

Italiano

Destinazione d'uso

L'**IVD CAPSULE PSP** è un test diagnostico in vitro rapido e monouso per la misurazione quantitativa della proteina dei calcoli pancreatici (PSP) nel sangue intero capillare umano e nel sangue intero venoso anticoagulato con K₃-EDTA, K₂-EDTA e litio eparina.

L'**IVD CAPSULE PSP** deve essere usato con il sistema di test diagnostico in vitro **abioSCOPE 2.0**. Il sistema è destinato ad un uso professionale in laboratori clinici o point-of-care (PoC) inclusa l'esecuzione del test presso il paziente.

L'**IVD CAPSULE PSP** viene utilizzato insieme ad altre valutazioni cliniche e ai risultati di laboratorio per aiutare nel riconoscimento precoce della sepsi negli adulti.

Riepilogo

La sepsi è una disfunzione d'organo potenzialmente letale causata dalla risposta disregolata dell'ospite all'infezione¹. Secondo uno studio recente, nel 2017 sono stati registrati in tutto il mondo **48,9 milioni di casi di sepsi** e nello stesso periodo sono stati riportati **11 milioni di decessi correlati alla sepsi**, pari a circa un decesso su cinque². Inoltre, i pazienti che sopravvivono alla sepsi hanno spesso disabilità a lungo termine che pregiudicano la qualità della vita³.

La PSP è una piccola proteina secreta principalmente dalle cellule acinose del pancreas che attiva i granulociti neutrofili⁴. I livelli di PSP consentono di diagnosticare un'infezione grave negli adulti⁵. Nelle unità di terapia intensiva, la PSP discrimina efficacemente tra sepsi e infezione o infiammazione la cui eziologia non è correlata all'infezione⁶. La PSP aumenta continuamente nei tre giorni precedenti la diagnosi clinica della sepsi⁷. Tra i pazienti settici, la PSP ha dimostrato un'elevata correlazione con la prognosi della mortalità^{8,9}.

Principio del test

Il campione di sangue viene mescolato con una soluzione composta da anticorpi marcati mediante fluorescenza, reattivi alla PSP umana. Il campione di sangue, che ora contiene il complesso anticorpi-PSP, viene caricato nella capsula del kit.

Il materiale del paziente viene aspirato passivamente attraverso la capsula mediante azione capillare e passa attraverso un separatore incorporato che esclude le particelle dalla zona di misurazione.

Dopo essere passato attraverso il separatore, il complesso anticorpi-PSP viene catturato da anticorpi specifici immobilizzati nella zona di lettura della capsula.

La concentrazione di PSP catturata è proporzionale alla fluorescenza generata dal fluoroforo coniugato all'anticorpo di rilevazione. Di conseguenza, il segnale di fluorescenza misurato è proporzionale alla concentrazione di PSP contenuta all'interno del campione. Lo strumento calcola

automaticamente la concentrazione di ogni campione e la visualizza sullo schermo dello strumento in ng/ml.

Reagenti

Ciascun kit contiene un flacone con 50 µl di reagente **abioMIX**. Il reagente **abioMIX** è composto da anticorpi anti-PSP umana marcati mediante fluorescenza, disciolti in un tampone fosfato-salino con aggiunta di albumina di siero bovino, Tween-20 e un conservante ProClin300 (Tabella 1).

| Ingrediente | Concentrazione |
|--|----------------|
| Anticorpi anti-PSP umana marcati mediante fluorescenza | 4,00 µg/ml |
| Albumina di siero bovino | 0,1% (v/v) |
| Tween® 20 (numero CAS 9005-64-5) | 0,5% (v/v) |
| ProClin™ 300 | 0,04% (v/v) |

Tabella 1| Composizione del reagente **abioMIX**.

Materiale incluso

- 1x capsula PSP
- 1x flacone di reagente **abioMIX**
- 1x collettore di sangue capillare (**abioPIPETTE**)
- 1x sacchetto essiccante
- 1 x Istruzioni per l'uso stampate

Accessori non inclusi

- **IVD CAPSULE Control PSP** (materiale di controllo, REF P02.00040)

Raccolta e manipolazione del campione

Il sangue intero capillare viene raccolto pungendo un dito. Dopo aver punto il polpastrello secondo le istruzioni per l'uso del dispositivo usato per pungere il dito (ad esempio, una lancetta), eliminare la prima goccia di sangue. Quindi, formare una goccia di sangue sul dito stringendo delicatamente il dito vicino alla puntura. Toccare la goccia di sangue con la punta dell'**abioPIPETTE** in dotazione tenendola in posizione orizzontale e lasciare che la punta capillare attiri il sangue all'interno. Formare una nuova goccia e ripetere la procedura di riempimento dell'**abioPIPETTE** secondo necessità, finché il sangue non raggiunge la membrana bianca (il riempimento si interrompe automaticamente quando si raggiunge un volume pari a 50µl). Dopo il riempimento, ruotare lo stantuffo di un quarto in senso orario per attivare l'**abioPIPETTE**.

Il sangue intero venoso viene raccolto in apposite provette di sangue anticoagulato K₂- o K₃- EDTA o litio eparina mediante puntura venosa secondo il protocollo del produttore. Preparare una provetta di sangue anticoagulato K₂- o K₃-EDTA o litio eparina. Ruotare lo stantuffo in senso orario di un quarto per attivare l'**abioPIPETTE** in dotazione. All'esterno della provetta premere sullo stantuffo dell'**abioPIPETTE** e mantenere la pressione. Inserire l'**abioPIPETTE** nella provetta. Rilasciare lo

stantuffo per riempire completamente l'**abioPIPETTE** di sangue e quindi rimuoverla. Vengono caricati 50 µl di sangue.

Procedura del test

1. Utilizzare l'**abioPIPETTE** riempita con 50 µl di sangue intero (capillare o venoso) raccolto secondo la procedura "**Raccolta e manipolazione del campione**".
2. Prendere la fiala di **abioMIX** e scuoterla per spostare l'**abioMIX** sul fondo prima dell'uso. Forare il tappo con la punta dell'**abioPIPETTE** riempita, senza spingere lo stantuffo, e inserirla completamente nella fiala. Spingere sullo stantuffo dell'**abioPIPETTE** per dispensare l'intero campione di sangue nella fiala di reagente **abioMIX**. Mantenere la pressione sullo stantuffo dell'**abioPIPETTE** e quindi rimuovere l'**abioPIPETTE**. Lo stantuffo può essere rilasciato all'esterno della fiala.
3. Battere la fiala almeno 10 volte su una superficie dura per mescolare accuratamente la soluzione sangue-**abioMIX** e passare immediatamente alla fase successiva (nota: un campione ben miscelato avrà un colore omogeneo).
4. All'esterno della fiala, spingere completamente verso il basso lo stantuffo e mantenere la pressione. Inserire il più possibile l'**abioPIPETTE** nella fiala. Rilasciare lo stantuffo per riempire completamente l'**abioPIPETTE** con la miscela e rimuovere l'**abioPIPETTE**. Premere delicatamente lo stantuffo per depositare la miscela in modo uniforme sull'intera superficie della membrana (area bianca) al centro della capsula. La miscela deve essere erogata lentamente per consentire alla soluzione di penetrare nella capsula. Assicurarsi che il puntale della pipetta non raschi la membrana.
5. Piegare il coperchio per chiudere la capsula. Tenere la capsula solo per i bordi. Fare attenzione a non toccare il lato inferiore della capsula.
6. Per iniziare la misurazione, toccare il pulsante "measure" sull'**abioSCOPE**. Il vassoio si aprirà automaticamente.
Posizionare la capsula sul vassoio secondo la posizione guidata della capsula sullo schermo, quindi toccare il pulsante "chiudere il vassoio".

Per misurare il campione, fare riferimento al manuale utente dell'**abioSCOPE 2.0**.

Conservazione e stabilità

Conservare a 2-8 °C fino alla data di scadenza stampata sull'etichetta. Lasciare che l'**IVD CAPSULE PSP** e l'**abioMIX** raggiungano la temperatura ambiente prima di aprirle e utilizzarle subito dopo. La permanenza massima a temperatura ambiente dopo l'apertura non deve superare le 3 ore.

Il campione di sangue mescolato con il reagente **abioMIX** deve essere immediatamente caricato nella capsula PSP e la capsula riempita deve essere immediatamente analizzata.

Stabilità del campione

È preferibile analizzare i campioni il prima possibile, ma il sangue intero anticoagulato con EDTA è stabile per 24 ore a temperatura ambiente (20-25 °C).

Tracciabilità e taratura

L'**IVD CAPSULE PSP** è calibrata dal produttore utilizzando una preparazione purificata di PSP umana ricombinante basata sulla massa (concentrazione) dell'analita presente nella matrice di sangue intero venoso anticoagulato K₃-EDTA. Ogni lotto di **IVD CAPSULE PSP** viene calibrato utilizzando un metodo di riduzione dei dati con adattamento logistico a 5 parametri. Lo strumento legge automaticamente i dati di calibrazione specifici del lotto che sono incorporati nel chip della capsula, eliminando la necessità di calibrazione da parte dell'utente. I valori PSP assegnati ai controlli e i materiali di calibrazione sono direttamente riconducibili a un lotto principale di calibratori.

Controllo qualità

Per il controllo qualità, usare l'**IVD CAPSULE Control PSP**. Attenersi ai regolamenti locali vigenti e alle linee guida riguardanti il controllo qualità.

Gli intervalli di controllo devono essere adeguati in base ai requisiti specifici di ciascun laboratorio. I valori ottenuti dovrebbero rientrare nel range target definito. Ogni laboratorio deve stabilire le misure correttive da adottare qualora i valori non rientrino nei range stabiliti.

Avvertenze e precauzioni

- Per uso diagnostico in vitro.
- L'**IVD CAPSULE PSP** deve essere conservato in frigorifero fino all'utilizzo.
- Non congelare.
- Assicurarsi che l'imballaggio sia intatto. Non utilizzare il test se la confezione blister è visibilmente danneggiata.
- I pazienti affetti da pancreatite acuta presentano un aumento dei livelli di PSP.
- Lasciare che il flacone di reagente **abioMIX** raggiunga la temperatura ambiente prima dell'uso.
- Questo prodotto richiede la manipolazione di campioni umani. Si raccomanda di considerare tutto il materiale di origine umana come potenzialmente infettivo. Adottare tutte le precauzioni universali previste nella propria struttura per la manipolazione e lo smaltimento del materiale durante e dopo il test¹⁰.

- Non utilizzare il reagente dopo la data di scadenza indicata sulla confezione.
- L'incubazione del campione nell'**abioMIX** per più di 5 minuti può influire sui risultati del test.
- Se il campione di sangue intero non viene analizzato immediatamente, è importante omogeneizzarlo (i.e. garantire la risospensione delle cellule del sangue) prima di eseguire il test.

Deterioramento del reagente

Le seguenti condizioni sono indice di deterioramento del reagente e il kit non deve essere utilizzato:

- Presenza di torbidità nel flacone di **abioMIX**.
- Valori omogeneamente alti o bassi tra i kit di uno stesso lotto.

Limitazioni

- I risultati dei test devono essere interpretati nell'ambito di un quadro clinico completo. La diagnosi definitiva e/o la decisione clinica non devono essere basate solo sui risultati di un singolo test diagnostico, ma effettuate dopo la valutazione di tutti i risultati clinici e di laboratorio.
- Un livello di proteine totali clinicamente elevato può interferire con i risultati del test.
- Campioni molto emolitici, itterici o molto lipemici possono interferire con i risultati dei test a concentrazioni clinicamente elevate.
- Tutti i materiali necessari al test sono monouso e non possono essere riutilizzati o trasferiti in un altro kit.

L'utente è tenuto a segnalare al fabbricante e all'autorità nazionale competente qualsiasi incidente grave verificatosi in relazione al dispositivo.

Valori attesi

Il range normale di concentrazione di PSP [ng/ml] negli adulti è stato determinato dal fabbricante su una popolazione adulta. I risultati sono forniti nella Tabella 2.

| | |
|-----------------------------|---------------|
| Media | 44 ng/ml |
| Mediana | 42 ng/ml |
| 5-95% percentili | 27 – 61 ng/ml |
| Valore più basso / più alto | 23 / 74 ng/ml |

Tabella 2| Valori PSP normali. I valori si riferiscono a 40 donatori sani (maschi/femmine (%): 50/50, caucasici/afro-americani/ispanici (%): 57/35/8).

I valori normali di PSP non sono influenzati da età, genere o etnia/razza.

Si raccomanda a ciascun laboratorio di stabilire il proprio range di riferimento previsto per la popolazione a cui presta servizio.

Range di misura: 20 - 600 ng/ml

La linearità del range dei test è stata determinata diluendo un gruppo di campioni con un livello di PSP clinicamente elevato in un campione carente di PSP per ottenere concentrazioni comprese nell'intero range di test (da 24 a 670 ng/ml di PSP). L'analisi di regressione ha dimostrato che la risposta del saggio era lineare con un valore R² di 0,98, una pendenza di 0,99 e un'intercetta di 6,37 in questo intervallo. Lo studio di sensibilità analitica ha dimostrato un limite di bianco (LoB) di 2,6 ng/ml, un limite di rilevazione (LoD) di 9,4 ng/ml e un limite di quantificazione (LoQ) di 17,0 ng/ml.

Le concentrazioni di PSP inferiori a 20 ng/ml sono riportate come "< 20 ng/ml", mentre i valori superiori a 600 ng/ml sono riportati come "> 600 ng/ml".

La linearità è stata stabilita in conformità alle raccomandazioni del documento CLSI EP06, 2a edizione¹¹, e ai LoB, LoD e LoQ con EP17-A2¹².

L'**IVD CAPSULE PSP** non ha mostrato alcun effetto ad alte dosi ("effetto prozona", "effetto Hook") a concentrazioni inferiori a 10'000 ng/ml (questa è stata la più alta concentrazione di PSP testata) per il sangue intero anticoagulato con K₃-EDTA.

Precisione

I componenti della varianza tra serie e giorni differenti (between-run and between-day), così come la ripetibilità, sono stati determinati con 2 esecuzioni di due repliche al giorno, per 20 giorni, con 8 campioni che coprivano l'intervallo riferibile del test **IVD CAPSULE PSP** sull'**abioSCOPE 2.0** (Tabella 3).

| Livello di PSP | Valore medio [ng/ml] | Tra le serie CV | Tra i giorni CV |
|----------------|----------------------|-----------------|-----------------|
| Livello 1 | 46 | 0% | 3% |
| Livello 2 | 62 | 2% | 5% |
| Livello 3 | 131 | 2% | 0% |
| Livello 4 | 173 | 2% | 3% |
| Livello 5 | 217 | 1% | 2% |
| Livello 6 | 393 | 3% | 0% |
| Livello 7 | 404 | 5% | 0% |
| Livello 8 | 463 | 0% | 6% |

Tabella 3| Riassunto dello studio di precisione a 20 giorni.

In un altro studio condotto in terapia intensiva con personale sanitario addestrato, le componenti di varianza della precisione tra siti e tra utenti sono state determinate secondo uno schema 3 x 5 x 5, dove "3" sono i siti o gli utenti, "5" i giorni e le misurazioni per giorno. Questo studio è stato eseguito su 3 campioni con concentrazione di PSP bassa, intermedia e alta (Tabella 4).

| Livello di PSP | Valore medio [ng/ml] | Tra gli utenti CV | Ripetibilità CV | Valore medio [ng/ml] | Tra i siti CV |
|----------------|----------------------|-------------------|-----------------|----------------------|---------------|
| Livello 1 | 72 | 6% | 13 % | 72 | 5% |
| Livello 2 | 235 | 0% | 11 % | 245 | 5% |
| Livello 3 | 669 | 8% | 18 % | 646 | 0% |

Tabella 4| Precisione tra utenti, ripetibilità e tra siti determinata in terapia intensiva.

Tutti gli studi di precisione sono stati progettati, eseguiti e analizzati in conformità alle raccomandazioni del documento EP05-A3¹³ del CLSI.

Per motivi pratici, questi studi sono stati eseguiti con campioni di plasma K₂-EDTA. La precisione all'interno del dispositivo del sangue intero anticoagulato con K₂-EDTA e del plasma corrispondente è stata verificata ed è risultata simile.

Selettività analitica

Le sostanze elencate di seguito sono state testate per verificare l'interferenza. Ogni sostanza è stata testata a una concentrazione clinicamente elevata su tre campioni di PSP che coprono l'intervallo basso, intermedio (vicino al punto di decisione medica) e alto del test. La selettività analitica è stata stabilita in conformità con le raccomandazioni del documento CLSI EP07, 3a edizione¹⁴ e del suo supplemento EP37, 1a edizione¹⁵.

A queste concentrazioni non è stata osservata alcuna interferenza (il bias medio dei tre campioni di PSP era compreso entro il +/- 10%) (Tabella 5).

| Sostanza | Concentrazione |
|--------------------------|-------------------|
| Acetaminofene | 1.56E+01 mg/dl |
| Acido acetilsalicilico | 3.00E+00 mg/dl |
| Acido ascorbico | 5.25E+00 mg/dl |
| Azitromicina | 1.11E+00 mg/dl |
| Caffeina | 1.08E+01 mg/dl |
| Cefotaxima | 5.28E+01 mg/dl |
| Celecoxib | 8.79E-01 mg/dl |
| Cetirizina HCl | 4.35E-01 mg/dl |
| Destrometorfano | 1.56E-03 mg/dl |
| Dobutamina | 1.21E-01 mg/dl |
| Dopamina | 6.21E-02 mg/dl |
| Doxiciclina | 1.80E+00 mg/dl |
| Epinefrina | 1.00E-05 mg/dl |
| Etanolo | 6.00E+02 mg/dl |
| Fentanil | 3.00E-02 mg/dl |
| Furosemide | 1.59E+00 mg/dl |
| Eparina | 3.30E+02 Unità/dl |
| Ibuprofene | 2.19E+01 mg/dl |
| Imipenem | 3.39E+01 mg/dl |
| Levofloxacina | 3.60E+00 mg/dl |
| Loratadina | 8.70E-03 mg/dl |
| Nicotina | 9.69E-02 mg/dl |
| Norepinefrina | 5.07E-05 mg/dl |
| Ossimetazolina | 1.26E-04 mg/dl |
| Fenilefrina | 3.00E-03 mg/dl |
| Prednisolone | 1.20E-01 mg/dl |
| Salmeterolo | 2.73E-05 mg/dl |
| Tiotropio | 4.80E-06 mg/dl |
| Vancomicina | 1.20E+01 mg/dl |
| Albumina, umana | 6.00E+00 g/dl |
| Bilirubina coniugata | 4.00E+01 mg/dl |
| Bilirubina non coniugata | 4.00E+01 mg/dl |
| Emoglobina | 1.00E+03 mg/dl |
| Trigliceridi | 1.50E+03 g/dl |

Tabella 5| Sostanze testate (esogene ed endogene) e relative concentrazioni.

Solo un elevato contenuto di proteine totali è risultato in grado di alterare i risultati del test di oltre il 10% (Tabella 6).

| Sostanza | Concentrazione |
|-----------------|----------------|
| Proteine totali | 1.50E+01 g/dl |

Tabella 6| Sostanza che ha mostrato un'alterazione significativa alla concentrazione testata.

Le soluzioni di fattore reumatoide (RF) e di anticorpi umani anti-topo (HAMA) sono state preparate aggiungendo soluzioni concentrate di reumatoidi e HAMA a campioni di sangue intero umano. Non è stata riscontrata alcuna alterazione al di fuori del limite di accettazione del +/- 10% a 3,50E-02 mg/dl di HAMA e 100 UI/ml di RF.

Sebbene siano state prese precauzioni per ridurre al minimo le interferenze causate dagli anticorpi eterofili, è possibile osservare risultati errati causati da interferenze. A scopo diagnostico, i risultati devono sempre essere confrontati con l'anamnesi, i segni clinici e altri reperti del paziente.

Prestazioni diagnostiche

L'associazione tra PSP e sviluppo della sepsi è stata dimostrata in uno studio clinico multicentrico, prospettico e osservazionale (AB-PSP-001; NCT03474809)⁶.

In questo studio, la sensibilità, la specificità e l'accuratezza diagnostica al momento della diagnosi clinica della sepsi sono risultate pari a 0,74, 0,67 e 0,75, rispettivamente. In questo studio, in cui la prevalenza della sepsi era del 22%, i valori predittivi positivi e negativi erano rispettivamente 0,39 e 0,90. Il cut-off della PSP per la diagnosi della sepsi stimato nello studio clinico di coorte AB-PSP-001 è di 290 ng/ml.

Si raccomanda che ogni laboratorio determini il proprio cut-off in base alla popolazione che serve.

Riferimenti

1. Singer, M., et al., *JAMA*. 2016;315(8):801-810
2. Rudd, K.E., et al., *Lancet* 2020;395(10219) :200-211
3. Iwashyna, T.J., et al., *JAMA*. 2010;304(16):1787-1794.
4. Keel, M., et al., *CCM* 2009 ;37(5): 1642-164
5. Prazak, J., et al., *Crit. Care* 2021; 25:182-192.
6. Pugin, J. et al., *Crit. Care* 2021; 25:151160.
7. Llewelyn, M.J., et al., *Crit Care* 2013;17(2):R60
8. Que, Y-A., et al., *Crit. Care* 2012;16(4):R114
9. Que, Y-A., et al., *Chest* 2015;148(3):674-682
10. *Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), M29-A4, 4th ed. 2014.*
11. *Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), EP06, 2nd ed. 2020.*
12. *Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), EP17-A2, 2nd ed. 2012.*
13. *Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), EP05-A3, 3rd ed. 2014.*
14. *Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), EP07, 3rd ed. 2018*
15. *Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), EP37, 1st ed. 2018.*

IVD CAPSULE PSP - Istruzioni per l'uso

REF P02.00026



La Sintesi relativa alla Sicurezza e alle Prestazioni (SSP) è disponibile all'indirizzo:

<https://ec.europa.eu/tools/eudamed>.

Data di emissione di questo documento: 16 Agosto 2022 (V1.2).

IVD CAPSULE, abioMIX e abioSCOPE sono marchi commerciali di Abionic. © 2022, Abionic SA



Marchio CE secondo il Regolamento (UE) 2017/746



Abionic SA, Route de la Corniche 5
CH-1066 Epalinges, Switzerland
e-mail: info@abionic.com



Test in prossimità del paziente