

REF	CONTENT	Analizzatori su cui il cobas c pack può essere impiegato
07876033 190	Tina-quant C-Reactive Protein IV (250 test)	N. d'ident. 07 7607 6 cobas c 311, cobas c 501/502
11355279 216	Calibrator f.a.s. Proteins (5 x 1 mL)	Codice 656
11355279 160	Calibrator f.a.s. Proteins (5 x 1 mL, per gli USA)	Codice 656
20766321 322	CRP T Control N (5 x 0.5 mL)	Codice 235
10557897 122	Precinorm Protein (3 x 1 mL)	Codice 302
10557897 160	Precinorm Protein (3 x 1 mL, per gli USA)	Codice 302
11333127 122	Precipath Protein (3 x 1 mL)	Codice 303
11333127 160	Precipath Protein (3 x 1 mL, per gli USA)	Codice 303
05117003 190	PreciControl ClinChem Multi 1 (20 x 5 mL)	Codice 391
05947626 190	PreciControl ClinChem Multi 1 (4 x 5 mL)	Codice 391
05947626 160	PreciControl ClinChem Multi 1 (4 x 5 mL, per gli USA)	Codice 391
05117216 190	PreciControl ClinChem Multi 2 (20 x 5 mL)	Codice 392
05947774 190	PreciControl ClinChem Multi 2 (4 x 5 mL)	Codice 392
05947774 160	PreciControl ClinChem Multi 2 (4 x 5 mL, per gli USA)	Codice 392
04489357 190	Diluent NaCl 9 % (50 mL)	N. d'ident. 07 6869 3

Italiano

Informazioni relative al sistema

Per gli analizzatori **cobas c 311/501**:

CRP4: ACN 256

Per l'analizzatore **cobas c 502**:

CRP4: ACN 8256

Finalità d'uso

Test immunoturbidimetrico per la determinazione quantitativa *in vitro* della PCR nel siero e nel plasma umani, impiegando sistemi **cobas c**.

Sommario^{1,2,3,4,5,6,7,8}

La proteina C-reattiva è riscontrabile particolarmente nella fase acuta di reazioni infiammatorie. Essa viene sintetizzata nel fegato ed è costituita da un pentamero, formato da cinque identiche catene polipeptidiche, con un peso molecolare di 105000 Da. La PCR è il reattante più sensibile della fase acuta, e la sua concentrazione aumenta rapidamente in presenza di processi infiammatori. La PCR complessata attiva la cascata classica del complemento. La risposta della PCR spesso precede i sintomi clinici, inclusa la febbre. Negli individui sani normali la PCR è una proteina presente in tracce con un range fino a 5 mg/L. Dopo la comparsa di una risposta di fase acuta, la concentrazione di PCR nel siero aumenta rapidamente e fortemente. L'aumento ha inizio entro 6-12 ore, ed il valore di picco viene raggiunto entro 24-48 ore. Livelli superiori a 100 mg/L sono associati a stimoli gravi, quali trauma grave e infezione grave (sepsi). La risposta della PCR può risultare meno forte nei pazienti affetti da epatopatie. La determinazione della PCR viene eseguita per la diagnosi di processi infiammatori sistemici; per la valutazione dell'efficacia della terapia di infezioni batteriche a base di antibiotici; per la diagnosi di infezioni intrauterine in caso di amnioressi precoci; per la differenziazione tra forma attiva e forma inattiva di malattie con infezione concomitante, ad es. nei pazienti con LES o colite ulcerosa; per il monitoraggio terapeutico di malattie reumatiche e per la valutazione di terapie anti-infiammatorie; per lo screening di complicanze post-operatorie (quali ferite infette, trombosi o polmonite) in una prima fase; nonché per la distinzione tra infezioni e reazioni di rigetto nei pazienti sottoposti a trapianto di midollo osseo. Il monitoraggio post-operatorio dei livelli di PCR dei pazienti può coadiuvare il riconoscimento di complicanze impreviste (persistenza di livelli alti o livelli crescenti). Misurando le variazioni della concentrazione di PCR si ottengono utili informazioni diagnostiche sul grado e sulla gravità della patologia. Inoltre ciò consente di esprimere giudizi sulla genesi della malattia. La persistenza di un'elevata concentrazione di PCR nel siero è normalmente indice di grave prognosi, che solitamente segnala la presenza di un'infezione incontrollata.

Principio del test^{9,10}

Test immunoturbidimetrico potenziato a particelle.

La PCR umana agglutina particelle di lattice rivestite di anticorpi monoclonali anti-PCR. Gli aggregati vengono determinati turbidimetricamente.

Reattivi – soluzioni pronte all'uso

- R1** Tampone TRIS^{a)} con sieroalbumina bovina; conservanti
R2 Particelle di lattice rivestite di anticorpi (murini) anti-PCR in tampone glicina; immunoglobuline (murine); conservante

a) TRIS = tris(idrossimetil)-aminometano

R1 si trova nella posizione B e R2 nella posizione C.

Precauzioni e avvertenze

Per uso diagnostico *in vitro*.

Osservare le precauzioni normalmente adottate durante la manipolazione dei reagenti di laboratorio.

Lo smaltimento di tutti i rifiuti deve avvenire secondo le direttive locali. Scheda dati di sicurezza disponibile su richiesta per gli utilizzatori professionali.

Per gli USA: attenzione: secondo la legge federale, la vendita di questo prodotto deve avvenire solo dietro richiesta di un medico.

Questa confezione contiene componenti classificati, secondo la Direttiva Europea 1999/45/CE, come segue:

2-metil-2H-isotiazol-3-one idrocloruro

EUH 208 Può provocare una reazione allergica.

L'etichettatura relativa alla sicurezza del prodotto è conforme al regolamento GHS UE.

Utilizzo dei reattivi

Pronti all'uso.

Prima dell'uso, capovolgere accuratamente il contenitore dei reattivi diverse volte per assicurare che vengano miscelati i componenti dei reattivi.

Conservazione e stabilità

CRP4

Stabilità a 2-8 °C:

Vedere la data di scadenza indicata sull'etichetta del **cobas c** pack.

In uso e refrigerato a bordo dell'analizzatore: 12 settimane

Diluent NaCl 9 %

Stabilità a 2-8 °C:

Vedere la data di scadenza
indicata sull'etichetta del
cobas c pack.

In uso e refrigerato a bordo dell'analizzatore: 12 settimane

Prelievo e preparazione dei campioni

Per il prelievo e la preparazione dei campioni impiegare solo provette o contenitori di raccolta adatti.

Solo i tipi di campione elencati di seguito sono stati testati e risultano accettabili.

Siero.

Plasma: plasma con litio eparina, K₂-EDTA, K₃-EDTA.

I tipi di campione elencati sono stati testati impiegando una selezione di provette per il prelievo di campioni disponibili in commercio al momento dell'analisi; non sono, quindi, state testate tutte le provette disponibili di tutte le case produttrici. Alcuni sistemi per il prelievo di campioni di vari produttori possono contenere diversi materiali e in alcuni casi possono interferire sui risultati del test. Quando si trattano i campioni in provette primarie (sistemi per il prelievo di campioni), seguire le istruzioni del produttore delle provette.

I campioni contenenti precipitati devono essere centrifugati prima dell'esecuzione del test.

Per informazioni dettagliate relative alle possibili interferenze dai campioni, consultare la sezione "Limiti del metodo – interferenze".

Stabilità nel siero e nel plasma con 2 settimane a 15-25 °C

litio eparina: 3 settimane a 2-8 °C

12 mesi a -20 ± 5 °C

Stabilità nel plasma con K₂-EDTA 1 giorno a 15-25 °Ce con K₃-EDTA: 3 settimane a 2-8 °C

12 mesi a -20 ± 5 °C

Le indicazioni relative alla stabilità dei campioni sono state stabilite in base ai dati ottenuti in studi eseguiti dal produttore o in base alla letteratura di riferimento e solo per le temperature / gli intervalli di tempo riportati nella metodica. È responsabilità del laboratorio individuale utilizzare tutti i riferimenti disponibili e/o i propri studi effettuati per determinare i criteri specifici relativi alla stabilità validi per il proprio laboratorio.

Materiali a disposizione

Per i reattivi, vedere la sezione "Reattivi – soluzioni pronte all'uso".

Materiali necessari (ma non forniti)

Vedere la sezione "Informazioni per ordini".

Normale attrezzatura da laboratorio

Esecuzione

Per una performance ottimale del test, attenersi alle indicazioni riportate nel presente documento per l'analizzatore in questione. Per le istruzioni specifiche dell'analizzatore relative all'esecuzione del test, consultare il manuale d'uso dello strumento.

Roche non risponde delle performance delle applicazioni che non sono state validate dalla stessa Roche – tali performance devono quindi essere definite dall'utilizzatore.

Applicazione per il siero ed il plasma**Definizione del test per l'analizzatore cobas c 311**

Tipo di misura 2 Punti finale

Tempo di reazione / punti di misura 10 / 8-18

Lunghezze d'onda (sec./princ.) 800/570 nm

Andamento della reazione Crescente

Unità di misura mg/L (nmol/L, mg/dL)

Volumi dei reagenti Diluente (H₂O)

R1 150 µL

R2 48 µL 24 µL

Volumi dei campioni

Normale

Campione

2 µL

Diluizione del campione**Campione** **Diluente (NaCl)**

Ridotto (Diluito)

4 µL

25 µL

75 µL

Concentrato

2 µL

–

–

Definizione del test per l'analizzatore cobas c 501

Tipo di misura 2 Punti finale

Tempo di reazione / punti di misura 10 / 13-29

Lunghezze d'onda (sec./princ.) 800/570 nm

Andamento della reazione Crescente

Unità di misura mg/L (nmol/L, mg/dL)

Volumi dei reagenti Diluente (H₂O)

R1 150 µL

R2 48 µL 24 µL

Volumi dei campioni

Normale

2 µL

–

–

Ridotto (Diluito)

4 µL

25 µL

75 µL

Concentrato

2 µL

–

–

Definizione del test per l'analizzatore cobas c 502

Tipo di misura 2 Punti finale

Tempo di reazione / punti di misura 10 / 13-29

Lunghezze d'onda (sec./princ.) 800/570 nm

Andamento della reazione Crescente

Unità di misura mg/L (nmol/L, mg/dL)

Volumi dei reagenti Diluente (H₂O)

R1 150 µL

R2 48 µL 24 µL

Volumi dei campioni

Normale

2 µL

–

–

Ridotto (Diluito)

4 µL

25 µL

75 µL

Concentrato

2 µL

–

–

Calibrazione

Calibratori

S1: H₂O

S2: Calibrator f.a.s. Proteins

Tipo di calibrazione

Non lineare

Frequenza di calibrazione

Calibrazione completa

– a cambio di lotto del reattivo

– dopo 3 settimane a bordo

dell'analizzatore

– dopo 6 mesi se si utilizza un singolo lotto

di reattivo

– se richiesto dai procedimenti del

controllo di qualità

L'intervallo di calibrazione può essere esteso in base a valori accettabili della verifica di calibrazione da parte del laboratorio.

Questo metodo è stato standardizzato contro il materiale di riferimento certificato in siero umano ERM-DA474/IFCC dell'IRMM (*Institute for Reference Materials and Measurements*).¹¹

Controllo di qualità

Per il controllo di qualità, impiegare i materiali di controllo indicati nella sezione "Informazioni per ordini". In aggiunta, è possibile utilizzare altro materiale di controllo appropriato.

Gli intervalli ed i limiti del controllo dovranno essere conformi alle esigenze individuali di ogni laboratorio. I valori ottenuti devono rientrare nei limiti definiti. Ogni laboratorio deve definire delle misure correttive da attuare nel caso che alcuni valori siano al di fuori dei limiti definiti.

Per il controllo di qualità, attenersi alle normative vigenti e alle linee guida locali.

Calcolo

I sistemi **cobas c** effettuano il calcolo automatico della concentrazione dell'analita di ciascun campione.

Fattori di conversione: $\text{mg/L} \times 9.52 = \text{nmol/L}$ $\text{mg/dL} \times 95.2 = \text{nmol/L}$
 $\text{mg/L} \times 0.1 = \text{mg/dL}$ $\text{mg/dL} \times 10 = \text{mg/L}$
 $\text{mg/dL} \times 0.01 = \text{g/L}$ $\text{g/L} \times 100 = \text{mg/dL}$

Limiti del metodo – interferenze

Criterio di valutazione: recupero entro $\pm 0.5 \text{ mg/L}$ (4.76 nmol/L) dei valori iniziali per campioni $\leq 5.0 \text{ mg/L}$ (47.6 nmol/L) e entro $\pm 10 \%$ per campioni $> 5 \text{ mg/L}$.

Ittero:¹² nessuna interferenza significativa fino ad un indice I di 60 per la bilirubina coniugata e non coniugata (concentrazione di bilirubina coniugata e non coniugata: ca. 60 mg/dL oppure $1026 \mu\text{mol/L}$).

Emolisi:¹² nessuna interferenza significativa fino ad un indice H di 1000 (concentrazione di emoglobina: ca. $622 \mu\text{mol/L}$ oppure 1000 mg/dL).

Lipemia (Intralipid):¹² nessuna interferenza significativa fino ad un indice L di 1000. Non esiste una buona correlazione tra l'indice L (corrisponde alla torbidità) e la concentrazione di trigliceridi.

Fattori reumatoidi: nessuna interferenza significativa da fattori reumatoidi fino ad una concentrazione di 1200 IU/mL .

Immunoglobuline: nessuna interferenza significativa da immunoglobuline fino ad una concentrazione di 50 g/L ($334 \mu\text{mol/L}$) (simulata dall'immunoglobulina G umana).

Effetto hook: non si riscontrano falsi risultati a concentrazioni di PCR fino a 1200 mg/L (11424 nmol/L).

Sono stati testati *in vitro* dei farmaci di frequente impiego. Inoltre, sono stati testati dei farmaci speciali. Tra questi, vi è la seguente sostanza che ha provocato interferenze:

Sostanza	Nessuna interferenza significativa fino ad una concentrazione di
----------	--

Ticarclina	225 mg/L
------------	----------

Le interferenze da farmaci vengono misurate in base alle raccomandazioni contenute nelle linee guida EP07 e EP37 del CLSI e presenti in letteratura. Gli effetti causati dalle concentrazioni superiori a queste raccomandazioni non sono stati caratterizzati.

Come in tutti i test che impiegano anticorpi anti-topo, sussiste la possibilità di un'interferenza da anticorpi umani anti-topo (HAMA) contenuti nel campione; tali campioni possono provocare risultati falsamente diminuiti.

In casi molto rari, la gammopatia, particolarmente di tipo IgM (macroglobulinemia di Waldenström), può causare risultati inaffidabili.¹³

Ai fini diagnostici, i risultati devono sempre essere valutati congiuntamente con la storia clinica del paziente, con gli esami clinici e con altre evidenze cliniche.

AZIONI RICHIESTE

Programmazione extra lavaggi: è assolutamente necessario effettuare specifiche fasi di lavaggio se certe combinazioni di test vengono eseguite insieme sui sistemi **cobas c**. La versione più recente dell'elenco dei possibili carry-over si trova allegata alle metodiche NaOHD - SMS - SmpCln1+2 - SCCS. Per ulteriori istruzioni, consultare il manuale d'uso. Analizzatore **cobas c 502**: tutte le programmazioni di extra lavaggi richieste

per evitare possibili carry-over sono disponibili tramite **cobas link**; in determinati casi è comunque necessario effettuare inserimenti manuali.

È necessario implementare la procedura di extralavaggio (qualora richiesta) prima di riportare i risultati di questo test.

Limiti ed intervalli

Intervallo di misura

0.6-350 mg/L (5.7-3332 nmol/L)

Determinare i campioni con concentrazioni più alte con la funzione rerun. La diluizione dei campioni con la funzione rerun avviene nel rapporto 1:2. I risultati ottenuti sui campioni diluiti con la funzione rerun vengono automaticamente moltiplicati per il fattore 2.

Limiti inferiori di misura

Limite del bianco = 0.2 mg/L (1.9 nmol/L)

Limite di sensibilità = 0.3 mg/L (2.9 nmol/L)

Limite di quantificazione = 0.6 mg/L (5.7 nmol/L)

Il limite del bianco, il limite di sensibilità ed il limite di quantificazione sono stati determinati in conformità ai requisiti EP17-A2 del CLSI (*Clinical and Laboratory Standards Institute*).

Il limite del bianco corrisponde al valore del 95° percentile ottenuto in $n \geq 60$ misurazioni di campioni privi di analiti in varie serie indipendenti l'una dall'altra. Il limite del bianco corrisponde alla concentrazione al di sotto della quale si riscontrano campioni privi di analiti con una probabilità del 95 %.

Il limite di sensibilità viene determinato in base al limite del bianco e alla deviazione standard dei campioni con concentrazioni basse.

Il limite di sensibilità corrisponde alla concentrazione minima dell'analita che può essere rilevata (valore superiore al limite del bianco con una probabilità del 95 %).

Il limite di quantificazione rappresenta la concentrazione minima dell'analita che può essere misurata in modo riproducibile con un errore totale del 20 %. È stato determinato utilizzando campioni con basse concentrazioni di proteina C-reattiva.

Valori di riferimento

Intervallo di riferimento di consenso per adulti:¹⁴ $<5 \text{ mg/L}$ ($<47.6 \text{ nmol/L}$)

Ogni laboratorio deve controllare l'applicabilità dei valori di riferimento alla propria popolazione di pazienti e, se necessario, determinare intervalli di riferimento propri.

Dati specifici sulla performance del test

Qui di seguito sono riportati i dati rappresentativi delle prestazioni sugli analizzatori. I risultati dei singoli laboratori possono differire da questi.

Precisione

La precisione è stata determinata usando campioni umani e controlli, eseguiti in conformità ai requisiti EP5-A3 del CLSI (*Clinical and Laboratory Standards Institute*), con ripetibilità ($n = 84$) e precisione intermedia (2 aliquote per serie, 2 serie al giorno, 21 giorni). Sono stati ottenuti i seguenti risultati:

Ripetibilità	Media mg/L (nmol/L)	DS mg/L (nmol/L)	CV %
CRP T Control N	3.63 (34.6)	0.0608 (0.579)	1.7
Precinorm Protein	9.69 (92.2)	0.128 (1.22)	1.3
Precipath Protein	55.8 (531)	1.09 (10.4)	2.0
Siero umano 1	1.27 (12.1)	0.0294 (0.280)	2.3
Siero umano 2	4.56 (43.4)	0.0702 (0.668)	1.5
Siero umano 3	88.4 (842)	2.06 (19.6)	2.3
Siero umano 4	186 (1771)	3.76 (35.8)	2.0
Siero umano 5	337 (3208)	5.79 (55.1)	1.7
Precisione intermedia	Media mg/L (nmol/L)	DS mg/L (nmol/L)	CV %
CRP T Control N	3.63 (34.6)	0.0620 (0.590)	1.7
Precinorm Protein	9.65 (91.9)	0.165 (1.57)	1.7

CRP4

Tina-quant C-Reactive Protein IV

cobas®

Precipath Protein	55.8 (531)	1.21 (11.5)	2.2
Siero umano 1	1.27 (12.1)	0.0310 (0.295)	2.4
Siero umano 2	4.56 (43.4)	0.0735 (0.700)	1.6
Siero umano 3	88.4 (842)	2.21 (21.0)	2.5
Siero umano 4	186 (1771)	4.39 (41.8)	2.4
Siero umano 5	337 (3208)	6.87 (65.4)	2.0

Confronto tra metodi

I valori di PCR ottenuti per campioni di siero e di plasma umani su un analizzatore **cobas c 501 (y)** sono stati confrontati con quelli determinati con il test C-Reactive Protein Gen.3 su un analizzatore **cobas c 501 (x)**.

Dimensione (n) del campione = 120

Passing/Bablok ¹⁵	Regressione lineare
$y = 0.988x + 0.222 \text{ mg/L}$	$y = 0.923x + 1.94 \text{ mg/L}$
$r = 0.988$	$r = 0.999$

Le concentrazioni dei campioni erano comprese tra 0.670 e 347 mg/L (tra 6.38 e 3303 nmol/L).

I valori di PCR ottenuti per campioni di siero e di plasma umani su un analizzatore **cobas c 501 (y)** sono stati confrontati con quelli determinati con il test C-Reactive Protein Gen.2 su un analizzatore **cobas c 501 (x)**.

Dimensione (n) del campione = 112

Passing/Bablok ¹⁵	Regressione lineare
$y = 1.015x - 0.224 \text{ mg/L}$	$y = 0.946x + 1.58 \text{ mg/L}$
$r = 0.989$	$r = 0.997$

Le concentrazioni dei campioni erano comprese tra 1.16 e 243 mg/L (tra 11.0 e 2313 nmol/L).

Letteratura

- Greiling H, Gressner AM, eds. Lehrbuch der Klinischen Chemie und Pathobiochemie, 3rd ed. Stuttgart/New York: Schattauer Verlag 1995:234-236.
- Thomas L. Labor und Diagnose, 7. Auflage, TH-Books Verlagsgesellschaft mbH, Frankfurt/Main 2008;1010-1021.
- Burtis CA, Ashwood ER, eds. Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry, 5th ed. Pa: WB Saunders Co 2001;332-333.
- Thomas L, Messenger M. Pathobiochemie und Labordiagnostik der Entzündung. Lab med 1993;17:179-194.
- Young B, Gleeson M, Cripps AW. C-reactive protein: A critical review. Pathology 1991;23:118-124.
- Wasunna A, Whitelaw A, Gallimore R, et al. C-reactive protein and bacterial infection in preterm infants. Eur J Pediatr 1990 Mar;149(6):424-427.
- Vergis N. Should CRP be used as a marker of infection in patients with liver cirrhosis? Clin Lab Int 2007;6:12-13.
- Mackenzie I, Woodhouse J. C-reactive protein concentrations during bacteraemia: a comparison between patients with and without liver dysfunction. Intensive Care Medicine 2006;32:1344-1351.
- Price CP, Trull AK, Berry D, et al. Development and validation of a particle-enhanced turbidimetric immunoassay for C-reactive protein. J Immunol Methods 1987;99:205-211.
- Eda S, Kaufmann J, Roos W, et al. Development of a New Microparticle-Enhanced Turbidimetric Assay for C-reactive Protein with Superior Features in Analytical Sensitivity and Dynamic Range. J Clin Lab Anal 1998;12:137-144.
- Auclair G, Zegers I, Charoud-Got J, et al. CERTIFICATION REPORT. The Certification of the Mass Concentration of C-Reactive Protein in Human Serum. Publications Office of the European Union, 2011. <http://www.jrc.ec.europa.eu/>
- Glick MR, Ryder KW, Jackson SA. Graphical Comparisons of Interferences in Clinical Chemistry Instrumentation. Clin Chem 1986;32:470-475.

- Bakker AJ, Mücke M. Gammopathy interference in clinical chemistry assays: mechanisms, detection and prevention. Clin Chem Lab Med 2007;45(9):1240-1243.
- Dati F, Schumann G, Thomas L, et al. Consensus of a group of professional societies and diagnostic companies on guidelines for interim reference ranges for 14 proteins in serum based on the standardization against the IFCC/BCR/CAP reference material (CRM 470). Eur J Clin Chem Clin Biochem 1996;34:517-520.
- Bablok W, Passing H, Bender R, et al. A general regression procedure for method transformation. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry, Part III. J Clin Chem Clin Biochem 1988 Nov;26(11):783-790.

In questa metodica, per separare la parte intera da quella frazionaria in un numero decimale si usa sempre il punto. Il separatore delle migliaia non è utilizzato.

Simboli

Oltre a quelli indicati nello standard ISO 15223-1, Roche Diagnostics impiega i seguenti simboli (per gli USA: per la definizione dei simboli impiegati, vedere dialog.roche.com):

CONTENT	Contenuto della confezione
→	Volume dopo ricostituzione o mescolamento
GTIN	Global Trade Item Number

Le aggiunte, cancellazioni o modifiche sono indicate mediante una linea verticale posizionata al margine.
© 2019, Roche Diagnostics



Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim
www.roche.com

Distribuzione negli USA:
Roche Diagnostics, Indianapolis, IN
Assistenza tecnica alla clientela negli USA: 1-800-428-2336

