

i-STAT TBI Cartridge

NOME

i-STAT TBI Cartridge (REF 03S09-25)



USO PREVISTO

Il test i-STAT TBI è un pannello composto da saggi immunologici diagnostici *in vitro* per la misurazione quantitativa della proteina fibrillare acida gliale (GFAP) e dell'ubiquitina idrolasi carbossi-terminale L1 (UCH-L1) nel sangue intero e per un'interpretazione semi-quantitativa dei risultati dei test derivati da questa misurazione, utilizzando lo strumento i-STAT Alinity. L'interpretazione dei risultati dei test viene utilizzata, in combinazione con altre informazioni cliniche, come ausilio alla valutazione di pazienti di età pari o superiore a 18 anni che presentano sospetto trauma cranico lieve (punteggio Glasgow Coma Scale 13-15), che può includere uno dei seguenti quattro criteri clinici: 1) periodo di perdita di coscienza, 2) perdita di memoria riguardante eventi avvenuti immediatamente prima e dopo l'incidente, 3) alterazione dello stato mentale al momento dell'incidente e/o 4) deficit neurologici focali entro 24 ore dal trauma, come contributo alla determinazione della necessità di una TC (tomografia computerizzata) della testa. Un'interpretazione del test come "Non aumentato" è associata all'assenza di lesioni intracraniche traumatiche acute visualizzate su una TAC della testa.

Il test deve essere utilizzato con sangue venoso intero prelevato con anticoagulante EDTA al point-of-care o in un laboratorio clinico da parte di un professionista sanitario.

RIEPILOGO E SPIEGAZIONE / SIGNIFICATO CLINICO

Principio del test

La cartuccia i-STAT TBI è un test immunologico multiplex che contiene test sia per la proteina fibrillare acida gliale (GFAP) che per l'ubiquitina idrolasi carbossi-terminale L1 (UCH-L1). I saggi analizzano la presenza di questi biomarcatori in un singolo campione di sangue intero e, in circa 15 minuti, forniscono un'interpretazione semi-quantitativa del test basata su misurazioni sia di GFAP che di UCH-L1. La cartuccia i-STAT TBI è progettata per essere utilizzata solo sullo strumento i-STAT Alinity.

Entrambi i saggi presenti nella cartuccia utilizzano il metodo ELISA ("enzyme-linked immunosorbent assay") a 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, montato su un chip di silicio. In un'altra sede sul chip di silicio del sensore sono depositati gli anticorpi di rilevamento coniugati all'enzima fosfatasi alcalina (AP) (coniugati di anticorpi di rilevamento-AP) specifici per una regione o un epitopo separato di ciascun antigene. Il campione di sangue intero viene portato a contatto con i sensori, consentendo ai coniugati anticorpo di rilevamento-AP di dissolversi nel campione. Gli antigeni presenti nel campione interagiscono sia con

i coniugati anticorpo di rilevamento-AP che con gli anticorpi di cattura immobilizzati per formare un sandwich (anticorpo di rilevamento-AP/antigene/anticorpo di cattura) sulle superfici dei rispettivi sensori elettrochimici durante un periodo di incubazione di circa dodici minuti. Il campione e i coniugati anticorpo di rilevamento-AP in eccesso vengono poi rimossi dai sensori mediante lavaggio. All'interno del liquido di lavaggio è presente un substrato per l'enzima AP. L'enzima AP all'interno del sandwich cliva il substrato, rilasciando un prodotto elettrochimicamente rilevabile. Il sensore elettrochimico (amperometrico) di ciascun saggio misura tale prodotto enzimatico, che è proporzionale alla concentrazione di GFAP e UCH-L1 all'interno del campione.

La cartuccia i-STAT TBI è una cartuccia per test monouso. La cartuccia contiene un chip biosensore e tutti i reagenti necessari per eseguire il ciclo di test. Tutti i movimenti dei fluidi (campione di test o reagente) sono controllati automaticamente dallo strumento i-STAT Alinity mediante interazione elettromeccanica con la cartuccia. Non sono necessari ulteriori reagenti o passaggi per utilizzare la cartuccia.

Significato clinico

Il trauma cranico (Traumatic Brain Injury, TBI) rappresenta la lesione strutturale o la compromissione fisiologica della funzionalità cerebrale causata dall'impatto di una forza meccanica esterna sul cervello. La lesione risultante può essere classificata da lieve a grave in base ai sintomi clinici, al livello di coscienza e a tecniche di neuroimaging. Il trauma cranico grave si presenta con sintomi evidenti, tuttavia, la diagnosi di trauma cranico lieve risulta ancora difficile da emettere usando criteri oggettivi. La tomografia computerizzata (TC), la tecnica di neuroimaging più comunemente utilizzata nella valutazione acuta dei pazienti con trauma cranico, è vantaggiosa rispetto alla risonanza magnetica (RM) per la sua rapida acquisizione e l'elevata risoluzione spaziale per le strutture anatomiche dettagliate presenti nella testa. Si stima che il 90% delle scansioni TC della testa in pazienti con sospetto TBI lieve dia risultati negativi per trauma cranico clinicamente importante [1]. Una singola TC della testa senza contrasto espone il paziente ad una dose di radiazioni paragonabile a otto mesi di esposizione al fondo di radioattività naturale [2]. Per l'assistenza ai pazienti, è importante evitare l'uso non necessario del neuroimaging e l'esposizione alle radiazioni associata, in particolare per prevenire lo sviluppo di cataratte o tumori maligni che interessano organi radiosensibili, come la ghiandola salivare, la ghiandola tiroidea e la retina. La misurazione della proteina fibrillare acida gliale (GFAP) e dell'ubiquitina idrolasi carbossi-terminale L1 (UCH-L1) rilasciate dal cervello nel sangue è stata proposta come metodo per ridurre l'esposizione non necessaria alle radiazioni nei pazienti con sospetto TBI lieve e fornire un'opportunità per migliorare la cura di questo gruppo di pazienti [3,4].

Proteina fibrillare acida gliale

La proteina fibrillare acida gliale (GFAP) è una proteina strutturale degli astrociti ed è presente nel parenchima cerebrale. Metting e colleghi hanno dimostrato che la GFAP sierica era aumentata nei pazienti con trauma cranico e TC anormale e che era innalzata anche nei pazienti con lesioni assonali alla risonanza magnetica tre mesi dopo l'infortunio [5]. In uno studio di Papa e colleghi, la GFAP era rilevabile nel siero meno di 1 ora dopo il trauma cranico ed era utile per distinguere in modo affidabile tra i pazienti traumatizzati con TBI lieve e i pazienti senza trauma alla testa [6]. In questo stesso studio, i livelli di GFAP nel sangue erano innalzati nei pazienti con anomalie intracraniche traumatiche alla TC rispetto ai pazienti senza lesioni e potevano anche essere usati per predire quali pazienti avrebbero necessitato di un intervento neurochirurgico [6].

Ubiquitina idrolasi carbossi-terminale L1

L'ubiquitina idrolasi carbossi-terminale-L1 (UCH-L1) è una proteina coinvolta nel metabolismo dell'ubiquitina all'interno dei neuroni [7]. Aumenti della UCH-L1 ematica sono stati rilevati nel siero dei pazienti con trauma cranico lieve e moderato entro un'ora dalla lesione[8]. I livelli misurati entro 4

ore dalla lesione erano significativamente più alti nei pazienti con lesioni da TBI alla TC rispetto ai soggetti con un normale aspetto intracranico alla TC. È stato dimostrato che i livelli ematici di UCH-L1 sono in grado di discriminare i pazienti con TBI lieve dai pazienti senza lesioni alla testa e, in modo analogo a GFAP, i livelli di UCH-L1 erano molto più alti nei pazienti che richiedevano un intervento neurochirurgico [8].

REAGENTI

Contenuto

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

Ingrediente reattivo	Origine biologica	Quantità minima
Coniugato Anticorpo/Fosfatasi alcalina	IgG Murino/Intestino Bovino	0,005 µg
IgG	IgG murine	18,0 µg
IgG	IgG di capra	12,0 µg
IgG	IgG di coniglio	18,0 µg
IgM	IgM murino	0,60 µg
Sodio amminofenil fosfato	N/D	3 mg
Eparina	Intestino suino	0,5 IU

Avvertenze e precauzioni

- Per uso diagnostico *in vitro*.
- NON RIUTILIZZARE—le cartucce sono intese per essere esclusivamente monouso.
- Benché il campione sia contenuto all'interno della cartuccia, le cartucce usate devono essere smaltite come rifiuti a rischio biologico, in base alle linee guida delle normative locali, statali e nazionali.
- L'i-STAT System esegue automaticamente un set completo di controlli di qualità delle prestazioni dello strumento e della cartuccia ogni volta che viene testato un campione. Questo sistema di qualità interno sopprime i risultati generando un errore di controllo qualità (Quality Check Failure, QCF), se lo strumento o la cartuccia non soddisfano determinate specifiche. Per ridurre al minimo la probabilità di fornire un risultato con errore clinicamente significativo, le specifiche interne sono molto rigorose. Data la rigorosità di queste specifiche, è tipico che il sistema sopprima una percentuale molto piccola di risultati nel normale funzionamento. Se, tuttavia, lo strumento o le cartucce sono stati compromessi, i risultati possono essere soppressi in modo persistente ed è necessario sostituire l'uno o l'altra per ripristinare le normali condizioni operative. Laddove, nell'attesa di sostituire le cartucce o gli strumenti, l'indisponibilità dei risultati non sia accettabile, Abbott Point of Care Inc. raccomanda di mantenere sia uno strumento i-STAT Alinity di scorta sia cartucce di un numero di lotto diverso.
- Quando si verifica un QCF, sullo strumento i-STAT verranno visualizzati un numero di codice e il passaggio successivo da eseguire. Fare riferimento al Manuale operativo dell'i-STAT Alinity System per ulteriori informazioni sui QCF. Il tasso di errore dovuto ai QCF può arrivare al 3,41%. Il tasso di errore per due cartucce consecutive dovuto ai QCF può arrivare allo 0,34%.

Per ulteriori avvertenze e precauzioni sull'i-STAT Alinity System, consultare il Manuale dell'i-STAT Alinity System disponibile all'indirizzo www.globalpointofcare.abbott.

Condizioni di conservazione

Nota: Per prestazioni ottimali, si raccomanda di conservare la cartuccia a una temperatura compresa tra 2 e 8 °C.

- La data di scadenza, espressa sulla confezione nel formato AAAA-MM-GG, indica l'ultimo giorno in cui il prodotto può essere utilizzato.
- Conservazione refrigerata a 2-8 °C fino alla data di scadenza.
- Conservazione a temperatura ambiente a 18-30 °C fino a 14 giorni.
- Prima dell'uso, lasciare che le cartucce refrigerate si equilibrino a temperatura ambiente, per 5 minuti per una singola cartuccia e per 1 ora per una scatola intera, come descritto successivamente nella Procedura per l'analisi della cartuccia. Le cartucce devono essere a temperatura ambiente prima di essere prelevate dalla confezione monodose.

STRUMENTI

La cartuccia i-STAT TBI è concepita per l'uso con lo strumento i-STAT Alinity.

Per una descrizione più dettagliata dello strumento e delle procedure di sistema, fare riferimento al Manuale operativo dell'i-STAT Alinity System disponibile sul sito www.globalpointofcare.abbott.

RACCOLTA DI CAMPIONI E PREPARAZIONE PER L'ANALISI

Tipi di campioni

Sangue venoso intero raccolto con anticoagulante EDTA

Volume del campione: 20 µL

Opzioni di raccolta del sangue e tempistica del test (tempo dalla raccolta al riempimento della cartuccia)

Saggio	Provette di evacuazione	Tempistiche del test
GFAP UCH-L1	EDTA Riempire la provetta seguendo le raccomandazioni del produttore	1 ora

PROCEDURA PER L'ANALISI DELLA CARTUCCIA

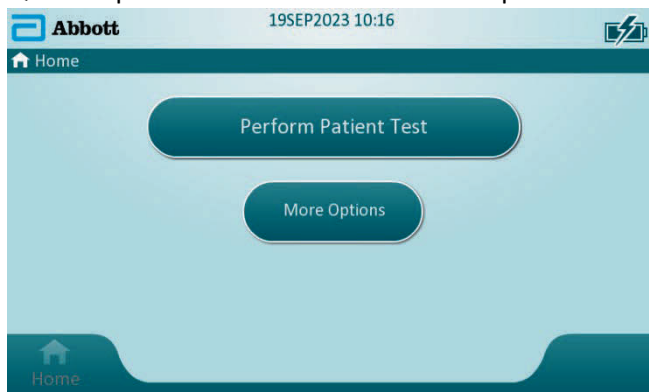
L'i-STAT System deve essere utilizzato da professionisti sanitari formati e certificati per l'uso del sistema e deve essere utilizzato in linea con le politiche e le procedure della struttura.

Ciascuna cartuccia è sigillata in una confezione monodose (confezione singola della cartuccia) per la protezione durante lo stoccaggio - non utilizzare se la confezione monodose è stata danneggiata o forata.

- La cartuccia non deve essere rimossa dalla confezione monodose protettiva fino a quando non è a temperatura ambiente (18-30 °C). Per ottenere risultati ottimali, la cartuccia e lo strumento devono essere a temperatura ambiente.
- Dal momento che la condensa su una cartuccia fredda può impedire un corretto contatto con lo strumento, lasciare che le cartucce refrigerate raggiungano la temperatura ambiente per 5 minuti per una sola cartuccia e per 1 ora per un'intera scatola prima dell'uso.
- Utilizzare la cartuccia subito dopo averla estratta dalla confezione monodose protettiva; un'esposizione prolungata può determinare un errore della cartuccia nel controllo qualità.
- Non riporre cartucce non aperte, precedentemente refrigerate nel refrigeratore.
- Le cartucce possono essere conservate a temperatura ambiente per il tempo indicato sulla scatola.

Esecuzione dell'analisi paziente

1. Premere il tasto di accensione per accendere lo strumento.
2. Dalla schermata Home, toccare *"Perform Patient Test"* (Eseguire il test del paziente). Questa operazione consente di avviare il percorso di esecuzione del test del paziente.



3. Seguire le istruzioni sullo schermo fino a *"Scan or Enter OPERATOR ID"* (Eseguire la scansione o immettere l'ID OPERATORE").
4. Seguire le istruzioni sullo schermo fino a *"Scan or Enter PATIENT ID"* (Eseguire la scansione o immettere l'ID PAZIENTE")
5. Continuare a seguire le istruzioni sullo schermo per procedere con il test sul paziente. *"Scan (CARTRIDGE POUCH) Barcode"* (Eseguire la scansione del codice a barre (BUSTA DELLA CARTUCCIA)), è richiesta la scansione. Questa informazione non può essere immessa manualmente.
6. Seguire le istruzioni sullo schermo fino a *"Close and Insert Filled Cartridge"* (Chiudere e inserire la 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 lasciata equilibrare a temperatura ambiente su una superficie piana.
8. Capovolgere una provetta per il prelievo del sangue con EDTA almeno 10 volte. Prelevare un piccolo campione dalla provetta con EDTA.

9. Riempire immediatamente la cartuccia dirigendo la punta del dispositivo di trasferimento nel pozzetto del campione della cartuccia.
10. Erogare lentamente il campione fino a quando non raggiunge il segno di riempimento indicato sulla cartuccia. La cartuccia è correttamente riempita quando il campione raggiunge il segno di riempimento e nel pozzetto è presente una piccola quantità del campione. Il campione deve essere continuo, senza bolle o rotture.
11. Far scorrere la clip di chiusura della cartuccia sul pozzetto del campione.
12. Inserire **immediatamente** la cartuccia sigillata nella porta della cartuccia fino allo scatto di posizionamento. Una volta inserita la cartuccia, viene visualizzato il messaggio "Contacting Cartridge" (Contatto con la cartuccia in corso) seguito dalla barra di conto alla rovescia. Vengono anche visualizzate le seguenti allerte: "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 - Lo strumento deve rimanere in piano).
13. Attendere il completamento del test. Una volta completato il test, vengono visualizzati i risultati.

Tempo di analisi

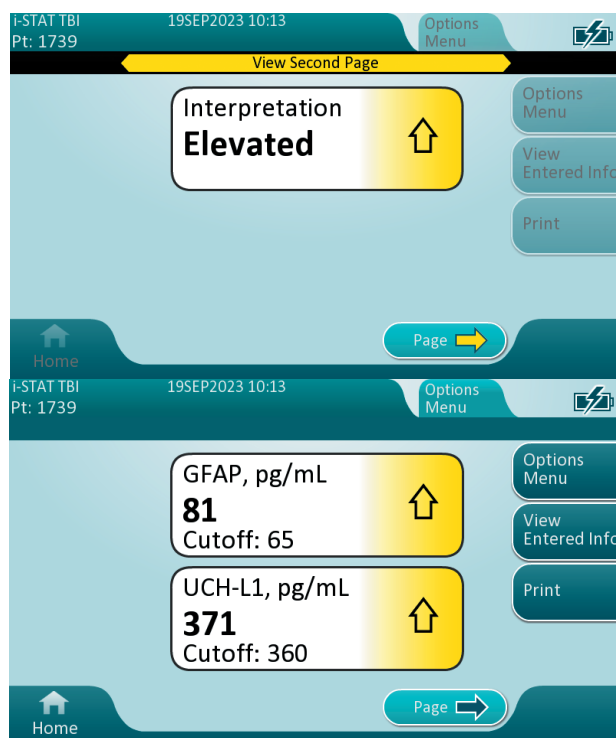
15 minuti.

Risultati

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

Interpretazione dei risultati

I risultati di i-STAT TBI vengono visualizzati su due pagine sullo strumento i-STAT Alinity. La prima pagina è l'interpretazione del test ("Elevated", "Not Elevated", "Repeat Test" ("Aumentato", "Non aumentato", "Ripetere il test")) mostrata nella tabella di seguito. La seconda pagina mostra i risultati quantitativi. Nel caso di interpretazione "Ripetere il test", la seconda pagina non è disponibile. Di seguito è riportato un esempio delle pagine di interpretazione e dei risultati.



- Nell'esempio, i riquadri dei risultati sono contrassegnati in giallo. Nella pagina dell'interpretazione, il giallo indica un'interpretazione "aumentata". Nella pagina dei risultati, il colore giallo indica i risultati quantitativi che si trovano al di sopra del valore soglia. Lo scopo è quello di attirare l'attenzione dell'operatore.
- Il pulsante lampeggiante nella parte inferiore della schermata compare quando sono presenti più pagine dei 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** (Disattiva audio) o rimuovere la cartuccia per silenziarlo.

La tabella seguente delinea la matrice di interpretazione del test in base ai risultati del test per GFAP e UCH-L1 rispetto ai valori soglia. I valori soglia del saggio sono stati stabiliti in 65 pg/ml per GFAP e 360 pg/ml per UCH-L1.

Matrice di interpretazione del test

Risultato del saggio per GFAP (rispetto alla soglia di 65 pg/mL)	Risultato del saggio per UCH-L1 (rispetto alla soglia di 360 pg/mL)	Interpretazione del test
Inferiore	Inferiore	Non aumentato
Inferiore	Uguale o superiore	Aumentato
Uguale o superiore	Inferiore	Aumentato
Uguale o superiore	Uguale o superiore	Aumentato
Uguale o superiore	***†	Aumentato
Inferiore	Non riportato	Ripetere il test‡
***†	Uguale o superiore	Aumentato
Non riportato	Inferiore	Ripetere il test‡
Non riportato	Non riportato	Ripetere il test‡

† Condizione "star-out". Viene visualizzato "****" al posto di un risultato quantitativo. Lo strumento non è in grado di determinare un risultato quantitativo da un particolare sensore sulla cartuccia a causa del rilevamento di un segnale non caratteristico dal sensore. Dato che l'altro saggio fornisce un risultato uguale o superiore alla soglia, è possibile riportare un'interpretazione del test. Fare riferimento al Manuale operativo dell'i-STAT Alinity System per ulteriori informazioni sugli "star-out".

‡ I risultati non sono disponibili per entrambi i saggi, o per un saggio e l'altro saggio fornisce un risultato inferiore alla soglia. "Ripetere il test" apparirà come schermata di errore di controllo qualità (QCF) con codice di errore 152-01. Ripetere il test con una cartuccia appena riempita. Se viene visualizzato lo stesso QCF, contattare l'amministratore di sistema per ulteriori istruzioni. Fare riferimento al Manuale operativo dell'i-STAT Alinity System per ulteriori informazioni sui QCF.

Un'interpretazione del test come "Non aumentato" è associata all'assenza di lesioni intracraniche traumatiche acute visualizzate su una TAC della testa.

L'interpretazione del test "Aumentato" suggerisce che è necessario prendere in considerazione un'ulteriore valutazione mediante scansione TC della testa.

INTERVALLO REFERTABILE

Saggio	Limite inferiore dell'intervallo refertabile (pg/ml)	Limite superiore dell'intervallo refertabile (pg/ml)
GFAP	47	10000
UCH-L1	87	3200

I risultati sono preceduti dai simboli maggiore (>) o minore (<) se il risultato non rientra nell'intervallo da refertabile.

PROCEDURA DI TEST DELLA QUALITÀ

Controllo di qualità

Per informazioni sull'esecuzione del controllo di qualità del liquido, fare riferimento alle istruzioni per l'uso di i-STAT TBI Control Levels 1, 2 all'indirizzo www.globalpointofcare.abbott.

Verifica della calibrazione

Per informazioni sull'esecuzione dei test di verifica della calibrazione, fare riferimento alle istruzioni per l'uso di i-STAT TBI Calibration Verification 1-3, all'indirizzo www.globalpointofcare.abbott.

Ogni laboratorio deve seguire le normative locali, statali e nazionali in materia di materiali per il controllo della qualità.

TRACCIABILITÀ METROLOGICA

Il test del sistema i-STAT per la proteina fibrillare acida gliale (GFAP) o l'ubiquitina idrolasi carbossi-terminale L1 (UCH-L1) misura la concentrazione di quantità di sostanza di GFAP e UCH-L1 nella frazione plasmatica del sangue intero (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 gliale (GFAP) né per l'ubiquitina idrolasi carbossi-terminale L1 (UCH-L1). I valori di GFAP e UCH-L1 assegnati ai controlli i-STAT e ai materiali per la verifica della calibrazione sono riconducibili a calibratori di lavoro Abbott preparati utilizzando GFAP e UCH-L1 ricombinanti (esprese e purificate da *E. coli*). I calibratori di lavoro sono riconducibili a uno standard di riferimento interno, preparato a partire da GFAP e UCH-L1 ricombinanti (esprese e purificate da *E. coli*).

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

Per ottenere informazioni aggiuntive e assistenza tecnica, fare riferimento al sito Web dell'azienda all'indirizzo www.globalpointofcare.abbott.

VALORI ATTESI

Uno studio sull'intervallo di riferimento secondo CLSI EP28-A3c^[9] è stato condotto con una popolazione generale con sede negli Stati Uniti. Campioni di sangue venoso intero provenienti da 150 soggetti di età compresa tra 18 e 83 anni che non hanno riportato alcuna anamnesi di patologia neurologica entro 1 anno sono stati testati con la cartuccia i-STAT TBI con l'i-STAT Alinity System per determinare i livelli di GFAP e UCH-L1. Sulla base dei risultati del test, è stato determinato che un intervallo di riferimento del 95% di una popolazione apparentemente sana di ciascun biomarcatore era <47 – 53 pg/mL per GFAP e <87 – 251 pg/mL UCH-L1.

La quota delle misurazioni di GFAP e UCH-L1 che era al di sotto del limite inferiore dell'intervallo del saggio era rispettivamente pari al 94,0% (141/150) e 56,7% (85/150). Sulla base dei risultati del test eseguiti con la cartuccia TBI i-STAT con l'i-STAT Alinity System, lo 0,7% (1/150) degli individui di una popolazione apparentemente sana ha ricevuto un'interpretazione di "aumentato" nel test per i biomarcatori.

PRESTAZIONI CLINICHE

Per stabilire le prestazioni cliniche del test i-STAT TBI, è stato condotto uno studio pivotale utilizzando campioni di sangue venoso intero raccolti in modo prospettico. I test dei campioni di sangue intero sono stati condotti presso venti centri clinici negli Stati Uniti. Le strutture coinvolte e il personale dello studio che ha eseguito il test erano rappresentativi degli utenti finali del point of care (POC). Tra il personale dello studio che ha condotto i test vi erano professionisti medici, infermieri, coordinatori della ricerca in studio, ricercatori assistenti, ricercatori associati, assistenti di laboratorio e tecnici di flebotomia.

I campioni sono stati raccolti in uno studio clinico prospettico e multicentrico che ha arruolato uomini e donne consenzienti di età pari o superiore a 18 anni che si sono presentati presso il pronto soccorso (PS) con sospetto trauma cranico con punteggi iniziali della Glasgow Coma Scale (GCS) di 13-15 e che sono stati sottoposti a tomografia computerizzata (CT) prescritta come parte della loro assistenza clinica standard. I soggetti sono stati arruolati in 20 centri clinici negli Stati Uniti.

Le scansioni TC sono state eseguite in conformità con gli standard di cura dei centri clinici. Le immagini sono state trasmesse a un sistema centrale di acquisizione dati. Le immagini sono state interpretate da almeno due neuroradiologi che lavoravano in cieco relativamente agli altri dati clinici e di laboratorio; prima di condurre la revisione sono state stabilite le procedure per l'assegnazione del punteggio alle immagini. L'outcome clinico era basato sull'interpretazione consensuale tra due neuroradiologi con l'eventuale giudizio di un terzo neuroradiologo. Gli outcome erano stati positivi o negativi, come definito rispettivamente dalla presenza o assenza di lesioni intracraniche traumatiche acute. Il trauma cranico era definito come qualsiasi riscontro indotto o correlato a un trauma visualizzato alla TC della testa.

Il sangue venoso intero è stato raccolto in provette per la raccolta di sangue con K₂EDTA da ciascun soggetto entro 24 ore dalla lesione alla testa utilizzando un prelievo venoso. Nell'analisi sono stati inclusi i campioni di 970 soggetti.

I dati demografici dei soggetti rappresentati nell'analisi delle prestazioni cliniche sono riepilogati nella tabella di seguito.

Dati demografici

Caratteristica	Esito esame TC testa		Totale
	Positivo	Negativo	
N	283	687	970
Età (anni)			
Media	51,1	45,0	46,8
Mediana	52,0	42,0	46,0
Deviazione standard	19,68	18,92	19,33
Minimo	18	18	18
Massimo	96	97	97
Genere, N (%)			
Uomini	187 (66,1%)	434 (63,2%)	621 (64,0%)

Caratteristica	Esito esame TC testa		Totale
	Positivo	Negativo	
Donne	94 (33,2%)	252 (36,7%)	346 (35,7%)
Non specificato/Non segnalato	2 (0,7%)	1 (0,1%)	3 (0,3%)
Razza, N (%)			
Bianchi	224 (79,2%)	441 (64,2%)	665 (68,6%)
Neri o afroamericani	20 (7,1%)	152 (22,1%)	172 (17,7%)
Asiatici	11 (3,9%)	38 (5,5%)	49 (5,1%)
Nativi di Hawaii/Isole del Pacifico	4 (1,4%)	6 (0,9%)	10 (1,0%)
Nativi americani o dell'Alaska	4 (1,4%)	8 (1,2%)	12 (1,2%)
Asiatici, Bianchi	2 (0,7%)	3 (0,4%)	5 (0,5%)
Asiatici, neri o afroamericani	0 (0,0%)	1 (0,1%)	1 (0,1%)
Neri o afroamericani, nativi americani o dell'Alaska	0 (0,0%)	2 (0,3%)	2 (0,2%)
Bianchi, neri o afroamericani	0 (0,0%)	5 (0,7%)	5 (0,5%)
Non riportata	10 (3,5%)	19 (2,8%)	29 (3,0%)
Sconosciuto	8 (2,8%)	12 (1,7%)	20 (2,1%)
Etnia, N (%)			
Ispanica o latina	67 (23,7%)	121 (17,6%)	188 (19,4%)
Non ispanica o latina	209 (73,9%)	551 (80,2%)	760 (78,4%)
Sconosciuto	6 (2,1%)	6 (0,9%)	12 (1,2%)
Non riportata	1 (0,4%)	9 (1,3%)	10 (1,0%)

Sono state riportate in tabella le caratteristiche del trauma cranico dei 970 soggetti nell'analisi delle prestazioni. Le informazioni riguardanti il tempo trascorso dal trauma cranico all'esame, dal trauma cranico alla TC e dal trauma cranico al prelievo di sangue, nonché la GCS, la valutazione neurologica, il meccanismo della lesione e le evidenze fisiche di trauma, classificate in base ai risultati della TC alla testa, sono mostrate nella tabella sottostante.

Caratteristiche del trauma cranico

Valutazione	Esito esame TC testa		Totale
	Positivo	Negativo	
N	283	687	970
Tempo dal trauma cranico alla valutazione iniziale (ore)*			
Media	2,0	1,3	1,5
Mediana	1,0	0,8	0,9
Deviazione standard	2,01	1,45	1,67
Intervallo	(1,0, 10,2)	(0,8, 10,0)	(0,8, 10,2)
Tempo dal trauma cranico alla TC (ore)*			
Media	2,6	2,5	2,6
Mediana	1,7	2,0	1,9
Deviazione standard	2,37	1,80	1,98
Intervallo	(0,2, 11,4)	(0,3, 10,7)	(0,2, 11,4)
Tempo dal trauma cranico al prelievo di sangue (ore)*			
Media	14,5	8,8	10,4
Mediana	13,5	5,8	8,1
Deviazione standard	6,65	6,43	6,99
Intervallo	(2,0, 24,0)	(1,5, 24,0)	(1,5, 24,0)
Glasgow Coma Score – N (%)			
13	28 (9,9%)	11 (1,6%)	39 (4,0%)
14	79 (27,9%)	90 (13,1%)	169 (17,4%)
15	176 (62,2%)	586 (85,3%)	762 (78,6%)
Valutazione neurologica - N (%) di soggetti che hanno sperimentato:			
Perdita di coscienza (LOC)	225 (79,5%)	450 (65,5%)	675 (69,6%)
Confusione/Alterazione della coscienza (AOC)	195 (68,9%)	504 (73,4%)	699 (72,1%)
Vomito	24 (8,5%)	21 (3,1%)	45 (4,6%)
Amnesia post-traumatica (PTA)	196 (69,3%)	409 (59,5%)	605 (62,4%)
Crisi epilettiche post-traumatiche	3 (1,1%)	0 (0,0%)	3 (0,3%)
Soggetti con intossicazione da farmaci al momento della presentazione alla struttura	48 (17,0%)	66 (9,6%)	114 (11,8%)
Soggetti con intossicazione da alcol al momento della presentazione alla struttura	49 (17,3%)	61 (8,9%)	110 (11,3%)

Valutazione	Esito esame TC testa		Totale
	Positivo	Negativo	
Meccanismo di lesione - N (%) dei soggetti colpiti:			
Accelerazione/Decelerazione	68 (24,0%)	221 (32,2%)	289 (29,8%)
Impatto diretto (colpo alla testa)	44 (15,5%)	85 (12,4%)	129 (13,3%)
Impatto diretto (testa contro un oggetto)	157 (55,5%)	437 (63,6%)	594 (61,2%)
Schiacciamento	0 (0,0%)	3 (0,4%)	3 (0,3%)
Esplosione	0 (0,0%)	1 (0,1%)	1 (0,1%)
Caduta a livello del suolo	82 (29,0%)	170 (24,7%)	252 (26,0%)
Caduta da un'altezza >1 metro	39 (13,8%)	79 (11,5%)	118 (12,2%)
Altro	15 (2,2%)	7 (2,5%)	22 (2,3%)
Evidenze fisiche* – N (%) di soggetti con:			
Trauma visibile sopra la clavicola	214 (75,6%)	422 (61,4%)	636 (65,6%)
Segni di frattura basale del cranio	37 (13,1%)	7 (1,0%)	44 (4,5%)

*In base all'orario in cui il soggetto è arrivato all'ospedale dello studio per le valutazioni neurologiche.

Le stime delle prestazioni cliniche del test i-STAT TBI sono mostrate nella tabella di seguito. Su 970 soggetti, 283 soggetti hanno ricevuto un risultato positivo alla TC. Di questi 283 soggetti, per 273 il risultato del test TBI i-STAT era "aumentato" con campioni di sangue intero venoso (sensibilità clinica = 96,5% (273/283)). Dieci soggetti con risultati positivi alla TC hanno ricevuto un risultato "non aumentato" del test i-STAT TBI. Il tasso di risultati falsi negativi (FN) era del 3,5% (10/283). Nei dieci soggetti identificati come falsi negativi utilizzando il test i-STAT TBI per i campioni di sangue venoso intero non è stata identificata una lesione che richiedeva un intervento chirurgico. 14 soggetti sono stati associati a lesioni che richiedevano un intervento chirurgico e il test TBI i-STAT ha classificato correttamente tutti i 14 soggetti TC-positivi con un risultato del test "aumentato". Su 687 soggetti risultati negativi alla TAC, 277 avevano un risultato "non aumentato" del test i-STAT TBI (specificità clinica = 40,3% (277/687)). Il tasso di risultati falsi positivi (FP) era del 59,6% (410/687).

Nello studio clinico, la prevalenza dei soggetti giudicati positivi alla TC era del 29,2% (283/970). Nel complesso, vi sono stati 287 soggetti con risultati del test i-STAT TBI "non aumentato". Di questi, 277 soggetti sono risultati negativi alla TAC. Il valore predittivo negativo (NPV) del saggio era del 96,5% (277/287) per una prevalenza del 29,2%. Il valore del NPV alla prevalenza del 6% è del 99,4% (IC 95%: 99,0%, 99,7%).

Prestazioni cliniche

Interpretazione del test i-STAT TBI	Risultato giudicato della scansione CT		Totale
	Positivo	Negativo	
Aumentato	273	410	683
Non aumentato	10	277	287
Totale	283	687	970

Parametri delle prestazioni cliniche	N=970	Intervallo di confidenza al 95%
Prevalenza di soggetti positivi alla TC	29,2% (283/970)	N/D
Sensibilità clinica	96,5% (273/283)	(93,6%, 98,1%)*
Specificità clinica	40,3% (277/687)	(36,7%, 44,0%)*
Valore predittivo negativo (NPV)	96,5% (277/287)	(93,7%, 98,1%)†
Valore predittivo positivo (PPV)	40,0% (273/683)	(38,4%, 41,5%)†
Rapporto di verosimiglianza negativo (LRN)	0,09	(0,05, 0,16)‡
Rapporto di verosimiglianza positivo (LRP)	1,62	(1,52, 1,73)‡

* Gli intervalli di confidenza al 95% vengono calcolati utilizzando il metodo del punteggio Wilson per una porzione binomiale (vedere CLSI EP12-Ed3)

† Gli intervalli di confidenza al 95% per i valori predittivi sono calcolati in base agli intervalli di confidenza dei corrispondenti rapporti di verosimiglianza

‡ Gli intervalli di confidenza al 95% sono calcolati utilizzando il metodo asintotico per un rapporto di due proporzioni binomiali

CARATTERISTICHE DELLE PRESTAZIONI

Di seguito sono riepilogate le prestazioni tipiche dei saggi per GFAP e UCH-L1 all'interno della cartuccia i-STAT TBI con l'i-STAT Alinity System.

Precisione

È stato condotto uno studio in contesti point-of-care presso tre (3) centri clinici sulla base delle linee guida CLSI EP05-A3 [10]. In ciascun centro sono stati preparati campioni di sangue venoso intero che coprivano le concentrazioni di GFAP e UCH-L1 all'interno dell'intervallo refertabile (otto (8) campioni di GFAP e otto (8) campioni di UCH-L1 presso il Centro 1; otto (8) campioni di GFAP e 13 campioni di UCH-L1 presso il Centro 2; sette (7) campioni di GFAP e otto (8) campioni di UCH-L1 presso il Centro 3). In ciascun centro ogni campione è stato testato lo stesso giorno da due (2) operatori con tre (3) sedute e quattro (4) misurazioni del saggio per seduta per un totale di 24 misurazioni per campione per centro. Per ciascun campione e in ciascun centro sono state calcolate la ripetibilità, l'imprecisione tra gli strumenti, tra gli operatori e all'interno del centro dei saggi GFAP e UCH-L1 e il tutto è mostrato nelle tabelle seguenti. L'imprecisione all'interno del centro include i componenti dell'imprecisione relativi a ripetibilità, imprecisione tra strumenti e tra operatori.

Precisione del saggio per GFAP nel sangue intero presso il point of care, Centro 1

Campione	N	Media	Ripetibilità		Tra strumenti		Tra operatori		All'interno del centro	
			SD	CV	SD	CV	SD	CV	SD	CV
			(pg/ml)	(%)	(pg/ml)	(%)	(pg/ml)	(%)	(pg/ml)	(%)
1	24	63,3	9,84	15,53	0,00	0,00	2,98	4,70	10,28	16,23
2	23†	64,3	11,72	18,23	6,76	10,51	4,25	6,61	14,18	22,06
3	24	103,5	10,85	10,48	0,00	0,00	2,22	2,14	11,07	10,70
4	23†	128,5	14,51	11,29	0,00	0,00	0,00	0,00	14,51	11,29
5	24	986,3	88,48	8,97	0,00	0,00	0,00	0,00	88,48	8,97
6	24	3431,6	338,46	9,86	0,00	0,00	104,36	3,04	354,19	10,32
7	24	6371,3	637,41	10,00	0,00	0,00	162,96	2,56	657,91	10,33
8	24	7836,9	730,91	9,33	0,00	0,00	102,96	1,31	738,13	9,42

Precisione del saggio per GFAP nel sangue intero presso il point of care, Centro 2

Campione	N	Media	Ripetibilità		Tra strumenti		Tra operatori		All'interno del centro	
			SD	CV	SD	CV	SD	CV	SD	CV
			(pg/ml)	(%)	(pg/ml)	(%)	(pg/ml)	(%)	(pg/ml)	(%)
1	24	60,9	11,08	18,18	0,00	0,00	2,15	3,53	11,28	18,52
2	24	57,7	7,24	12,56	4,60	7,97	5,28	9,16	10,07	17,47
3	24	148,1	12,08	8,16	0,00	0,00	0,00	0,00	12,08	8,16
4	24	83,7	6,98	8,34	0,00	0,00	0,00	0,00	6,98	8,34
5	24	900,6	28,89	3,21	10,84	1,20	0,00	0,00	30,85	3,43
6	24	3731,1	161,63	4,33	0,00	0,00	121,29	3,25	202,08	5,42
7	24	5762,3	289,18	5,02	0,00	0,00	0,00	0,00	289,18	5,02
8	24	8310,3	499,50	6,01	0,00	0,00	0,00	0,00	499,50	6,01

Precisione del saggio per GFAP nel sangue intero presso il point of care, Centro 3

Campione	N	Media	Ripetibilità		Tra strumenti		Tra operatori		All'interno del centro	
			SD	CV	SD	CV	SD	CV	SD	CV
			(pg/ml)	(%)	(pg/ml)	(%)	(pg/ml)	(%)	(pg/ml)	(%)
1	23‡	58,9	4,47	7,59	2,60	4,41	0,00	0,00	5,17	8,78
2	22§	67,2	16,54	24,62	0,00	0,00	0,00	0,00	16,54	24,62
3	24	145,4	10,54	7,25	0,00	0,00	3,28	2,26	11,03	7,59
4	24	962,1	56,81	5,90	24,53	2,55	0,00	0,00	61,88	6,43
5	24	2954,5	167,36	5,66	0,00	0,00	3,12	0,11	167,39	5,67
6	24	6226,4	246,48	3,96	18,23	0,29	20,69	0,33	248,02	3,98
7	23¶	8366,9	502,57	6,01	0,00	0,00	168,21	2,01	529,97	6,33

‡ un (1) risultato non ottenuto a causa di un errore di controllo qualità (QCF) o di star-out

§ due (2) risultati non ottenuti a causa di un errore di controllo qualità (QCF) o star-out

¶ un (1) risultato non ottenuto a causa di un errore dell'operatore

Precisione del saggio per UCH-L1 nel sangue intero presso il point of care, Centro 1

Campione	N	Media	Ripetibilità		Tra strumenti		Tra operatori		All'interno del centro	
			SD	CV	SD	CV	SD	CV	SD	CV
			(pg/ml)	(%)	(pg/ml)	(%)	(pg/ml)	(%)	(pg/ml)	(%)
1	23‡	215,7	16,58	7,69	0,00	0,00	0,00	0,00	16,58	7,69
2	24	243,5	19,35	7,95	0,00	0,00	11,14	4,57	22,33	9,17
3	24	333,7	28,69	8,60	12,79	3,83	17,15	5,14	35,79	10,7
4	22	438,9	55,79	12,71	0,00	0,00	0,00	0,00	55,79	12,7
5	24	486,7	25,57	5,25	6,37	1,31	9,33	1,92	27,96	5,74
6	24	1451,4	106,30	7,32	0,00	0,00	70,00	4,82	127,28	8,77
7	24	1746,3	96,10	5,50	0,00	0,00	0,00	0,00	96,10	5,50
8	22‡¶	3020,3	146,12	4,84	20,19	0,67	57,99	1,92	158,50	5,25

Precisione del saggio per UCH-L1 nel sangue intero presso il point of care, Centro 2

Campione	N	Media	Ripetibilità		Tra strumenti		Tra operatori		All'interno del centro	
			SD	CV	SD	CV	SD	CV	SD	CV
			(pg/ml)	(%)	(pg/ml)	(%)	(pg/ml)	(%)	(pg/ml)	(%)
1	24	183,0	15,28	8,35	2,89	1,58	0,00	0,00	15,55	8,50

2	24	220,2	19,75	8,97	0,00	0,00	0,00	0,00	19,75	8,97
3	24	232,3	15,71	6,76	0,00	0,00	0,00	0,00	15,71	6,76
4	24	360,8	26,99	7,48	18,27	5,06	0,00	0,00	32,59	9,03
5	24	413,0	38,18	9,25	10,68	2,59	5,52	1,34	40,03	9,69
6	24	535,1	61,35	11,47	0,00	0,00	10,79	2,02	62,29	11,64
7	23‡	630,5	49,93	7,92	0,00	0,00	5,97	0,95	50,29	7,98
8	24	675,0	50,54	7,49	20,74	3,07	0,00	0,00	54,63	8,09
9	23‡	935,1	62,83	6,72	20,06	2,15	0,00	0,00	65,95	7,05
10	21§	1114,1	59,38	5,33	0,00	0,00	0,00	0,00	59,38	5,33
11	23‡	2286,3	121,21	5,30	0,00	0,00	0,00	0,00	121,21	5,30
12	24	2319,1	139,38	6,01	42,48	1,83	66,90	6,91	160,34	6,91
13	21#	2945,8	141,67	4,81	0,00	0,00	0,00	0,00	141,67	4,81

Precisione del saggio per UCH-L1 nel sangue intero presso il point of care, Centro 3

Campione	N	Media	Ripetibilità		Tra strumenti		Tra operatori		All'interno del centro	
			SD	CV	SD	CV	SD	CV	SD	CV
			(pg/ml)	(%)	(pg/ml)	(%)	(pg/ml)	(%)	(pg/ml)	(%)
1	24	182,5	14,24	7,80	0,00	0,00	0,48	0,26	14,25	7,81
2	24	204,2	16,51	8,08	0,00	0,00	11,65	5,71	20,21	9,90
3	24	357,1	35,46	9,93	0,00	0,00	5,71	1,60	35,92	10,06
4	24	392,8	39,52	10,06	12,15	3,09	0,00	0,00	41,35	10,53
5	24	522,6	42,40	8,11	0,00	0,00	9,55	1,83	43,46	8,32
6	24	1213,4	54,20	4,47	34,69	2,86	0,00	0,00	64,35	5,30
7	24	1947,1	118,94	6,11	0,00	0,00	0,00	0,00	118,94	6,11
8	21‡¶¶	2829,4	150,88	5,33	59,80	2,11	81,45	2,88	181,59	6,42

‡ un (1) risultato non ottenuto a causa di un errore di controllo qualità (QCF) o di star-out

§ tre (3) risultati non ottenuti a causa di un errore di controllo qualità (QCF) o star-out

¶ un (1) risultato non ottenuto a causa di un errore dell'operatore

¶¶ un (1) risultato non misurabile perché al di sopra dell'intervallo di misurazione

tre (3) risultati non misurabili perché al di sopra dell'intervallo di misurazione

Precisione all'interno del laboratorio di plasma e controlli

Per valutare la precisione del saggio sono stati utilizzati campioni di plasma che rappresentano cinque (5) concentrazioni di GFAP e sei (6) concentrazioni di UCH-L1 che coprono l'intervallo refertabile, nonché gli i-STAT TBI Controls Level 1 (L1) e Level 2 (L2). Uno studio svolto in un singolo centro include tre (3) lotti di cartucce ed è stato condotto in base alle linee guida CLSI EP05-A3^[10]. Ogni campione è stato testato per almeno 20 giorni con due (2) sedute al giorno e due (2) risultati per seduta per un

totale di 80 misurazioni per campione per lotto di cartucce. Le sedute erano distanziate da un minimo di 2 ore.

Nelle seguenti tabelle sono mostrati i componenti dell'imprecisione relativi a ripetibilità, imprecisione tra sedute, tra giorni e tra lotti per i saggi GFAP e UCH-L1.

Precisione del saggio per GFAP

Campio ne	N	Media (pg/ml)	Ripetibilità		Tra sedute		Tra giorni		Tra lotti		All'interno del laboratorio	
			SD (pg/ml)	CV (%)	SD (pg/ml)	CV (%)	SD (pg/ml)	CV (%)	SD (pg/ml)	CV (%)	SD (pg/ml)	CV (%)
1	240	78,8	3,04	3,86	0,85	1,07	0,57	0,72	2,17	2,76	3,90	4,95
2	240	98,6	6,03	6,12	1,40	1,42	0,72	0,73	2,57	2,61	6,78	6,87
3	240	880,6	21,29	2,42	15,78	1,79	1,66	0,19	9,76	1,11	28,79	3,27
4	240	4415,3	144,73	3,28	67,27	1,52	17,25	0,39	135,59	3,07	212,16	4,81
5	240	8346,7	285,03	3,41	151,07	1,81	56,69	0,68	347,63	4,16	479,49	5,74

Precisione del saggio per UCH-L1

Campio ne	N	Media (pg/ml)	Ripetibilità		Tra sedute		Tra giorni		Tra lotti		All'interno del laboratorio	
			SD (pg/ml)	CV (%)	SD (pg/ml)	CV (%)	SD pg/mL	CV (%)	SD (pg/ml)	CV (%)	SD (pg/ml)	CV (%)
1	240	159,9	11,91	7,45	3,44	2,15	0,76	0,48	4,92	3,08	13,54	8,47
2	240	255,7	18,11	7,08	4,97	1,94	3,17	1,24	6,21	2,43	20,33	7,95
3	240	488,8	26,47	5,42	15,02	3,07	5,93	1,21	11,56	2,37	33,53	6,86
4	240	826,2	49,40	5,98	23,07	2,79	12,72	1,54	24,38	2,95	61,92	7,49
5	240	1763,7	100,60	5,70	26,56	1,51	29,57	1,68	84,62	4,80	138,92	7,88
6	240	2190,3	126,88	5,79	46,79	2,14	23,66	1,08	105,13	4,80	176,27	8,05

Le prestazioni di precisione osservate con gli i-STAT TBI Controls su 3 lotti di cartucce sono riportate nella tabella di seguito.

Precisione del test GFAP e UCH-L1 con i-STAT TBI Controls

Campio ne	N	Media (pg/ml)	Ripetibilità		Tra sedute		Tra giorni		Tra lotti		All'interno del laboratorio	
			SD	CV	SD	CV	SD	CV	SD	CV	SD	CV
			(pg/ml)	(%)	(pg/ml)	(%)	(pg/ml)	(%)	(pg/ml)	(%)	(pg/ml)	(%)
Saggio per GFAP												
L1	240	161,2	6,80	4,22	1,77	1,10	1,78	1,11	2,54	1,57	7,76	4,81
L2	240	4645,0	166,40	3,58	45,04	0,97	45,91	0,99	148,68	3,20	234,60	5,05
Saggio per UCH-L1												
L1	240	466,2	28,55	6,12	7,27	1,56	6,43	1,38	16,60	3,56	34,75	7,45
L2	240	1597,6	93,98	5,88	39,23	2,46	19,79	1,24	65,97	4,13	124,87	7,82

Linearità

La linearità dei saggi per GFAP e UCH-L1 è stata stabilita utilizzando campioni di sangue venoso intero con vari livelli di antigene a partire da sotto il limite inferiore fino a sopra il limite superiore dell'intervallo refertabile sia per GFAP che per UCH-L1. Lo studio era basato sulle linee guida CLSI EP06-Ed2^[11]. La linearità sia per GFAP che per UCH-L1 è stata dimostrata su tutto l'intervallo refertabile per

ciascun saggio nella cartuccia i-STAT TBI utilizzando lo strumento i-STAT Alinity. L'equazione di regressione per l'intervallo lineare del saggio per GFAP è $y=1,01x-3,49$. Le deviazioni dalla linearità erano minori o uguali al 15%. L'equazione di regressione per l'intervallo lineare del saggio per UCH-L1 è $y=0,98x+2,66$. Le deviazioni dalla linearità erano minori o uguali al 10%.

Linearità su tutto l'intervallo refertabile

Saggio	Pendenza	Intercetta	r^2	Intervallo (pg/mL)
GFAP	1,01	-3,49	0,9990	24,3 – 11303,9
UCH-L1	0,98	2,66	0,9977	86,4 – 3281,5

Limite di quantificazione

Il limite di quantificazione (Limit of Quantitation, LoQ) è definito come la quantità più bassa di un misurando in un campione che può essere misurata con una imprecisione $\%CV \leq 20\%$. È stato eseguito uno studio per determinare il LoQ sulla base delle linee guida CLSI EP17-A2^[12], adattate per testare campioni di sangue intero. Il test è stato condotto utilizzando tre (3) lotti di cartucce che sono stati utilizzati per testare dodici (12) livelli bassi di analita di biomarcatori GFAP e UCH-L1 in campioni di sangue venoso intero. Il LoQ stimato da questo studio per il test i-STAT TBI era di 47 pg/mL per il saggio GFAP e 32 pg/mL per il saggio UCH-L1. Sulla base dell'intervallo di concentrazioni nello studio di linearità, il LoQ dichiarato del saggio UCH-L1 è di 87 pg/mL.

Effetto gancio a dosi elevate

I saggi per GFAP e UCH-L1 nella cartuccia *i-STAT TBI* sull'*i-STAT Alinity* System sono stati valutati per l'effetto gancio ad alte dosi. Il test è stato condotto utilizzando campioni di sangue venoso intero addizionati con un alto livello di antigene per ciascun saggio. Ogni campione è stato testato per verificare che il segnale misurato fosse maggiore di quello di un GFAP target nominale pari a 10.000 pg/mL e di un UCH-L1 target nominale pari a 4000 pg/mL. Non è stato osservato alcun effetto gancio per i saggi GFAP e UCH-L1 utilizzando campioni di sangue intero con concentrazioni di antigene superiori a 100.000 pg/mL.

LIMITI DELLA PROCEDURA

- Il test i-STAT TBI non è destinato a essere utilizzato come dispositivo a sé stante, ma in aggiunta ad altre informazioni cliniche come ausilio nella valutazione dei pazienti per i quali viene preso in considerazione l'uso di neuroimaging secondo gli standard di cura.
- Un risultato "Non aumentato" è generalmente associato all'assenza di lesioni intracraniche acute. Per la diagnosi delle lesioni intracraniche acute è necessario un metodo di neuroimaging appropriato.
- Questo dispositivo è destinato all'uso da parte di operatori sanitari in un point of care o in un laboratorio clinico.
- La frequenza dei risultati soppressi è influenzata dalla pressione atmosferica. I tassi dei risultati soppressi possono aumentare ad altitudini più elevate (in cui la pressione barometrica è ridotta) e possono diventare persistenti se i test sono eseguiti a più di 2286 metri sopra il livello del mare. Laddove l'indisponibilità dei risultati non sia accettabile, Abbott consiglia di disporre di un metodo alternativo per escludere la presenza di un trauma cranico.
- I campioni di pazienti che sono stati esposti ad animali o che hanno ricevuto procedure terapeutiche o diagnostiche che impiegano immunoglobuline o reagenti derivati da

immunoglobuline possono contenere anticorpi, ad esempio HAMA o altri anticorpi eterofili, che possono interferire con i saggi immunologici e dare luogo a risultati errati [13-19]. È stata riportata la generazione di anticorpi potenzialmente interferenti in risposta alle infezioni batteriche [15]. Sebbene questo prodotto contenga reagenti che riducono al minimo l'effetto di questi interferenti e algoritmi di QC progettati per rilevare i loro effetti, la possibilità di interferenze potenzialmente responsabili di risultati errati deve essere valutata attentamente nei casi in cui vi siano incongruenze nelle informazioni cliniche.

- Lo strumento deve rimanere su una superficie piana con il display rivolto verso l'alto durante il test. Lo spostamento dello strumento durante il test può aumentare la frequenza dei risultati soppressi o degli errori del controllo di qualità. Una superficie piana include il funzionamento dello strumento nella stazione base.
- I risultati del test devono essere valutati insieme ai sintomi, all'esame clinico e ad altri risultati relativi al paziente. Se i risultati appaiono incoerenti con la valutazione clinica, il campione del paziente deve essere nuovamente testato utilizzando un'altra cartuccia.

Fattori che incidono sui risultati

Fattore	Saggio	Effetto
Emolisi	GFAP UCH-L1	I campioni macroscopicamente emolizzati possono causare una diminuzione dell'attività della fosfatasi alcalina, un aumento del livello di background del saggio e/o errori nel controllo di qualità. Nei campioni emolizzati sono stati osservati aumenti della concentrazione di UCH-L1.
Manipolazione dei campioni	GFAP UCH-L1	Evitare l'uso del vortex e la rotazione meccanica del campione di sangue. È stato osservato che questo tipo di agitazione porta a diminuzioni della concentrazione di GFAP e ad aumenti della concentrazione di UCH-L1.
Altitudine	GFAP UCH-L1	Il test i-STAT TBI non è stato valutato ad altitudini >7.500 piedi. Non è stato riscontrato alcun impatto sulle prestazioni fino a 7.500 piedi di altitudine.

Test delle interferenze

Gli studi di interferenza erano basati sulla linea guida CLSI EP07 3^a edizione [20]. Le sostanze elencate sono state valutate nel sangue venoso intero per saggi pertinenti. Nella seguente tabella viene descritta l'interferenza per quelle identificate come interferenti. Le sostanze identificate di seguito come prive di interferenza non hanno avuto alcun effetto significativo (inferiore al 10%) sui saggi per GFAP o UCH-L1.

Test delle sostanze interferenti

Sostanza	Concentrazione del test		Saggio	Interferenza (Sì/No)	Commento
	μmol/L	mg/dL			
Acetaminofene ^a	1324	20	GFAP	No	
			UCH-L1	No	
Acido acetilsalicilico ^a	3620	65,22	GFAP	No	
			UCH-L1	No	
Albumina	150 g/L	15 g/dL	GFAP	No	

Sostanza	Concentrazione del test		Saggio	Interferenza (Sì/No)	Commento
	µmol/L	mg/dL			
			UCH-L1	Sì	Risultati con valori diminuiti a >12,1 g/dL. La concentrazione massima nell'intervallo di riferimento riportato da CLSI EP37 è di 5,2 g/dL.
Amfetamina	2,44	0,033	GFAP	Sì	Risultati con valori diminuiti a >1,83 µmol/L. La massima concentrazione di farmaco nel trattamento terapeutico riportata da CLSI EP37 è 0,815 µmol/L.
			UCH-L1	No	
Acido ascorbico	298	5,90	GFAP	No	
			UCH-L1	No	
Benzoilecgonina ^a	8,64	2,5 µg/mL	GFAP	No	
			UCH-L1	No	
Bilirubina	684	40	GFAP	No	
			UCH-L1	No	
Bilirubina (coniugata)	475	40	GFAP	No	
			UCH-L1	No	
Caffeina	556	10,8	GFAP	No	
			UCH-L1	No	
Cloramfenicolo	241	7,79	GFAP	No	
			UCH-L1	No	
Clopidogrel ^a	21,4	0,90	GFAP	No	
			UCH-L1	No	
Cocaina ^a	3,46 µg/mL	0,346	GFAP	No	
			UCH-L1	Sì	Risultati con valori diminuiti a >2,595 µg/mL. La concentrazione plasmatica massima media (Cmax) per letteratura è di 0,115 µg/mL [21].
Diazepam	105	2,99	GFAP	No	
			UCH-L1	No	
Diclofenac	81	2,58	GFAP	No	
			UCH-L1	No	
Dopamina	4,06	0,077	GFAP	No	
			UCH-L1	No	
EDDP ⁺ ^a	0,33	125 ng/mL	GFAP	No	
			UCH-L1	No	
Eritromicina	188	13,80	GFAP	No	
			UCH-L1	No	
Etanolo	130 mmol/L	599	GFAP	No	
			UCH-L1	No	
Emoglobina	10 g/L	1000	GFAP	No	
			UCH-L1	No	
Anticorpi umani anti-topo (HAMA) ^a	>80x ^b	N/D	GFAP	No	
			UCH-L1	No	

Sostanza	Concentrazione del test		Saggio	Interferenza (Sì/No)	Commento
	µmol/L	mg/dL			
Ibuprofene ^a	2425	50,0	GFAP	No	
			UCH-L1	No	
Intralipid (Intralipid 20%)	N/D	7075	GFAP	No	
			UCH-L1	No	
Metadone	10,3	0,319	GFAP	Sì	Risultati con valori diminuiti a >7,725 µmol/L. La massima concentrazione di farmaco nel trattamento terapeutico riportata da CLSI EP37 è 3,43 µmol/L.
			UCH-L1	No	
d-Metamfetamina ^a	1,86	278,3 ng/mL	GFAP	Sì	Risultati con valori diminuiti a >208,8 ng/mL. La concentrazione plasmatica massima media (Cmax) per letteratura è di 92,8 ng/mL.[²²]
			UCH-L1	No	
Metaqualone ^a	32,36	8,1 µg/mL	GFAP	No	
			UCH-L1	No	
Metoprololo ^a	18,7	1,28	GFAP	No	
			UCH-L1	Sì	Risultati con valori diminuiti a >14,025 µmol/L. La massima concentrazione di farmaco nel trattamento terapeutico riportata da CLSI EP37 è 1,875 µmol/L.
Morfina	27,3	0,78	GFAP	No	
			UCH-L1	No	
Nicotardipina cloridrato	0,97	0,05	GFAP	No	
			UCH-L1	No	
Nicotina	5,97	0,097	GFAP	No	
			UCH-L1	No	
Oxazepam	15,1	0,43	GFAP	No	
			UCH-L1	No	
Fenciclidina ^a	0,0357	8,7 ng/mL	GFAP	No	
			UCH-L1	No	
Fenitoina	238	6,0	GFAP	No	
			UCH-L1	No	
Propossifene ^a	9,46	0,32	GFAP	No	
			UCH-L1	Sì	Risultati con valori diminuiti a >7,095 µmol/L. La massima concentrazione di farmaco nel trattamento terapeutico riportata da CLSI EP37 è 3,15 µmol/L.
Fattore reumatoide (FR) ^a	1000 IU/mL	N/D	GFAP	No	
			UCH-L1	Sì	Risultati con valori diminuiti a >875 IU/mL
Secobarbital	66,8	1,59	GFAP	No	
			UCH-L1	No	
Trigliceridi ^a	33,88 mmol/L	3000	GFAP	No	

Sostanza	Concentrazione del test		Saggio	Interferenza (Sì/No)	Commento
	µmol/L	mg/dL			
			UCH-L1	No	
Warfarina	243	7,5	GFAP	No	
			UCH-L1	No	

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

^a La concentrazione di prova utilizzata per questa sostanza non derivava dalla linea guida CLSI EP37 1^a edizione [23]

^b Il fattore 'x' elencato indica il numero di volte in più di attività di un campione negativo noto per la sua capacità di reagire in modo crociato con anticorpi in un saggio su sistema murino.

^c Uno dei cinque campioni arricchiti di RF ha mostrato un effetto di interferenza. Vedere la nota relativa a HAMA o ad altri anticorpi eterofili nella sezione Limiti della procedura di cui sopra.

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

Specificità analitica

La cartuccia i-STAT TBI è specifica per la misurazione della proteina fibrillare acida gliale (GFAP) e dell'ubiquitina idrolasi carbossi-terminale L1 (UCH-L1). Le seguenti proteine con significativa omologia a GFAP o UCH-L1 nella tabella sottostante sono state testate ai massimi livelli fisiologici noti e non è stato riscontrato alcun impatto significativo sui livelli di GFAP o UCH-L1 misurati.

Test di reattività incrociata

Sostanza	Concentrazione del test	Saggio	Reattività crociata (Si/No)
	pg/mL		
Cheratina di tipo II	10.000	GFAP	No
Internexina	77.000	GFAP	No
Neurofilamento medio	8.600	GFAP	No
Neurofilamento pesante	77.000	GFAP	No
Neurofilamento leggero	68	GFAP	No
Periferina	5.000	GFAP	No
Desmina	127.000	GFAP	No
Vimentina	354.000	GFAP	No
Ubiquitina idrolasi carbossi-terminale L3 (UCH-L3)	354.000	UCH-L1	No

Sensibilità all'ematocrito

I saggi sulla cartuccia i-STAT TBI sono stati caratterizzati in campioni di sangue venoso intero con livelli di ematocrito fino al 60% di PCV. Imprecisione (CV) e bias superiori al 10% sono stati osservati per campioni con livelli di ematocrito superiori al 56% di PCV.

LEGENDA DEI SIMBOLI

Simbolo	Definizione/Uso
14 	Si conserva per 14 giorni a temperatura ambiente a 18–30 °C.
	Usare entro o data di scadenza. La data di scadenza, espressa nel formato AAAA-MM-GG, indica l'ultimo giorno in cui il prodotto può essere utilizzato.
LOT	Numero di lotto o codice di lotto del produttore. Il numero o codice di lotto compare accanto a questo simbolo.
	Sufficiente per <n> test.
EU REP	Rappresentante autorizzato nella Comunità Europea
	Limiti di temperatura. I limiti superiore e inferiore per la conservazione sono indicati accanto al braccio superiore e inferiore.
REF	Numero di catalogo, numero di elenco o riferimento.
	Non riutilizzare.
	Produttore.
	Consultare le istruzioni per l'uso o consultare il Manuale del sistema per le istruzioni.
IVD	dispositivo medico per uso diagnostico <i>in vitro</i> .
CE 0344	Un segno che indica la conformità ai requisiti legali della/e Direttiva/e e del/dei Regolamento/i dell'Unione Europea (UE) in materia di sicurezza, salute, ambiente e tutela dei consumatori.
Rx ONLY	Solo su prescrizione medica.
i-STAT Alinity ONLY	Da utilizzare esclusivamente con l'i-STAT Alinity System.
	Dispositivo per test in prossimità del paziente
	Importatore nella Comunità Europea
UK CA	Marcatura UKCA di conformità per il Regno Unito

Ulteriori informazioni: per ottenere ulteriori informazioni sul prodotto e assistenza tecnica, fare riferimento al sito web dell'azienda Abbott all'indirizzo www.pointofcare.abbott

I problemi del prodotto e gli eventi avversi devono essere segnalati ad Abbott attraverso il servizio di assistenza Abbott Point of Care. Per un paziente/utente/terza parte nell'Unione europea e in paesi con regime normativo identico (Regolamento 2017/746/UE sui Dispositivi medici per diagnostica in vitro); se, durante l'utilizzo di questo dispositivo o come conseguenza del suo utilizzo, si verifica un incidente grave, segnalarlo ad Abbott e al suo rappresentante autorizzato nonché alle autorità nazionali.

RIFERIMENTI

1. Levine, Z. (2010) Mild traumatic brain injury: part 1: determining the need to scan. *Can Fam Physician*. **56**, 346-349
2. Smith-Bindman, R., Lipson, J., Marcus, R., Kim, K. P., 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**, 2078-2086
3. Bazarian, J. J., Biberthaler, P., Welch, R. D., Lewis, L. M., 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**, 782-789
4. Jones, A., and 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**, 121-127
5. Metting, Z., Wilczak, N., Rodiger, L. A., Schaaf, J. M., and van der Naalt, J. (2012) GFAP and S100B in the acute phase of mild traumatic brain injury. *Neurology*. **78**, 1428-1433
6. Papa, L., Lewis, L. M., Falk, J. L., 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**, 471-483
7. Tongaonkar, P., Chen, L., Lambertson, D., Ko, B., and Madura, K. (2000) Evidence for an interaction between ubiquitin-conjugating enzymes and the 26S proteasome. *Mol Cell Biol*. **20**, 4691-4698
8. Papa, L., Lewis, L. M., Silvestri, S., Falk, J. L., Giordano, P., Brophy, G. M. *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**, 1335-1344
9. CLSI. *Defining, Establishing, and Verifying Reference Intervals in the Clinical Laboratory*. 3rd ed. CLSI document EP28-A3c. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2008
10. CLSI. *Evaluation of Precision of Quantitative Measurement Procedures*. 3rd ed. CLSI document EP05-A3. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2014
11. CLSI. *Evaluation of the Linearity of Quantitative Measurement Procedures*. 2nd ed. CLSI guideline EP06, Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2020.
12. CLSI. *Evaluation of Detection Capability for Clinical Laboratory Measurement Procedures*. 2nd ed. CLSI document EP17-A2. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2012
13. Bjerner, J., Nustad, K., Norum, L. F., Olsen, K. H., and Bormer, O. P. (2002) Immunometric assay interference: incidence and prevention. *Clin Chem*. **48**, 613-621
14. Boscato, L. M., and Stuart, M. C. (1988) Heterophilic antibodies: a problem for all immunoassays. *Clin Chem*. **34**, 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, L. J. (2000) Interferences in immunoassay--still a threat. *Clin Chem*. **46**, 1037-1038
17. Nahm, M. H., and Hoffmann, J. W. (1990) Heteroantibody: phantom of the immunoassay. *Clin Chem*. **36**, 829
18. Primus, F. J., Kelley, E. A., Hansen, H. J., and Goldenberg, D. M. (1988) "Sandwich"-type immunoassay of carcinoembryonic antigen in patients receiving murine monoclonal antibodies for diagnosis and therapy. *Clin Chem*. **34**, 261-264
19. Schroff, R. W., Foon, K. A., Beatty, S. M., Oldham, R. K., and Morgan, A. C., Jr. (1985) Human anti-murine immunoglobulin responses in patients receiving monoclonal antibody therapy. *Cancer Res*. **45**, 879-885
20. CLSI. *Interference Testing in Clinical Chemistry*. 3rd ed. CLSI document EP07. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2018
21. Scheidweiler, K. B., Spargo, E. A., Kelly, T. L., Cone, E. J., Barnes, A. J., and Huestis, M. A. (2010) Pharmacokinetics of cocaine and metabolites in human oral fluid and correlation with plasma concentrations after controlled administration. *Ther Drug Monit*. **32**, 628-637

22. Karch, S. (2008) Dissociative Anesthetics. In: *Karch's Pathology of Drug Abuse*, 4th ed. Boca Raton, FL: CRC Press
23. 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.

All trademarks referenced are trademarks of either Abbott or their respective owners.



Abbott Point of Care Inc.
400 College Road East
Princeton, NJ 08540 USA



UK Responsible Person
Emergo Consulting (UK) Limited
c/o Cr 360 – UL International
Compass House, Vision Park Histon
Cambridge CB24 9BZ
United Kingdom



Assistenza tecnica: per informazioni sull'assistenza, contattare il fornitore di servizi locale.

Per i clienti dell'Unione Europea: Una sintesi relativa alla sicurezza e alle prestazioni (SSP) per questo dispositivo è disponibile all'indirizzo <https://ec.europa.eu/tools/eudamed/> dopo il lancio del database europeo sui dispositivi medici. Cercare il dispositivo utilizzando l'UDI-DI riportato sulla confezione esterna del dispositivo. Una copia del SSP può essere richiesta anche al rappresentante autorizzato europeo o al produttore.

©2025 Abbott Point of Care Inc. All rights reserved. Printed in Germany.