

VIDAS® B·R·A·H·M·S PCT™ (PCT)

VIDAS® B·R·A·H·M·S PCT™ è un test, automatizzato sulla famiglia di strumenti VIDAS®, che permette il dosaggio della procalcitonina umana nel siero o nel plasma umano (eparinato di litio) con la tecnica ELFA (Enzyme-Linked Fluorescent Assay).

In abbinamento ad altri test di laboratorio ed al contesto clinico, VIDAS® B·R·A·H·M·S PCT™ costituisce un aiuto per la valutazione del rischio di pazienti in condizioni critiche il loro primo giorno di ricovero in terapia intensiva, per la progressione verso una sepsi grave ed uno shock settico.

In abbinamento con altri test di laboratorio ed al contesto clinico, VIDAS® B·R·A·H·M·S PCT™ aiuta anche nel processo decisionale sulla terapia antibiotica per pazienti con infezioni delle basse vie respiratorie (LRTI) (compresi polmonite acquisita in comunità, esacerbazione della malattia polmonare ostruttiva cronica, bronchite acuta) rilevate durante visite mediche ed anche al Pronto Soccorso.

INTRODUZIONE E OBIETTIVO DEL TEST

La procalcitonina (PCT) è il pro-ormone della calcitonina. Mentre la calcitonina viene prodotta solamente dalle cellule C della ghiandola tiroide in risposta ad uno stimolo ormonale, la PCT viene secreta da differenti tipi di cellule di numerosi organi in risposta ad una stimolazione di origine pro-infiammatoria e, in particolare, ad una stimolazione di origine batterica (1).

In base al contesto clinico, una concentrazione di PCT superiore a 0,1 ng/ml può segnalare la presenza di una infezione batterica clinicamente accertata, che richiede un trattamento antibiotico (2). Con una concentrazione di PCT > 0,5 ng/ml, un paziente deve essere considerato a rischio di sviluppare una sepsi grave o uno shock settico (3, 4).

La sepsi è una reazione eccessiva del sistema immunitario e del sistema coagulativo ad una infezione (5). La diagnosi ed il monitoraggio dei pazienti infetti rappresentano un grosso problema per i medici. È stato dimostrato che i livelli di PCT aumentano precocemente e specificamente nei pazienti con una infezione batterica. Per il laboratorio la PCT costituisce quindi un marcatore importante per differenziare una infezione batterica da altre cause di reazioni infiammatorie (2). Viceversa, il riassorbimento dell'infezione settica si accompagna ad un decremento della concentrazione di PCT che ritorna ai valori normali con una emi-vita di 24 ore (6, 7).

Diversi studi clinici randomizzati hanno dimostrato che l'uso della procalcitonina per guidare l'avvio e anche la durata del trattamento antibiotico in pazienti con LRTI ha ridotto significativamente il consumo di antibiotici in varie diagnosi di LRTI (8, 9). Gli studi randomizzati sono stati condotti in diversi contesti, tra cui assistenza primaria (10), Pronto Soccorso (11) o terapia intensiva (12). Nel contesto del Pronto Soccorso o delle cure primarie, una concentrazione del cut-off a 0,25 ng/ml è stata utilizzata per decidere di non somministrare o interrompere gli antibiotici in pazienti affetti da LRTI (13, 9, 14).

La riduzione del consumo di antibiotici è risultata clinicamente sicura in questo contesto, poiché con una terapia antibiotica basata sulla PCT non sono stati associati tassi di mortalità o fallimento del trattamento più elevati (9).

La riduzione sicura degli antibiotici utilizzati nella terapia basata sulla PCT è stata confermata in uno studio di monitoraggio della qualità basato sull'osservazione che ha valutato pazienti LRTI consecutivi, reclutati senza criteri di esclusione, visitati al pronto soccorso o presso il medico curante (14).

In alcune situazioni (neonati, poli-traumatizzati, ustionati, importanti interventi chirurgici, shock cardiogenico grave o protratto, ecc.) la PCT può elevarsi indipendentemente da qualsiasi aggressione infettiva. Il ritorno ai valori normali è generalmente rapido. Le infezioni virali, le allergie, le malattie auto-immuni ed il rigetto di trapianti non causano aumenti significativi della PCT (15).

Una infezione batterica localizzata può provocare un aumento moderato della PCT (2, 16).

La valutazione dei risultati del test VIDAS® B·R·A·H·M·S PCT™ deve sempre essere eseguita tenendo conto del contesto clinico ed eventualmente dei risultati di altri esami.

In caso di discordanza tra i risultati di laboratorio e dati clinici, dovranno essere eseguiti esami complementari.

PRINCIPIO

Il principio del dosaggio associa un metodo sandwich immuno-enzimatico a una fase ad una rivelazione finale in fluorescenza (ELFA).

Il cono (SPR), monouso, serve sia da fase solida che da sistema di pipettamento. Gli altri reagenti della reazione immunologica sono pronti per l'uso e pre-distribuiti nelle cartucce.

Tutte le fasi del test vengono eseguite automaticamente dallo strumento. Il campione viene prelevato e trasferito nel pozzetto contenente gli anticorpi anti-procalcitonina marcati con fosfatasi alcalina (coniugato). La miscela campione/coniugato viene aspirata/rilasciata parecchie volte dal cono. Questa operazione consente all'antigene di legarsi da una parte alle immunoglobuline fissate sul cono e, dall'altra parte, al coniugato, formando così un sandwich. I componenti non legati vengono eliminati tramite fasi di lavaggio.

Vengono quindi eseguite in successione due fasi di rivelazione. In ogni fase, il substrato (4-Metil-umbelliferil fosfato) viene aspirato/rilasciato dal cono. L'enzima del coniugato catalizza la reazione di idrolisi di questo substrato in un prodotto (4-Metil-umbelliferone), la cui fluorescenza viene misurata a 450 nm. Il valore del segnale di fluorescenza è proporzionale alla concentrazione dell'antigene presente nel campione. Al termine del test i risultati vengono calcolati automaticamente dallo strumento in rapporto a due curve di calibrazione memorizzate, corrispondenti alle due fasi di rivelazione. Un valore soglia di fluorescenza determina la scelta della curva di calibrazione da utilizzare per ogni campione. I risultati vengono quindi stampati.

COMPOSIZIONE E RICOSTITUZIONE DEI REATTIVI DELLA CONFEZIONE (60 DETERMINAZIONI):

60 cartucce PCT ^(a)	STR	Pronte per l'uso.
60 coni PCT Fase solida (SPR) 2 x 30	SPR	Pronti per l'uso. Coni sensibilizzati con immunoglobuline monoclonali di topo anti-procalcitonina umana.
Controlli PCT Controllo C1 ^(b) 2 x 2 ml (liofilizzato) Controllo C2 ^(b) 2 x 2 ml (liofilizzato)	C1 C2	Ricostituire con 2 ml di acqua distillata. Attendere 5-10 minuti, quindi agitare. Stabile dopo la ricostituzione per 8 ore a 2-8°C o fino alla data di scadenza indicata sulla confezione a -25 ± 6°C. Sono possibili 5 cicli di congelamento/scongelo. Tampone TRIS NaCl (pH 7,3) + PCT umana ricombinante + conservanti. I dati MLE indicano l'intervallo accettabile in ng/ml ("Control C1 Dose Value Range" o "Control C2 Dose Value Range").
Calibratori PCT Calibratore S1 ^(b) 2 x 2 ml (liofilizzato) Calibratore S2 ^(b) 2 x 2 ml (liofilizzato)	S1 S2	Ricostituire con 2 ml di acqua distillata. Attendere 5-10 minuti, quindi agitare. Stabile dopo la ricostituzione per 8 ore a 2-8°C o fino alla data di scadenza indicata sulla confezione a -25 ± 6°C. Sono possibili 5 cicli di congelamento/scongelo. Tampone TRIS NaCl (pH 7,3) + PCT umana ricombinante + conservanti. I dati MLE indicano la concentrazione in ng/ml ("Calibrator (S1) Dose Value" o "Calibrator (S2) Dose Value") e l'intervallo accettabile in "Relative Fluorescence Value" ("Calibrator (S1) RFV Range" o "Calibrator (S2) RFV Range").
Specifiche dei dati forniti dalla casa produttrice necessari per la calibrazione del test: Codici a barre MLE stampati sull'etichetta della confezione.		
1 scheda tecnica fornita nel kit o scaricabile da www.biomerieux.com .		



(a) **PERICOLO**
P351 + P338

ATTENZIONE



EUH208 / H317 / H318 / P261 / P280 / P302 + P352 / P305 +



(b) **ATTENZIONE**

EUH208 / H317 / P261 / P280 / P302 + P352

Indicazioni di pericolo

EUH208: Contiene 2-metil-2H-isotiazolin-3-one. Può provocare una reazione allergica.

H317: Può provocare una reazione allergica cutanea.

H318: Provoca gravi lesioni oculari.

Consigli di prudenza

P261: Evitare di respirare la polvere/i fumi/i gas/la nebbia/i vapori/gli aerosol.

P280: Indossare guanti/indumenti protettivi/proteggere gli occhi/il viso.

P302 + P352: IN CASO DI CONTATTO CON LA PELLE: lavare abbondantemente con acqua e sapone.

P305 + P351 + P338: IN CASO DI CONTATTO CON GLI OCCHI: sciacquare accuratamente per parecchi minuti.

Togliere le eventuali lenti a contatto se è agevole farlo. Continuare a sciacquare.

Per informazioni più complete, consultare la Scheda di sicurezza dei materiali.

Il cono

Durante la produzione, il cono viene sensibilizzato con immunoglobuline monoclonali di topo anti-procalcitonina umana. Ogni cono è identificato con il codice PCT. Prelevare soltanto il numero di coni necessari dal sacchetto e **richiuderlo accuratamente dopo l'apertura**.

La cartuccia

La cartuccia è composta da 10 pozzetti ricoperti da un foglio di alluminio sigillato ed etichettato. Sull'etichetta è riportato un codice a barre che corrisponde al codice del test, al numero di lotto utilizzato ed alla data di scadenza della confezione. L'etichetta, in corrispondenza del primo pozzetto, è ritagliata per facilitare l'introduzione del campione. L'ultimo pozzetto di ogni cartuccia è una cuvetta che consente la lettura in fluorimetria. I pozzetti intermedi contengono i diversi reagenti necessari al test.

Composizione della cartuccia PCT

Pozzetto	Reagenti
1	Pozzetto del campione.
2 - 3 - 4	Pozzetti vuoti.
5	Coniugato: immunoglobuline monoclonali di topo anti-procalcitonina umana coniugate con fosfatasi alcalina + conservante (400 µl).
6 - 7 - 8	TRIS NaCl Polisorbato 20 (pH 7,3) + conservante (600 µl).
9	Pozzetto vuoto.
10	Cuvetta di lettura contenente il substrato: 4-Metil-umbelliferil fosfato (0,6 mmol/l) + dietanolamina (DEA) (0,62 mol/l o 6,6%, pH 9,2) + 1 g/l di sodio azide (300 µl).

MATERIALI NECESSARI MA NON FORNITI

- Pipetta con puntale monouso per la distribuzione di 2 ml e 200 µl.
- Guanti di lattice monouso senza talco.
- Per altri materiali o consumabili specifici, far riferimento al Manuale dell'Utilizzatore dello strumento.
- Strumento della famiglia VIDAS®.

REAGENTE AGGIUNTIVO

- Serum free (cod. 66 581)

AVVERTENZE E PRECAUZIONI

- **Unicamente per diagnostica *in vitro*.**
- **Esclusivamente per uso professionale.**
- Il kit contiene dei componenti di origine animale. La certificazione dell'origine e/o dello stato sanitario degli animali non garantisce totalmente dall'assenza di agenti patogeni trasmissibili. Si raccomanda di manipolarli con le precauzioni d'uso relative ai prodotti potenzialmente infettivi (non ingerire, non inalare).
- Non utilizzare i coni il cui sacchetto è forato.
- Non utilizzare le cartucce visibilmente alterate (foglio di alluminio o plastica danneggiati).
- Non utilizzare i reattivi dopo la data di scadenza indicata sull'etichetta della confezione.
- Non mescolare reagenti (o consumabili) di lotti differenti.
- I reagenti della confezione contengono sodio azide, suscettibile di reagire con le tubature in piombo o in rame formando azidi metalliche esplosive. Nel caso in cui eventuali liquidi contenenti sodio azide vengano smaltiti nel sistema idraulico, è necessario lavare con acqua gli scarichi per evitarne l'accumulo.
- I guanti **non devono essere talcati** poiché il talco, in alcuni test immunoenzimatici, può causare falsi risultati.
- Prestare attenzione alle frasi di rischio "H" ed ai consigli di prudenza "P" sopra riportati.
- In caso di versamento di liquidi si deve trattare con detergenti o con una soluzione di ipoclorito di sodio allo 0,5%. Per eliminare liquidi versati all'interno o sullo strumento, consultare il Manuale dell'Utilizzatore. Non autoclavare i prodotti trattati con ipoclorito di sodio.
- Lo strumento deve essere regolarmente pulito e decontaminato (consultare il Manuale dell'Utilizzatore).

CONDIZIONI DI CONSERVAZIONE

- Conservare il kit VIDAS® B·R·A·H·M·S PCT™ a 2-8°C.
- **Non congelare i reattivi, ad eccezione di calibratori e controlli dopo la ricostituzione.**
- **Lasciare a 2-8°C i reagenti non utilizzati.**

- All'apertura della confezione, verificare l'integrità e la corretta chiusura del sacchetto dei coni. In caso contrario, non utilizzare i coni.
- **Per conservare la stabilità dei coni, richiudere accuratamente, dopo ogni utilizzazione, il sacchetto che li contiene con il suo disidratante e rimettere tutta la confezione a 2-8°C.**
- Tutti i componenti della confezione, se correttamente conservati alle condizioni prescritte, sono stabili fino alla data di scadenza indicata sull'etichetta della confezione. Per condizioni di conservazioni particolari vedere la tabella della composizione della confezione.

CAMPIONI**Tipo di campione e prelievo**

Siero o plasma umano (eparinato di litio).

Il plasma prelevato con EDTA non deve essere utilizzato, poiché la presenza di EDTA causa una diminuzione dei valori misurati.

Per il monitoraggio di un paziente, i dosaggi della PCT dovranno essere eseguiti utilizzando lo stesso tipo di provetta di prelievo.

Tipo di campione

- Provette a secco: attendere la coagulazione dei campioni e **centrifugare** seguendo le indicazioni del fabbricante delle provette per eliminare ogni traccia di fibrina.

- Altre provette: far riferimento alle indicazioni per l'uso del fabbricante delle provette.

- Campioni conservati congelati: dopo lo scongelamento, i campioni devono essere chiarificati centrifugandoli prima del test.

Nota: i risultati della provetta di prelievo del sangue possono variare da un costruttore all'altro a seconda dei materiali e degli additivi utilizzati.

Spetta ad ogni laboratorio validare il tipo di provette di prelievo utilizzato e rispettare le raccomandazioni per l'uso del fabbricante.

Preparazione dei campioni

Fare riferimento alle indicazioni per l'uso del fabbricante delle provette.

La fase preanalitica che include la preparazione dei campioni di sangue rappresenta una prima fase essenziale per lo svolgimento delle analisi mediche. In conformità con le Buone pratiche di laboratorio, questa fase viene svolta sotto la responsabilità del responsabile di laboratorio.

Un tempo di coagulazione insufficiente può portare alla formazione di fibrina con micro-coaguli che sono invisibili

a occhio nudo. La presenza di fibrina, globuli rossi, o particelle sospese può provocare risultati errati.

I campioni che contengono particelle di fibrina in sospensione o stromi di eritrociti devono essere centrifugati prima di essere analizzati.

Per i campioni di siero, accertarsi che la formazione completa del coagulo abbia avuto luogo prima della centrifugazione. Alcuni campioni, specialmente quelli dei pazienti sottoposti a terapia anticoagulante o trombolitica, possono mostrare tempi di coagulazione aumentati.

Stabilità dei campioni

I campioni separati dal coagulo possono essere conservati per un massimo di 48 ore a 2-8°C nelle provette tappate; per conservazioni più lunghe congelare i sieri o il plasma a $-25 \pm 6^\circ\text{C}$. Il congelamento dei campioni per 6 mesi non ha mostrato alcuna influenza sulla qualità dei risultati. Sono stati validati 3 cicli di congelamento/scongelo.

Prelievi con volumi inferiori a 200 µl

I prelievi con volumi compresi tra 50 µl e 200 µl possono essere dosati dopo averli diluiti manualmente fino a 1:4 (1 volume di campione + 3 volumi di reattivo Serum Free (cod. 66 581)) e, al massimo, due ore dopo la diluizione.

Interferenze legate al campione

Non sono state trovate significative interferenze sul test, con i seguenti fattori:

- emolisi (dopo aggiunta nel campione di concentrazioni scalari di emoglobina fino a 347 µmol/l (monomero)),
- lipemia (dopo aggiunta nel campione di concentrazioni scalari di lipidi in equivalenti trigliceridi fino a 30 g/l),
- bilirubinemia (dopo aggiunta nel campione di concentrazioni scalari di bilirubina fino a 574 µmol/l).

Tuttavia si consiglia di non utilizzare campioni visibilmente emolizzati, lipemici od itterici e di eseguire, se possibile, un nuovo prelievo.

PROCEDIMENTO

Per le istruzioni complete, far riferimento al Manuale dell'Utilizzatore.

Letture dei dati del protocollo VIDAS® Protocol Test Change (PTC) e dei dati MLE

Quando si utilizza il test per la prima volta:

Tramite il lettore di codici a barre esterno dello strumento,

1. Scansionare i codici a barre PTC che si trovano alla fine della scheda tecnica o scaricabili da www.biomerieux.com. Questa lettura permette di trasferire i dati del protocollo VIDAS® PTC nel software dello strumento per il suo aggiornamento.
2. Leggere i dati MLE riportati sull'etichetta della confezione.

Nota: se i dati MLE sono stati letti prima dei dati del protocollo VIDAS® PTC, leggere di nuovo i dati MLE.

All'apertura di un nuovo lotto di reattivi:

Immettere le specifiche (o dati forniti dalla casa produttrice) nello strumento utilizzando i dati di registrazione delle specifiche del lotto (MLE).

Se questa operazione non è stata fatta **prima di avviare gli esami**, lo strumento non potrà stampare i risultati.

Nota: la registrazione dei dati delle specifiche va fatta una sola volta per lotto.

A seconda dello strumento, è possibile immettere i dati MLE **in maniera manuale o automatica** (consultare il Manuale dell'Utilizzatore VIDAS®).

Calibrazione

La calibrazione, mediante **i due calibratori** forniti nella confezione, deve essere effettuata all'apertura di ogni nuovo lotto, dopo aver memorizzato le specifiche del lotto stesso, e deve essere **ripetuta ogni 28 giorni**. Questa operazione fornisce allo strumento curve di calibrazione specifiche e compensa le possibili variazioni minori nel segnale del test per tutta la durata del kit.

I calibratori, identificati con S1 ed S2, devono essere analizzati **in doppio** (consultare il Manuale dell'Utilizzatore) nella stessa serie. I valori del calibratore devono essere compresi nei limiti di RFV (Relative Fluorescence Value - Valore di fluorescenza relativa) fissati. In caso contrario occorrerà **eseguire una nuova calibrazione con S1 ed S2**.

Procedimento

1. **Prelevare dal frigorifero i reattivi necessari.**
 2. Utilizzare una cartuccia "PCT" ed un cono "PCT" per ogni campione, controllo o calibratore da analizzare. **Dopo aver prelevato i coni necessari, verificare di aver richiuso accuratamente il sacchetto.**
 3. Il test è identificato sullo strumento con il codice "PCT". I calibratori, identificati obbligatoriamente con "S1" ed "S2", dovranno essere inseriti **in doppio**. Se si devono esaminare i controlli, dovranno essere identificati con "C1" e "C2", e vanno dosati in singolo.
 4. Omogeneizzare con un agitatore tipo vortex i calibratori e i controlli.
 5. Per ottenere risultati ottimali, fare riferimento a tutti i paragrafi nella sezione **CAMPIONI**.
 6. Prima di pipettare, accertarsi che i campioni, i calibratori e i controlli siano privi di bolle.
- 7. Per questo test, la porzione dei calibratori, dei controlli e dei campioni è 200 µl.**
8. Inserire nello strumento i coni e le cartucce. Verificare la concordanza dei codici (colori e lettere) dei coni e delle cartucce.
 9. **Avviare immediatamente l'analisi.** Tutte le fasi del procedimento sono gestite automaticamente dallo strumento.
 10. Dopo il pipettamento richiudere i flaconi e rimetterli alla temperatura richiesta.
 11. I risultati si ottengono in circa **20 minuti**. Alla fine del test estrarre dallo strumento i coni e le cartucce.
 12. Eliminare i coni e le cartucce utilizzate in un recipiente idoneo.

RISULTATI E INTERPRETAZIONE

Una volta terminato il test, i risultati vengono analizzati automaticamente dal sistema informatico dello strumento in rapporto a due curve di calibrazione memorizzate e sono espressi in ng/ml.

In assenza di uno standard internazionale, VIDAS® B·R·A·H·M·S PCT™ è stato calibrato in rapporto ad un pannello interno di sieri umani con concentrazioni note di procalcitonina. Nel caso di monitoraggi di pazienti, si raccomanda di utilizzare una stessa tecnica di dosaggio della PCT.

I campioni con concentrazioni di procalcitonina >200 ng/ml devono essere ri-dosati dopo essere stati diluiti 1:10 (1 volume di campione + 9 volumi di campione negativo per la PCT o di reattivo Serum Free (cod. 66 581)). Il risultato finale deve tener conto di questa diluizione.

Caso particolare di un campione con un volume <200 µl:

Se il risultato ottenuto dopo la diluizione è inferiore all'intervallo di misura per il test (0,05 ng/ml), lo strumento VIDAS® riporterà un risultato "NON VALIDO" con l'indicazione "diluizione eccessiva". Il risultato finale non potrà essere calcolato e dovrà essere refertato come **inferiore a (0,05 ng/ml x il fattore di diluizione)**. In questo caso, un campione analizzato con una diluizione 1:4 dovrà essere refertato come **inferiore a 0,2 ng/ml (0,2 = 0,05 x 4)**.

CONTROLLO DI QUALITÀ

In ogni kit VIDAS® B•R•A•H•M•S PCT™ sono inclusi due controlli. Questi controlli devono essere utilizzati all'apertura di ogni nuova confezione per verificare che i reattivi non siano alterati. Anche ogni calibrazione deve essere verificata tramite questi controlli. Affinché lo strumento possa verificare il valore dei controlli, occorre identificarli con C1 e C2. Se i valori del controllo risultano al di fuori dei valori attesi, i risultati non possono essere validati.

Nota

E' responsabilità dell'utilizzatore assicurarsi che il controllo di qualità sia conforme alla legislazione locale vigente.

LIMITI DEL METODO

Con alcuni campioni che contengono anticorpi diretti contro qualche componente del reattivo è possibile avere un'interferenza. Per questo motivo i risultati del test devono essere interpretati tenendo conto del contesto clinico ed, eventualmente, dei risultati di altri esami.

VALORI ATTESI**– Valutazione del rischio di progressione verso una sepsi grave ed uno shock settico**

In studi eseguiti su pazienti ricoverati in rianimazione (vedere paragrafo "Performance cliniche"), in accordo ai dati di letteratura (3, 4), con VIDAS® B•R•A•H•M•S PCT™ sono stati ottenuti i seguenti risultati:

- una concentrazione < 0,5 ng/ml rappresenta un debole rischio di sepsi grave e/o di shock settico.
- una concentrazione > 2 ng/ml rappresenta un rischio elevato di sepsi grave e/o di shock settico.

Tuttavia le concentrazioni < 0,5 ng/ml non permettono di escludere un'infezione, dato che alcune infezioni localizzate (senza che siano presenti sintomi sistemici) possono essere associate a queste basse concentrazioni, come pure nel caso di infezioni sistemiche nascenti (< 6 ore). D'altra parte la procalcitonina può essere aumentata senza che vi sia un'infezione. Concentrazioni di PCT comprese tra 0,5 ng/ml e 2 ng/ml dovranno essere interpretate tenendo conto del contesto clinico del paziente. Si raccomanda di ripetere il dosaggio della PCT entro 6-24 ore su ogni campione con concentrazione < 2 ng/ml.

– Processo decisionale sulla terapia antibiotica per pazienti con infezioni delle basse vie respiratorie

In accordo ai dati di letteratura (8, 9, 10, 11, 12, 13) e come convalidato utilizzando VIDAS® B•R•A•H•M•S PCT™ (14), i cut-off consigliati sono i seguenti:

Concentrazione di PCT	Analisi/Raccomandazione	Nota
<0,10 ng/ml	Indica assenza di infezione batterica. Terapia antibiotica fortemente sconsigliata.	<ul style="list-style-type: none"> • Se gli antibiotici non sono stati somministrati, ripetere la misura della PCT entro 6-24 ore (anche in pazienti ambulatoriali se i sintomi persistono/peggiorano) • La terapia antibiotica dovrebbe essere considerata per: <ul style="list-style-type: none"> ○ Instabilità respiratoria o emodinamica, gravi comorbidità, ricovero in rianimazione ○ PCT <0,1 ng/ml: CAP con PSI V o CURB-65>3, COPD con GOLD IV ○ PCT 0,1-0,25 ng/ml: CAP con PSI IV e V o CURB-65>2, COPD con GOLD III e IV
0,10-0,25 ng/ml	Infezione batterica improbabile. Terapia antibiotica sconsigliata.	
0,26-0,50 ng/ml	Infezione batterica possibile. Terapia antibiotica consigliata.	<ul style="list-style-type: none"> • I campioni di follow-up possono essere esaminati ad intervalli regolari e la terapia antibiotica può essere interrotta usando gli stessi valori di cut-off indicati in questa tabella. • Se la PCT rimane elevata, considerare il fallimento del trattamento
>0,50 ng/ml	Indicativo di presenza di infezione batterica. Terapia antibiotica fortemente consigliata.	

- CAP: **C**ommunity-**A**cquired **P**neumonia (**P**olmonite **A**cquisita **I**n **C**omunità)
- PSI: **P**neumonia **S**everity **I**ndex (**I**ndice **D**i **G**ravità **D**ella **P**olmonite)
- CURB-65: **C**onfusion – **U**rea – **R**espiratory **R**ate – **B**lood pressure – age > 65 years (Confusione - Urea - Frequenza Respiratoria - Pressione Sanguigna - età >65 anni)
- COPD: **C**hronic **O**bstructive **P**ulmonary **D**isease (Malattia Polmonare Ostruttiva Cronica)
- GOLD: **G**lobal initiative for chronic **O**bstructive **L**ung **D**isease (Iniziativa Globale Per La Malattia Polmonare Ostruttiva)

PERFORMANCE

Gli studi eseguiti con il VIDAS® B·R·A·H·M·S PCT™ hanno dato i seguenti risultati:

Intervallo di misura

L'intervallo di misura del VIDAS® B·R·A·H·M·S PCT™ è 0,05-200 ng/ml.

Limiti di rilevazione

Il limite del bianco (LoB), il limite di rilevazione (LoD) e il limite di quantificazione (LoQ) sono stati determinati secondo le raccomandazioni CLSI® EP17-A2:

Limite del bianco (LoB)	0,01 ng/ml
Limite di rilevazione (LoD)	0,03 ng/ml
Limite di quantificazione (LoQ)	0,05 ng/ml

Il limite di quantificazione (LoQ) è la concentrazione di PCT più bassa misurata con una precisione inter-centro con CV del 20%.

“Hook effect”

Non è stato osservato alcun “hook effect” (effetto gancio) fino a concentrazioni di procalcitonina di 2.600 ng/ml.

Valori normali

Questi risultati vengono forniti a titolo indicativo; si raccomanda che ogni laboratorio definisca i propri valori di riferimento su una popolazione rigorosamente selezionata.

Con il test VIDAS® B·R·A·H·M·S PCT™ è stato eseguito uno studio su campioni sierici provenienti da uomini (N=98) e da donne (N=102) apparentemente sani. I valori normali corrispondenti al 95° e 99° percentile sono risultati rispettivamente <0,05 ng/ml ed a 0,09 ng/ml.

Precisione

È stato effettuato uno studio secondo le raccomandazioni del documento CLSI® EP5-A3.

Nove campioni sono stati analizzati in doppio in 2 serie al giorno, per 20 giorni utilizzando 3 strumenti VIDAS® installati in 3 laboratori (N=240 valori per ciascun campione).

Sono stati utilizzati due lotti di reagenti: Sono stati eseguiti 10 giorni di test e 2 calibrazioni per ciascun lotto (5 giorni di test per calibrazione).

La ripetibilità, la precisione intra-laboratorio e la riproducibilità/precisione totale (precisione inter-laboratorio) sono state stimate per ogni campione e sono riportate nella seguente tabella:

Campione	N	Concentrazione media (ng/ml)	Ripetibilità		Precisione intra-laboratorio		Precisione totale di riproducibilità	
			Deviazione standard (ng/ml)	CV (%)	Deviazione standard (ng/ml)	CV (%)	Deviazione standard (ng/ml)	CV (%)
Campione 1	240	0,12	0,011	9,4%	0,017	14,7%	0,017	14,7%
Campione 2	240	0,15	0,010	6,4%	0,019	12,5%	0,019	12,5%
Campione 3	240	0,20	0,010	5,1%	0,017	8,3%	0,017	8,3%
Campione 4	240	0,53	0,013	2,4%	0,023	4,3%	0,023	4,3%
Campione 5	240	2,12	0,027	1,3%	0,079	3,7%	0,079	3,7%
Campione 6	240	23,09	0,501	2,2%	1,067	4,6%	1,067	4,6%
Campione 7	240	92,17	3,099	3,4%	7,252	7,9%	7,252	7,9%
Campione 8	240	128,37	5,155	4,0%	12,578	9,8%	12,578	9,8%
Campione 9	240	162,79	7,233	4,4%	18,934	11,6%	18,934	11,6%

Specificità

I seguenti componenti non alterano i dosaggi eseguiti con il test VIDAS® B·R·A·H·M·S PCT™ se analizzati alle concentrazioni indicate nella tabella seguente:

Componenti testati	Concentrazione testata
Proteina (albumina)	4 g/dl
Calcitonina umana	60 ng/ml
Katacalcina umana	10 ng/ml
a-CGRP* umano	10 µg/ml
b-CGRP* umano	10 µg/ml

*Calcitonin Gene Related Peptide

Interferenza di farmaci

I seguenti farmaci non alterano i dosaggi eseguiti con il test VIDAS® B•R•A•H•M•S PCT™ alle concentrazioni indicate nella tabella seguente:

Farmaci testati	Concentrazione testata
Acetaminofene (paracetamolo)	1.324 µmol/l
Acido acetilsalicilico	3,62 mmol/l
Alcol	86,8 mmol/l
Amoxicillina	206 µmol/l
Ampicillina	152 µmol/l
Azitromicina	15,3 µmol/l
Beclometasone dipropionato	1,00 µg/ml
Caffeina	308 µmol/l
Cefotaxime	673 µmol/l
Ceftriaxone	1.416 µmol/l
Celecoxib	240 µg/ml
Cetirizina HCl	7,71 µmol/l
Cromolyn	24 µg/ml
Destrometorfano	3,70 µmol/l
Dopamina	5,87 µmol/l
Dobutamina	1.500 ng/ml
Epinefrina (adrenalina)	1,8 µg/ml
Fluticasone	0,30 µg/ml
Formoterolo	29 ng/ml
Furosemide	181 µmol/l
Eparina	3.000 IU/ml
Ibuprofene	2.425 µmol/l
Imipenem	180 µg/ml
Levoflaxacina	48,6 µmol/l
Linezolid	480 µg/ml
Loratadina	0,78 µmol/l
Naproxene	2.170 µmol/l
Nicotina	6,2 µmol/l
Noradrenalina	2,1 ng/ml
Ossimetazolina HCl	90 ng/ml
Fenilefrina	180 ng/ml
Prednisolone	8,31 µmol/l
Salmeterolo	60 ng/ml
Teofillina	222 µmol/l
Tiotropio	22 ng/ml
Vancomicina	69 µmol/l

Accuratezza

La linearità del test è stata studiata secondo una procedura adottata dalle linee guida CLSI® EP6-A. Il test è lineare per l'intero intervallo di misura.

Tre campioni sono stati diluiti con un pool di sieri negativi per la PCT e dosati in triplo. Il rapporto tra la concentrazione media misurata e la concentrazione prevista è espresso come percentuale di recupero medio.

Campioni	Fattore di diluizione	Concentrazione media prevista (ng/ml)	Concentrazione media misurata (ng/ml)	Percentuale di recupero medio (%)
1	1:1	137,07	137,07	100,0
	1:2	68,54	71,54	104,4
	1:3	45,69	49,56	108,5
	1:4	34,27	37,26	108,7
	1:8	17,13	19,50	113,8
	1:16	8,57	8,75	102,2
	1:20	6,85	7,73	112,8
2	1:1	38,67	38,67	100,0
	1:2	19,34	19,75	102,1
	1:3	12,89	13,90	107,8
	1:4	9,67	9,79	101,3
	1:8	4,83	4,96	102,5
	1:16	2,42	2,26	93,3
	1:20	1,93	1,85	95,7
3	1:1	7,58	7,58	100,0
	1:2	3,79	4,17	110,1
	1:3	2,53	2,70	107,0
	1:4	1,90	1,98	104,7
	1:8	0,95	0,94	99,2
	1:16	0,47	0,51	108,4
	1:20	0,38	0,37	98,5

Concordanza con il metodo B·R·A·H·M·S PCT LIA

Uno studio di concordanza tra VIDAS® B·R·A·H·M·S PCT™ e B·R·A·H·M·S PCT LIA è stato eseguito utilizzando 204 campioni con valori soglia di 0,5 ng/ml e di 2 ng/ml.

VIDAS® B·R·A·H·M·S PCT™	B·R·A·H·M·S PCT LIA		
	≤ 0,5 ng/ml	> 0,5 ng/ml	Totale
≤ 0,5 ng/ml	74	1	75
> 0,5 ng/ml	5	124	129
Totale	79	125	204

VIDAS® B·R·A·H·M·S PCT™	B·R·A·H·M·S PCT LIA		
	≤ 2 ng/ml	> 2 ng/ml	Totale
≤ 2 ng/ml	109	4	113
> 2 ng/ml	8	83	91
Totale	117	87	204

Le percentuali di concordanza tra le 2 tecniche ai valori soglia di 0,5 e di 2 ng/ml sono rispettivamente del 97,1% e del 94,1%.

Performance clinica

• Valutazione del rischio di progressione verso una sepsi grave ed uno shock settico

Uno studio effettuato in quattro (4) centri (2 in Francia e 2 negli Stati Uniti) ha determinato la performance clinica del VIDAS® B·R·A·H·M·S PCT™. Sono stati inclusi in questo studio 229 pazienti (141 uomini e 88 donne) successivamente ricoverati in rianimazione. I dati presentati riguardano il primo giorno di ammissione. Sono stati esclusi da questo studio i pazienti ammessi per traumatismi, interventi chirurgici, ustioni e shock cardiogenici gravi o protratti.

In base ai criteri della conferenza di consenso dell'American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine (5), i pazienti sono stati classificati in 5 categorie: (assenza d'infezione, SIRS (Sindrome di Risposta Infiammatoria Sistemica), sepsi, sepsi grave e shock settico). La classificazione è stata verificata da un esperto indipendente.

La ripartizione nelle diverse categorie è la seguente:

- assenza d'infezione: 27 pazienti; età media: 64,4 anni (minimo 22 anni, massimo 92 anni)
- SIRS: 62 pazienti; età media: 59,0 anni (minimo 18 anni, massimo 87 anni)
- sepsi: 42 pazienti; età media: 64,2 anni (minimo 21 anni, massimo 92 anni)
- sepsi grave: 48 pazienti; età media: 66,3 anni (minimo 19 anni, massimo 89 anni)
- shock settico: 50 pazienti; età media: 68,2 anni (minimo 33 anni, massimo 88 anni)

Le distribuzioni delle concentrazioni di PCT, alle soglie di 0,5 ng/ml e di 2 ng/ml, osservate nei gruppi di pazienti non infettati o SIRS o con sepsi versus quelli con sepsi grave o shock settico, sono presentate nella tabella seguente:

- Risultati ottenuti con una soglia di 0,5 ng/ml:

	Assenza d'infezione / SIRS / sepsi	Sepsi grave / shock settico	Totale
PCT ≤ 0,5 ng/ml	88	3	91
PCT > 0,5 ng/ml	43	95	138
Totale	131	98	229

- Risultati ottenuti con una soglia di 2 ng/ml:

	Assenza d'infezione / SIRS / sepsi	Sepsi grave / shock settico	Totale
PCT ≤ 2 ng/ml	115	19	134
PCT > 2 ng/ml	16	79	95
Totale	131	98	229

• Processo decisionale sulla terapia antibiotica per pazienti con infezioni delle basse vie respiratorie

Uno studio clinico (14) ha stabilito i dati della performance clinica per il VIDAS® B.R.A.H.M.S PCT™ in termini di decisioni sulla terapia antibiotica per pazienti con infezioni delle basse vie respiratorie.

Questo studio dimostra che la **durata della terapia antibiotica è significativamente ridotta** (da 7,4 a 5,9 giorni) rispetto alle cure mediche che non includono la valutazione delle concentrazioni di PCT (differenza di -1,51 giorni; intervallo di confidenza del 95% [-2,04; -0,98]; p<0,01). La popolazione dello studio era composta da pazienti con polmonite acquisita in comunità, esacerbazione della malattia polmonare ostruttiva cronica o bronchite acuta.

Inoltre, **non è stato riscontrato alcun incremento di eventi avversi** (recidive, ospedalizzazione, effetti collaterali della terapia antibiotica e/o mortalità) dovuti al mancato avvio o all'interruzione della terapia antibiotica in pazienti che presentavano bassi livelli di PCT (≤0,25 ng/ml) al momento dell'ammissione in ospedale.

SMALTIMENTO DEI RIFIUTI

Smaltire i reagenti utilizzati o non utilizzati e qualsiasi altro materiale monouso contaminato secondo le procedure per prodotti infettivi o potenzialmente infettivi.

E' responsabilità di ogni laboratorio gestire i rifiuti e gli effluenti prodotti a seconda della loro natura e della loro pericolosità ed assicurarne (o farne assicurare) il trattamento e lo smaltimento conformemente alla legislazione vigente.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. DANDONA P, NIX D, *et al.* Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects, *J Clin Endocrinol Metab.* 1994; 79: 1605-1608.
2. CHRIST-CRAIN M, JACCARD-STOLZ D, *et al.* Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections : cluster-randomised single-blinded intervention trial. *Lancet* 2004; 363: 600-607.
3. MULLER B, BECKER KL, *et al.* Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in medical intensive care unit. *Crit. Care Med.* 2000;28: 977-983.
4. HARBARTH S, HOLECKOVA K, *et al.* Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6 and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164: 396-402.
5. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992; 20: 864-874.
6. LUYT CE, GUERIN V, *et al.* Procalcitonin kinetics as a prognostic marker of ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171: 48-53.
7. BRUNKHORST FM, HEINZ U, *et al.* Kinetics of procalcitonin in iatrogenic sepsis. *Intensive Care Med.* 1998; 24:888-892.
8. SCHUETZ P, CHRIST-CRAIN M, *et al.* Effect of procalcitonin-based guidelines vs standard guidelines on antibiotic use in lower respiratory tract infections: the ProHOSP randomized controlled trial. *JAMA* 2009;302:1059-1066.
9. SCHUETZ P, MULLER B, *et al.* Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;9:CD007498.
10. BURKHARDT O, EWIG S, *et al.* Procalcitonin guidance and reduction of antibiotic use in acute respiratory tract infection. *Eur Respir J.* 2010;36:601-7.
11. CHRIST-CRAIN M, JACCARD-STOLZ D, *et al.* Effect of Procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial. *Lancet* 2004;363:600-7.
12. BOUADMA L, LUYT CE, *et al.* Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 375:463-474.
13. STOLZ D, CHRIST-CRAIN M, *et al.* Diagnostic value of signs, symptoms and laboratory values in lower respiratory tract infection. *SwissMedWkly.* 2006;136:434-440.
14. ALBRICH WC, DUSEMUND F, *et al.* Effectiveness and Safety of Procalcitonin-Guided Antibiotic Therapy in Lower Respiratory Tract Infections in "Real Life". *Arch Intern Med.* 2012;172:715-722.
15. MEISNER M. Procalcitonin (PCT) – A new, innovative infection parameter. Biochemical and clinical aspects. *Thieme Stuttgart*, New York 2000, ISBN: 3-13-105503-0
16. CHRIST-CRAIN M, MULLER B. Procalcitonin in bacterial infections--hype, hope, more or less? *Swiss Med Wkly* 2005;135:451-460.
17. SCHUETZ P, ALBRICH W, *et al.* Procalcitonin for guidance of antibiotic therapy. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2010;8:575-587.

TABELLA DEI SIMBOLI

Simbolo	Significato
	Numero di catalogo
	Dispositivo medico-diagnostico <i>in vitro</i>
	Fabbricante
	Limiti di temperatura
	Utilizzare entro la data
	Codice del lotto
	Consultare le istruzioni per l'uso
	Contenuto sufficiente per "n" prove
	Data di fabbricazione

LIMITI DELLA GARANZIA

bioMérieux garantisce le performance del prodotto per l'uso previsto dichiarato a condizione che tutte le procedure per l'utilizzazione, lo stoccaggio e la manipolazione, la conservazione (se applicabile) e le precauzioni siano rigorosamente seguite come descritto nelle istruzioni per l'uso (IFU).

Ad eccezione di quanto espressamente stabilito sopra, bioMérieux declina tutte le garanzie, comprese eventuali garanzie implicite di commerciabilità e di idoneità per un particolare scopo o uso, e declina ogni responsabilità, diretta, indiretta o consequenziale, per qualsiasi utilizzazione del reagente, del software, dello strumento e dei materiali di consumo (il "Sistema") diversa da quanto riportato nelle IFU.

STORICO DELLE REVISIONI

Legenda dei tipi di modifica:

N/A	Non applicabile (prima pubblicazione)
Correzione	Correzione di anomalie documentali
Modifica tecnica	Aggiunta, modifica e/o rimozione di informazioni relative al prodotto
Amministrativa	Implementazione di modifiche non tecniche rilevanti per l'utilizzatore
Nota:	<i>Le modifiche minori di tipografia, di grammatica e di impaginazione non sono riportate nello storico delle revisioni.</i>

Data di emissione	Codice del documento	Tipo di modifica	Riepilogo delle modifiche
2019/07	045234 - 02	Modifica tecnica	CONTENUTO DEL KIT – RICOSTITUZIONE DEI REAGENTI (60 TEST) AVVERTENZE E PRECAUZIONI
2022-09	045234 - 03	Modifica tecnica	COMPOSIZIONE E RICOSTITUZIONE DEI REATTIVI DELLA CONFEZIONE (60 DETERMINAZIONI)
		Amministrativa	COMPOSIZIONE E RICOSTITUZIONE DEI REATTIVI DELLA CONFEZIONE (60 DETERMINAZIONI) PROCEDIMENTO

Reagente sviluppato in collaborazione con la società B•R•A•H•M•S

Per gli utenti dell'Unione Europea (normativa (UE) 2017/746) e di Paesi con requisiti simili: Se durante l'uso o a causa dell'uso del dispositivo dovesse verificarsi un grave incidente, comunicarlo al produttore e/o al rappresentante autorizzato nonché all'autorità nazionale.

Ubicazione SSP (Summary of Safety and Performance (Riepilogo su sicurezza e prestazioni)) dopo il lancio del database europeo sui dispositivi medici/Eudamed: <https://ec.europa.eu/tools/eudamed>

BIOMÉRIEUX, il logo BIOMÉRIEUX, VIDAS e SPR sono marchi utilizzati, depositati e/o registrati di proprietà di bioMérieux o di una delle sue filiali o di una delle sue società.

B•R•A•H•M•S PCT™ è di proprietà di Thermo Fisher Scientific Inc e delle sue filiali.

CLSI è un marchio di proprietà di "Clinical Laboratory and Standards Institute, Inc."

Gli altri marchi e nomi di prodotti menzionati appartengono ai loro rispettivi detentori.