhogingen (verminderde barometerdruk) en kan aanhouden als de test wordt uitgevoerd op meer dan 2286 meter boven zeeniveau. Als de afwezigheid van resultaten onacceptabel is, raadt Abbott Point of Care aan een alternatieve methode beschikbaar te hebben voor de evaluatie van patiënten met mogelijk traumatisch hersenletsel.
- Monsters van patiënten die zijn blootgesteld aan dieren of die therapeutische of diagnostische procedures hebben ondergaan met immunoglobulinen of reagentia die zijn afgeleid van immunoglobulinen, kunnen antilichamen bevatten zoals HAMA of andere heterofiele antilichamen, die de immunoassays kunnen verstoren en foutieve resultaten kunnen opleveren [13-19]. Er is melding gemaakt van de aanmaak van mogelijk storende antilichamen als reactie op bacteriële infecties [15]. Hoewel dit product reagentia bevat die het effect minimaliseren van deze storende stoffen en QC-algoritmen die zijn ontworpen om hun effecten te detecteren, moet de mogelijkheid van interferentie die foutieve resultaten veroorzaakt zorgvuldig worden geëvalueerd in gevallen waarin de klinische informatie inconsistenties bevat.
- Het instrument moet tijdens het testen op een vlakke ondergrond met het display naar boven gericht blijven. Beweging van het instrument tijdens het testen kan het aantal onderdrukte

resultaten of mislukte kwaliteitscontroles verhogen. Een vlakke ondergrond omvat ook het gebruik van het instrument in het basisstation.

- De testresultaten moeten worden beoordeeld in combinatie met de symptomen van de patiënt, klinisch onderzoek en andere bevindingen. Als de resultaten niet overeenkomen met de klinische beoordeling, moet het patiëntmonster opnieuw worden getest met een andere cartridge.

Factoren die de resultaten beïnvloeden

Factor	Assay	Effect
Hemolyse	GFAP UCH-L1	Sterk gehemolyseerde monsters kunnen een verminderde activiteit van alkalische fosfatase, een verhoogd assay-achtergrondsignaal en/of mislukte kwaliteitscontroles veroorzaken. In gehemolyseerde monsters zijn stijgingen in de concentratie UCH-L1 waargenomen.
Monsterhantering	GFAP UCH-L1	Voorafgaand aan de verwerking van bloedmonsters naar plasma moet vortexing en mechanische rotatie van het bloedmonster worden vermeden. Er is gebleken dat dit type beweging kan leiden tot een afname van de GFAP-concentratie en een toename van de UCH-L1-concentratie. Na de verwerking moet het monsterplasma voorzichtig uit de gescheiden rode bloedcellen worden verwijderd, geëxtraheerd uit het bovenste derde deel van het gescheiden plasma. Zorg ervoor dat de buffycoat-interface tussen het plasma en de rode bloedcellen niet wordt verstoord. Er zijn verhoogde UCH-L1-niveaus waargenomen bij monstername van de buffycoat.
Hoogte	GFAP UCH-L1	De i-STAT TBI Plasma-test is niet geëvalueerd op hoogten > 2300 meter. Tot een hoogte van 2300 meter is geen invloed op de prestaties vastgesteld.

Interferentietest

Interferentiestudies zijn gebaseerd op CLSI-richtlijn EP07 3^e editie [20]. De vermelde stoffen zijn voor elke assay geëvalueerd in plasma. Voor de stoffen die als stoorstof worden geïdentificeerd, wordt de interferentie beschreven.

Tabel 14: Testen op storende stoffen

Stof	Testconcentratie		Assay	Interferentie (Ja/Nee)	Opmerking
	µmol/L	mg/dl			
Albumine	150 g/L	15 g/dL	GFAP	Nee	
			UCH-L1	Nee	
Bilirubine	684	40	GFAP	Nee	
			UCH-L1	Nee	
Bilirubine (conjugaat)	475	40	GFAP	Nee	
			UCH-L1	Nee	
Hemoglobine	10 g/L	1000	GFAP	Nee	
			UCH-L1	Nee	
Human Anti-Mouse Antibody (HAMA) ^a	> 160x ^b	N.v.t.	GFAP	Nee	
			UCH-L1	Ja	Hoogste geteste concentratie waarbij geen interferentie werd waargenomen: 40x Testen boven dit niveau toonde verlaagde resultaten ^c
Intralipide (intralipide 20%)	N.v.t.	4747	GFAP	Nee	
			UCH-L1	Nee	
Reumatoïde factor (RF) ^a	1000 IU/mL	N.v.t.	GFAP	Nee	
			UCH-L1	Ja	Hoogste geteste concentratie waarbij geen interferentie werd waargenomen: 500 IE/mL Testen boven dit niveau toonde verlaagde resultaten ^c

Stof	Testconcentratie		Assay	Interferentie (Ja/Nee)	Opmerking
	µmol/L	mg/dl			
Triglyceriden ^a	33,88 mmol/L	3000	GFAP	Nee	
			UCH-L1	Nee	
Paracetamol ^a	1,324 mmol/L	15,6	GFAP	Nee	
			UCH-L1	Nee	
Natriumascorbaat	298	5,25	GFAP	Nee	
			UCH-L1	Nee	
Cafeïne	556	10,8	GFAP	Nee	
			UCH-L1	Nee	
Clopidogrel ^a	21,4	9 µg/mL	GFAP	Nee	
			UCH-L1	Nee	
Dopamine	4,06	0,114	GFAP	Nee	
			UCH-L1	Nee	
Ethanol	130 mmol/L	600	GFAP	Nee	
			UCH-L1	Ja	Hoogste geteste concentratie waarbij geen interferentie werd waargenomen: 65 mmol/L ^d Testen boven deze waarde toonde verlaagde resultaten
Erytromycine	188	0,720	GFAP	Nee	
			UCH-L1	Nee	
Nicotine	5,97	0,00240	GFAP	Nee	
			UCH-L1	Nee	
Metoprololtartraat ^a	18,7	128,06	GFAP	Nee	
			UCH-L1	Nee	
Acetylsalicylzuur ^a	3,62 mmol/L	6521,79	GFAP	Nee	
			UCH-L1	Nee	
Chlooramfenicol	241	7,80	GFAP	Nee	
			UCH-L1	Nee	
Diclofenac	81	2,40	GFAP	Nee	
			UCH-L1	Nee	
Ibuprofen ^a	2,425 mmol/L	50,0	GFAP	Nee	
			UCH-L1	Nee	
Fenytine	238	6	GFAP	Nee	
			UCH-L1	Nee	
Amfetamine	2,44	0,033	GFAP	Nee	
			UCH-L1	Nee	
Benzoylecgonine ^a	8,64	2,5 µg/mL	GFAP	Nee	
			UCH-L1	Nee	
Nicardipine-hydrochloride	0,97	0,0465	GFAP	Nee	
			UCH-L1	Nee	
EDDP†-perchloraat ^a	0,3308	125 ng/mL	GFAP	Nee	
			UCH-L1	Nee	
Methadon	10,3	0,318	GFAP	Nee	
			UCH-L1	Nee	
Methaqualon ^a	32,36	8,1 µg/mL	GFAP	Nee	
			UCH-L1	Nee	
d-methamfetamine ^a	1,865	278,4 ng/mL	GFAP	Nee	
			UCH-L1	Nee	
Morfine	27,3	0,78	GFAP	Nee	
			UCH-L1	Nee	
Oxazepam	15,1	0,432	GFAP	Nee	
			UCH-L1	Nee	
Fencyclidine ^a	0,0357	8,7 ng/mL	GFAP	Nee	
			UCH-L1	Nee	

Stof	Testconcentratie		Assay	Interferentie (Ja/Nee)	Opmerking
	µmol/L	mg/dl			
Secobarbital	66,8	159,17	GFAP	Nee	
			UCH-L1	Nee	
Cocaïne ^a	11,406	3,46 µg/mL	GFAP	Nee	
			UCH-L1	Nee	
Propoxyfeen ^a	9,46	32,11	GFAP	Nee	
			UCH-L1	Nee	
Warfarine	243	7,5	GFAP	Nee	
			UCH-L1	Nee	
Diazepam	105	0,330	GFAP	Nee	
			UCH-L1	Nee	

†2-ethylideen-1,5-dimethyl-3,3-difenylypyrrolidine

^A De testconcentratie die voor deze stof wordt gebruikt, is niet van CLSI-richtlijn EP37 1^e editie [21]

^B De vermelde 'x'-factor geeft het aantal keren meer activiteit aan dan bij een bekend negatief monster voor het vermogen tot kruisreactiviteit met antilichamen in een muissysteemassay.

^C Eén van de vijf monsters die zijn verrijkt voor de aanwezigheid van HAMA en twee van de vijf monsters die zijn verrijkt voor de aanwezigheid van RF vertoonden een interferentie-effect. Zie de opmerking over HAMA of andere heterofiele antistoffen in de sectie Beperkingen van de procedure hierboven.

^D De ethanolconcentratie ligt ruim boven de hoogste therapeutische CLSI-waarde van 43,4 mmol/L (200 mg/dL)

Dit zijn representatieve gegevens en de resultaten kunnen per onderzoek verschillen als gevolg van matrixeffecten. Viscositeit, oppervlaktespanning, troebelheid, ionische sterkte en pH zijn veelvoorkomende oorzaken van matrixeffecten. Het is mogelijk dat andere storende stoffen dan de geteste stoffen worden aangetroffen. De mate van interferentie bij andere dan de genoemde concentraties is mogelijk niet voorspelbaar.









Analytische specificiteit

De i-STAT TBI-plasmacartridge is specifiek voor de meting van GFAP (Glial Fibrillary Acid Protein) en UCH-L1 (Ubiquitin Carboxyl-Terminal Hydrolase L1). De volgende eiwitten in **Tabel 15** met significante homologie voor GFAP of UCH-L1 werden getest bij de hoogst bekende fysiologische waarden en geen van deze eiwitten bleek een significante impact te hebben op de gemeten GFAP- of UCH-L1-spiegels.

Tabel 15: Testen op kruisreactiviteit

Stof	Testconcentratie pg/mL	Assay	Kruisreactiviteit (Ja/Nee)
Keratine type II	10.000	GFAP	Nee
Internexine	77.000	GFAP	Nee
Neurofilament gemiddeld	8600	GFAP	Nee
Neurofilament zwaar	77.000	GFAP	Nee
Neurofilament licht	68	GFAP	Nee
Periferine	5000	GFAP	Nee
Desmine	127.000	GFAP	Nee
Vimentine	354.000	GFAP	Nee
Ubiquitin Carboxyl-Terminal Hydrolase L3 (UCH-L3)	354.000	UCH-L1	Nee

BETEKENIS VAN DE SYMBOLEN

Symbool	Definitie/gebruik
14 	14 dagen opslag bij kamertemperatuur, 18-30 °C.
	Uiterste gebruiksdatum of vervaldatum. De vervaldatum, weergegeven als JJJJ-MM-DD, is de laatste dag waarop het product mag worden gebruikt.
LOT	Partijnummer of batchcode van de fabrikant. Het partijnummer of de batchcode wordt naast dit symbool weergegeven.
	Voldoende voor <n> tests.
EC REP	Geautoriseerd vertegenwoordiger in de Europese Gemeenschap.
	Gebruikstemperatuur. De bovenste en onderste limieten voor opslag liggen naast de bovenste en onderste armen.
REF	Catalogusnummer, lijstnummer of referentie.
	Niet hergebruiken.
	Fabrikant.
	Raadpleeg de gebruiksaanwijzing of de systeemhandleiding voor instructies.
IVD	Medisch hulpmiddel voor <i>in vitro</i> diagnostiek.
CE	Voldoet aan de toepasselijke vereisten van de Europese richtlijn voor <i>in vitro</i> diagnostische apparaten (98/79/EC).
Rx ONLY	Alleen voor voorgeschreven gebruik.
	Alleen voor gebruik met i-STAT Alinity-systeem.

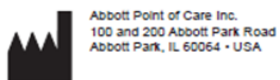
Aanvullende informatie: voor aanvullende productinformatie en technische ondersteuning raadpleegt u de website van Abbott op www.pointofcare.abbott.

REFERENTIES

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. Alle rechten voorbehouden. Gedrukt in de VS.