

Identyfikator FSCA: FSN-110324

Data: 11.03.2024

Pilna Notatka Bezpieczeństwa
LIAISON® BRAHMS PCT® II GEN

Do wiadomości: Końcowego użytkownika

| |
|--|
| Dane kontaktowe lokalnego przedstawiciela (imię i nazwisko, e-mail, telefon, adres itp.) |
| Diasorin Poland sp. z o.o. ul. Jutrzenki 137a, 02-231 Warszawa, 22 223 62 60, Edyta Dąbrowska, e-mail: regulatory_pl@pl.diasorin.com |

Pilna Notatka Bezpieczeństwa (FSN)
LIAISON® BRAHMS PCT® II GEN (318040)
Instrukcja użycia (IFU) błąd w liście matryc


| 1. Informacje o urządzeniu, którego dotyczy notatka | |
|--|--|
| 1. | 1. Rodzaj wyrobu. |
| | Test immunologiczny do ilościowego oznaczania prokalcytoniny in vitro w próbkach ludzkiej surowicy i osocza. |
| 1. | 2. Nazwa handlowa. |
| | LIAISON® BRAHMS PCT® II GEN |
| 1. | 3. Unikalny identyfikator wyrobu (UDI-DI). |
| | 08056771101301 |
| 1. | 4. Główny zakres zastosowania klinicznego wyrobu. |
| | Test LIAISON® BRAHMS PCT® II GEN wykorzystuje technologię chemiluminescencyjnego testu immunologicznego (CLIA) do ilościowego oznaczania prokalcytoniny in vitro w próbkach ludzkiej surowicy i osocza. Używany w połączeniu z dodatkowymi badaniami laboratoryjnymi i ocenami klinicznymi, test LIAISON® BRAHMS PCT® II GEN jest przeznaczony do następujących zastosowań: - Wczesne wykrywanie i diagnostyka różnicowa zakażeń bakteryjnych o istotnym znaczeniu klinicznym.- Ocena stopnia ciężkości i rokowania odnośnie ogólnoustrojowego zakażenia bakteryjnego, sepsy, ciężkiej sepsy i wstrząsu septycznego.- Identyfikacja pacjentów, którzy odnoszą korzyści z leczenia antybiotykami.- Monitorowanie skuteczności antybiotykoterapii w zakresie pomiarowym testu.- Ocena skuteczności antybiotykoterapii u pacjentów z podejrzeniem lub potwierdzonym zakażeniem bakteryjnym. |
| 1. | 5. Model urządzenia/numer katalogowy/numer serii. |
| | 318040 |
| 1. | 6. Wersja oprogramowania. |
| | Nie dotyczy |
| 1. | 7. Zakres numerów seryjnych, których dotyczy notatka. |
| | Seria 239036; data ważności: 24.09.2025 |
| 1. | 8. Powiązane urządzenia |
| | Test musi być przeprowadzony na urządzeniach z linii/rodziny LIAISON® Analityzer. |

| 2 Powód podjęcia działań korygujących w zakresie bezpieczeństwa (FSCA) | |
|---|---|
| 2. | 1. Opis problemu związanego z produktem. |
| | W instrukcji użycia (IFU) powiązanej z serią 239036 znajduje się błąd na liście zwalidowanych matryc, które mogą być używane z tym testem; w szczególności szczawian potasu i osocze z heparyną sodową są błędnie wskazane jako dopuszczalne matryce. |
| 2. | 2. Ryzyko związane z FSCA. |
| | Jeśli chodzi o heparynę sodową, nie uważa się, aby przeciwjonowe jony soli heparyny miały znaczący wpływ na funkcjonalność testu; natomiast nie możemy wykluczyć ewentualnego rezydualnego ryzyka nieprawidłowego wyniku uzyskanego przy użyciu matrycy szczawianu potasu. Chociaż wyniki testu powinny być interpretowane w połączeniu z historią pacjenta oraz innymi testami diagnostycznymi, nie możemy wykluczyć, że potencjalnie nieprawidłowa dawka może mieć pewne konsekwencje zdrowotne dla wyników pacjentów. W związku z tym za |

| | |
|----|---|
| | konieczne uznaje się podjęcie działań w zakresie bezpieczeństwa w celu zapewnienia, że klienci powtórzą badania wszystkich pacjentów, których próbki zostały pobrane do próbek ze szczawianem potasu i że będą odnosić się do prawidłowej wersji IFU. |
| 2. | 3. Prawdopodobieństwo wystąpienia problemu. Prawdopodobieństwo jest niewielkie, ponieważ do tej pory nie zgłoszono żadnych zdarzeń ani wniosków o udzielenie informacji na temat listy matryc. |
| 2. | 4. Przewidywane ryzyko dla pacjenta/użytkownika. Nieprawidłowa dawka jest uważana za krytyczne zagrożenie; prawdopodobieństwo wystąpienia jest jednak niewielkie. W związku z tym ogólne ryzyko uznaje się za NISKIE. |
| 2. | 5. Dalsze informacje pomagające scharakteryzować problem. Brak |
| 2. | 6. Tło problemu. Obecnie badana jest pierwotna przyczyna problemu, która prawdopodobnie związana jest z błędem ludzkim, jaki wystąpił podczas rewizji dokumentacji IFU. |
| 2. | 7. Inne informacje istotne dla FSCA Brak |

| | |
|--|--|
| 3. Działanie mające na celu ograniczenie ryzyka | |
| 3. | 1. Działania, które powinien podjąć użytkownik <input checked="" type="checkbox"/> Przestrzeganie zaleceń dotyczących postępowania z pacjentem <input checked="" type="checkbox"/> Zwracanie uwagi na zmiany/wprowadzanie w życie instrukcji użycia (IFU) Jeśli niektóre testy zostały przeprowadzone na próbkach szczawianu potasu, należy je powtórzyć na próbce pobranej od pacjenta przy użyciu prawidłowej matrycy. |
| 3. | 2. Do kiedy należy zakończyć czynności? Weryfikacja potencjalnych wyników uzyskanych na próbkach szczawianu potasu powinna zostać przeprowadzona przez klienta w ciągu 1 miesiąca od powiadomienia. Jednocześnie potwierdzenie odniesienia się do nowych IFU również powinno zostać dokonane w ciągu 1 miesiąca. |
| 3. | 3. Szczególne uwagi dotyczące: IVD Czy zalecana jest dalsza obserwacja pacjentów lub przegląd poprzednich wyników pacjentów? Tak Odnosi się tylko do wyników uzyskanych z matrycą szczawianu potasu. |
| 3. | 4. Czy odpowiedź klienta jest wymagana? 5. Formularz potwierdzenia prosimy przesłać do 25.03.2024 Tak |
| 3. | 6. Działania, które powinien podjąć Producent <input checked="" type="checkbox"/> Zmiana IFU lub etykiety Prawidłowe IFU dostępne na stronie w sekcji Dialog |
| 3 | 7. Do kiedy należy zakończyć czynności? Już zakończone |

| | | |
|----|--|-----|
| 3. | 8. Czy pacjentom/użytkownikom nieprofesjonalny musi zostać przekazany numer FSN? | Nie |
| 3 | 9. Jeśli tak, czy producent dostarczył dodatkowe informacje przeznaczone dla pacjenta/laika w liście/arkuszu informacyjnym skierowanym do pacjenta/użytkownika systemu lub użytkownika niebędącego profesjonalistą? | |
| | Nie dotyczy. | |

| 4. Informacje ogólne | | |
|-----------------------------|---|---|
| 4. | 1. Typ FSN | Nowy |
| 4. | 2. W przypadku zaktualizowanego FSN, numer referencyjny i data poprzedniego FSN | Nie dotyczy |
| 4. | 3. Dla zaktualizowanego FSN, nowe, kluczowe informacje są następujące: | |
| | Nie dotyczy | |
| 4. | 4. Czy oczekuje się dalszych porad lub informacji w następnym FSN? | Nie |
| 4 | 5. Jeśli oczekiwane są kolejne FSN, czego mają dotyczyć dalsze zalecenia: | |
| | Nie dotyczy | |
| 4 | 6. Przewidywane ramy czasowe dla dalszych FSN | Nie dotyczy |
| 4. | 7. Informacje o producencie (Dane kontaktowe lokalnego przedstawiciela znajdują się na stronie 1 niniejszego dokumentu FSN) | |
| | a. Nazwa firmy | Diasorin Italia S.p.A. |
| | b. Adres | Via Crescentino snc, 13040 Saluggia (VC) Italy |
| | c. Strona internetowa | https://int.diasorin.com/en |
| 4. | 8. Właściwy organ (regulacyjny) w kraju użytkownika został poinformowany o niniejszym komunikacie skierowanym do klientów. | |
| 4. | 9. Lista załączników: | Poprawiona wersja IFU |
| 4. | 10. Imię i nazwisko/Podpis | Edyta Dąbrowska |
| | |  |

| Dalsza dystrybucja notatki | |
|-----------------------------------|---|
| | Niniejszą notatkę należy przekazać wszystkim osobom lub laboratoriom, do których dostarczono potencjalnie wadliwe produkty. (Stosownie do sytuacji) |
| | Prosimy o przekazanie tego powiadomienia wszystkim jednostkom, na które to zdarzenie ma wpływ. (W stosownych przypadkach) |

Prosimy o zachowanie informacji na temat niniejszego powiadomienia i wynikających z niego działań przez odpowiedni okres, aby zapewnić skuteczność działań naprawczych.

Prosimy o zgłaszanie wszystkich incydentów związanych z urządzeniami producentowi, dystrybutorowi lub lokalnemu przedstawicielowi oraz, w stosownych przypadkach, właściwemu organowi krajowemu, ponieważ dostarcza to ważnych informacji zwrotnych.

Wszelkie pytania prosimy kierować do Działu Wsparcia Technicznego Diasorin Poland sp. o.o. pod numer telefonu +48 22 223 62 65 lub na adres mailowy service_pl@pl.diasorin.com.

ZAŁĄCZONY FORMULARZ ODPOWIEDZI PROSIMY WYPEŁNIĆ I ODESŁAĆ DO 25.03.2024 r.

e-mail/fax: regulatory@pl.diasorin.com/22 223 62 61

Do wiadomości: Edyta Dąbrowska

Załączniki:

Formularz odpowiedzi użytkownika

Instrukcja użycia LIAISON® BRAHMS PCT II GEN (nr kat. 318040)

Formularz odpowiedzi użytkownika

| 1. Informacje dotyczące Pilnej Notatki Bezpieczeństwa (FSN) | |
|--|-----------------------------|
| Numer referencyjny FSN | FSN-110324 |
| Data FSN | 11.03.2024 |
| Produkt/Nazwa urządzenia | LIAISON® BRAHMS PCT® II GEN |
| Kod produktu | 318040 |
| Numer partii/seryjny | 239036 |

| 2. Dane klienta | |
|--|--|
| Numer klienta | |
| Nazwa jednostki* | |
| Adres jednostki* | |
| Dział/jednostka | |
| Adres korespondencyjny, jeśli jest inny niż powyższy | |
| Imię i nazwisko osoby kontaktowej* | |
| Stanowisko lub funkcja | |
| Numer telefonu* | |
| Email* | |

| 3. Działania podjęte przez klienta w imieniu jednostki | | | |
|---|---|---------|--|
| <input type="checkbox"/> | Potwierdzam otrzymanie Pilnej Notatki Bezpieczeństwa oraz przeczytanie i zrozumienie jej treści. | | |
| <input type="checkbox"/> | Wykonałem wszystkie czynności wymagane przez FSN. | | |
| <input type="checkbox"/> | Informacje i wymagane działania zostały przekazane wszystkim zainteresowanym użytkownikom i zostały wdrożone. | | |
| <input type="checkbox"/> | Zwróciłem wyroby, których dotyczy problem - wpisz liczbę zwróconych urządzeń i datę zwrotu. | Liczba: | Numer serii/partii: Data zwrotu (DD/MM/YY): |
| | | Liczba: | Numer serii/partii: Data zwrotu (DD/MM/YY): |
| | | N/D | Komentarze: |
| <input type="checkbox"/> | Zniszczyłem wyroby, których dotyczy problem - wpisz liczbę zniszczonych urządzeń i datę zniszczenia. | Liczba: | Numer serii/partii: |
| | | Liczba: | Numer serii/partii: |
| | | N/D | Komentarze: |
| <input type="checkbox"/> | Żadne wyroby nie są przeznaczone do zwrotu/zniszczenia | | |
| <input type="checkbox"/> | Inne działanie (Zdefiniuj): | | |
| <input type="checkbox"/> | Nie posiadam żadnych wyrobów, których dotyczy problem. | | |

| | | |
|--------------------------------|---|--|
| <input type="checkbox"/> | Mam pytanie, proszę o kontakt (np. konieczność wymiany wyrobu). | |
| Imię i nazwisko (wydrukowane)* | | |
| Podpis* | | |
| Data* | | |

| | |
|--|---|
| 4. Zwrot potwierdzenia do nadawcy | |
| Email | regulatory_pl@pl.diasorin.com |
| Infolinia dla klientów | 22 223 62 65 |
| Adres | Diasorin Poland sp. z o.o., ul. Jutrzenki 137a, 02-231 Warszawa |
| Strona internetowa | www.diasorin.com |
| Fax | 22 223 62 61 |
| Termin odesłania formularza odpowiedzi Klienta | 25.03.2024 |

Pola obowiązkowe oznaczone są *

Bardzo ważne jest, aby Państwa jednostka podjęła działania wyszczególnione w FSN i potwierdziła otrzymanie FSN.

Państwa odpowiedź jest dowodem, którego potrzebujemy do monitorowania postępów działań naprawczych.



DiaSorin Italia S.p.A.
Via Crescentino snc - 13040 Saluggia (VC) - Italy
www.diasorin.com
Tel. +39.0161.4871



0459

Zmiany: §1, §2, §4, §5, §7, §8, §9, §10, §12, §13, §14;
Usunięcia: -

LIAISON® BRAHMS PCT® II GEN (REF 318040)

1. PRZEZNACZENIE

Test LIAISON® BRAHMS PCT® II GEN wykorzystuje technikę chemiluminescencyjnego testu immunologicznego (CLIA) do ilościowego oznaczenia in vitro prokalcytoniny w próbkach ludzkiej surowicy i osocza. Stosowany w połączeniu z innymi wynikami badań laboratoryjnych i ocenami klinicznymi test LIAISON® BRAHMS PCT® II GEN przeznaczony jest do następujących zastosowań:

- Wczesne wykrywanie i diagnostyka różnicowa klinicznie istotnych zakażeń bakteryjnych.
- Ocena stopnia nasilenia i rokowania wyników ogólnoustrojowego zakażenia bakteryjnego, posocznicy, ciężkiej posocznicy i wstrząsu septycznego.
- Identyfikacja pacjentów, którzy odnoszą korzyści z leczenia antybiotykami.
- Monitorowanie leczenia antybiotykami w zakresie pomiarowym.
- Ocena skuteczności leczenia antybiotykami u pacjentów z podejrzeniem lub potwierdzonym zakażeniem bakteryjnym.

Test należy wykonywać w analizatorach serii LIAISON® Analyzer.*

2. WPROWADZENIE I OBJAŚNIENIE TESTU

PCT (prokalcytonina) jest prohormonem kalcytoniny, ale jej funkcja biologiczna i indukcja różnią się od kalcytoniny. Podczas gdy kalcytonina jest wydzielana przez komórki C tarczycy po stymulacji hormonalnej, PCT jest rozpuszczalnym białkiem uwalnianym do krwiobiegu pacjentów w odpowiedzi na ciężki ogólnoustrojowy stan zapalny, w szczególności spowodowany przez zakażenie bakteryjne. Wytwarzanie PCT zaobserwowano w różnych tkankach podczas posocznicy. Indukcja krążącej PCT związana jest z aktywacją i przywieraniem komórek monocytarnych, co ma miejsce podczas posocznicy, a także w innych stanach, takich jak urazy tkanek.⁽¹⁾

Stężenie PCT w surowicy u osób zdrowych wynosi zazwyczaj <0,1 µg/L⁽⁴⁾. W przypadku wystąpienia zakażenia bakteryjnego stężenie PCT wzrasta, a stopień wzrostu koreluje z nasileniem zakażenia. Prokalcytonina (PCT) wykorzystywana jest jako biomarker do diagnozowania sepsy, ciężkiej sepsy i wstrząsu septycznego.

Wysokie poziomy PCT wykazują wysoką dodatnią wartość prognostyczną dla rozpoznawania sepsy, ciężkiej sepsy lub wstrząsu septycznego (PCT >0,5 do >2 ng/mL). I odwrotnie - prawidłowe lub bardzo niskie stężenia PCT w osoczu wykazują wysoką ujemną wartość prognostyczną dla wykluczenia ciężkiego zapalenia ogólnoustrojowego lub sepsy (PCT <0,25 do <0,5 ng/mL)⁽⁴⁾. Spadające stężenie zazwyczaj odzwierciedla ustąpienie choroby⁽⁴⁾.

PCT okazała się również przydatna w ukierunkowanej antybiotykoterapii⁽⁷⁾. Podejście to oceniane było głównie u pacjentów z zakażeniami dróg oddechowych, jednak może być również stosowane u pacjentów w stanie krytycznym, z sepsą lub ciężką sepsą różnego pochodzenia⁽²⁾. Ponadto u pacjentów ambulatoryjnych cierpiących na zakażenie dróg oddechowych i zaostrzenie przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP) dzięki zastosowaniu PCT częstość przepisywania antybiotyków uległa znacznemu zmniejszeniu⁽²⁾. Takie podejście diagnostyczne jest również zalecane w różnych wytycznych⁽³⁾. Zmniejszenie PCT o co najmniej 80% jest istotnym niezależnym czynnikiem prognostycznym śmiertelności i może pomóc w leczeniu sepsy^(5,6).

Kilka randomizowanych, kontrolowanych badań wykazało, że zastosowanie PCT do kierowania rozpoczęciem, a także przerwaniem antybiotykoterapii u pacjentów z ostrym zakażeniem dróg oddechowych znacznie zmniejsza zużycie antybiotyków⁽⁹⁾. To zmniejszenie zużycia antybiotyków było bezpieczne z klinicznego punktu widzenia, nie spowodowało wzrostu śmiertelności ani niepowodzenia leczenia⁽¹⁰⁾. Bezpieczne zmniejszenie zużycia antybiotyków dzięki wytycznym opartym na PCT potwierdzono w rutynowej praktyce klinicznej, w której wszyscy kolejni dorośli pacjenci, którzy zgłosili się na oddział ratunkowy z zakażeniami dolnych dróg oddechowych, zostali objęci badaniem bez żadnych wykluczeń.

W styczniu 2017 r. przeprowadzono proces konsultacji z ekspertami, którego celem było zdefiniowanie przesłanek dla właściwego stosowania PCT i poprawy skuteczności leczenia pacjentów w stanie krytycznym z sepsą⁽⁶⁾. Stosowanie PCT ma uzasadnienie w algorytmach zmniejszania dawki i odstawiania antybiotyków. W procesie tym uwzględniono tylko badania przy użyciu testów o wysokiej czułości (testy przeciwciał PCT B·R·A·H·M·S)^(6,7).

3. ZASADA TESTU

Metoda ilościowego oznaczenia PCT® to kanapkowy test immunochemiluminescencyjny.

Swoiste monoklonalne przeciwciało jest opłaszczane na cząstkach ferromagnetycznych (faza stała); inne przeciwciało monoklonalne (swoiste wobec innego epitopu na cząsteczce prokalcytoniny) jest sprzęgane z pochodną izoluminolu (koniugat izoluminol-przeciwciało).

W trakcie pierwszej inkubacji PCT® obecna w kalibratorach, próbkach lub kontrolach wiąże się z koniugatem przeciwciała. Następnie do reakcji dodawana jest faza stała. Kanapka powstaje wyłącznie w obecności cząsteczek PCT®, które łączą oba przeciwciała. Po drugiej inkubacji niezwiązany materiał usuwa się w cyklu płukania.

Następnie dodaje się odczynniki wyzwalające reakcję, co rozpoczyna szybką reakcję chemiluminescencyjną. Sygnał świetlny, a tym samym ilość koniugatu izoluminol-przeciwciała, mierzony jest przy użyciu fotopowielacza we względnych jednostkach świetlnych (relative light units, RLU) i wskazuje stężenie PCT® w kalibratorach, próbkach lub kontrolach.

*(LIAISON®, LIAISON® XL i LIAISON® XS)

4. MATERIAŁY DOSTARCZONE W ZESTAWIE

Przedstawiona kolejność odczynników odpowiada rozmieszczeniu pojemników w zestawie.

Zestaw odczynników wystarczający na 100 oznaczeń

| | | |
|--------------------------------------|---------------|---|
| Cząsteczki ferromagnetyczne (2,5 mL) | [SORB] | Cząstki magnetyczne (zawiesina) ($\geq 0,25\%$ ciała stałego) opłaszczane przeciwciałem monoklonalnym przeciwko katakalcynie (ok. 300 $\mu\text{g/mL}$), albumina surowicy bydlęcej, bufor PBS, < 0,1% azydku sodu. |
| Koniugat (13 mL) | [CONJ] | Przeciwciało monoklonalne przeciwko kalcytoninie sprzężone z pochodną izoluminolu (ok. 1,7 $\mu\text{g/mL}$), nieswoiste IgG (poliklonalne mysie, owcze i bydlęce), albumina surowicy bydlęcej, bufor PBS, 0,2% ProClin™ 300, środki konserwujące. |

Zawarte w zestawie:

| | | |
|-----------------------|---------------|--|
| Kalibrator A (1,3 mL) | [CALA] | Rekombinowana ludzka prokalcytonina (ok. 0,3 ng/mL), bufor PBS, albumina surowicy bydlęcej, antyproteazy (odczynnik liofilizowany). Stężenia kalibratorów (ng/mL) są ustalane w stosunku do własnego wzorcowego preparatu PCT. |
| Kalibrator B (1,3 mL) | [CALB] | Rekombinowana ludzka prokalcytonina (ok. 50 ng/mL), bufor PBS, albumina surowicy bydlęcej, antyproteazy (odczynnik liofilizowany). Stężenia kalibratorów (ng/mL) są ustalane w stosunku do własnego wzorcowego preparatu PCT. |

2 etykiety z kodem kreskowym dla kalibratora A i dla kalibratora B.

Koniugat i cząstki ferromagnetyczne są dostarczone gotowe do użycia. Dostarczone kalibratory są liofilizowane.

Potrzebne materiały, niedołączone do zestawu (związane z systemem)

| LIAISON® XL Analyzer | LIAISON® Analyzer |
|---|---|
| LIAISON® XL Cuvettes ([REF] X0016). LIAISON® XL Disposable Tips ([REF] X0015) lub LIAISON® Disposable Tips ([REF] X0055). – LIAISON® XL Starter Kit ([REF] 319200) lub LIAISON® EASY Starter Kit ([REF] 319300). – LIAISON® Wash/System Liquid ([REF] 319100). LIAISON® XL Waste Bags ([REF] X0025). – | LIAISON® Module ([REF] 319130). – – LIAISON® Starter Kit ([REF] 319102) lub LIAISON® XL Starter Kit ([REF] 319200) lub LIAISON® EASY Starter Kit ([REF] 319300). LIAISON® Light Check 12 ([REF] 319150). LIAISON® Wash/System Liquid ([REF] 319100). LIAISON® Waste Bags ([REF] 450003). LIAISON® Cleaning Kit ([REF] 310990). |

| LIAISON® XS Analyzer |
|---|
| LIAISON® Cuvettes on Tray ([REF] X0053). LIAISON® Disposable Tips ([REF] X0055). LIAISON® EASY Starter Kit ([REF] 319300). LIAISON® EASY Wash Buffer ([REF] 319301). LIAISON® EASY System Liquid ([REF] 319302). LIAISON® EASY Waste ([REF] X0054). LIAISON® EASY Cleaning Tool ([REF] 310996). |

Dodatkowo potrzebne materiały

Kontrola LIAISON® Control BRAHMS PCT® II GEN, poziomy 1 i 2, Diluent (**[REF]** 318041).

Materiały opcjonalne tylko dla analizatorów XL i XS

LIAISON® BRAHMS PCT® II GEN Samples diluent (**[REF]** 318043).

5. OSTRZEŻENIA I ŚRODKI OSTROŻNOŚCI

Do stosowania w diagnostyce *in vitro*. Tylko do użytku profesjonalnego w laboratorium.

Skontrołować wzrokowo fiołki zestawu odczynników pod kątem wycieków z uszczelki membranowych lub innych miejsc. W razie stwierdzenia nieszczelności fiołek należy niezwłocznie powiadomić lokalny dział obsługi klienta.

Wszystkie materiały, z których wyprodukowano składniki dostarczone w niniejszym zestawie, zostały przebadane i były niereaktywne na obecność antygenu HBsAg, przeciwciał anty-HCV, anty-HIV-1 i anty-HIV-2. Z uwagi na to, że żadna metoda badawcza nie może jednak z całkowitą pewnością potwierdzić braku patogenów, wszystkie próbki pochodzenia ludzkiego należy traktować jako potencjalnie zakaźne i należy obchodzić się z nimi z zastosowaniem należytych środków ostrożności.

6. BEZPIECZEŃSTWO PRACY

Nie jeść, nie pić, nie palić tytoniu i nie stosować kosmetyków w pomieszczeniach laboratoryjnych, w których wykonywane są oznaczenia.

Nie należy pipetować ustami.


Unikać bezpośredniego kontaktu z wszelkimi potencjalnie zakaźnymi materiałami poprzez używanie odzieży ochronnej, okularów ochronnych i jednorazowych rękawiczek. Dokładnie umyć ręce po zakończeniu każdego testu.


Unikać rozpryskiwania i rozpylania stosowanych materiałów. Wszystkie krople odczynnika biologicznego muszą zostać usunięte przy użyciu roztworu podchlorynu sodu zawierającego 0,5% czynnego chloru, wszystkie środki do tego niezbędne należy traktować jako odpady zakaźne.

Wszystkie używane do wykonania testu próbki i odczynniki zawierające materiały biologiczne należy traktować jako potencjalnie zdolne do przeniesienia czynników zakaźnych. Z odpadami należy postępować ostrożnie i utylizować zgodnie z wytycznymi laboratoryjnymi i przepisami obowiązującymi w danym kraju. Wszystkie materiały przeznaczone do ponownego użycia należy poddać sterylizacji zgodnie z lokalnymi prawami i wytycznymi. Sprawdzić skuteczność cyklu sterylizacji/odkazywania.

Nie stosować zestawów ani składników po upływie terminu ważności podanego na etykiecie.

Zgodnie z rozporządzeniem WE 1272/2008 (CLP) odczynniki niebezpieczne są klasyfikowane i opisywane w następujący sposób:

| | |
|--|---|
| ODCZYNNIKI: | [CONJ] |
| KLASYFIKACJA: | Skin sens. 1A H317 Aquatic chronic 3 H412 |
| HASŁA OSTRZEGAWCZE: | Ostrzeżenie |
| SYMBOLE/PIKTOGRAMY: |  GHS07 — Wykrzyknik |
| ZWROTY WSKAZUJĄCE RODZAJ ZAGROŻENIA: | H317 Może powodować reakcję alergiczną skóry. H412 Działa szkodliwie na organizmy wodne, powodując długotrwałe skutki |
| ZWROTY WSKAZUJĄCE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI: | P261 Unikać wdychania pyłu/dymu/gazu/mgły/par/rozpylonej cieczy. P280 Stosować rękawice ochronne/odzież ochronną/ochronę oczu/ochronę twarzy. P273 Unikać uwalniania do środowiska. P362 Zanieczyszczoną odzież zdjąć i wyprać przed ponownym użyciem. |
| ZAWIERA: <small>(wyłącznie substancje przepisane zgodnie z art. 18 rozporządzenia WE 1272/2008).</small> | masa reakcyjna: 5-chloro-2-metylo-4-izotiazolin-3-on [nr WE 247-500-7] i 2-metylo-2H-izotiazol-3-on [nr WE 220-239-6] (3:1) (ProClin™ 300). |

| | |
|--|---|
| ODCZYNNIKI: | [CALA] (лиофилізованы), [CALB] (лиофилізованы) |
| KLASYFIKACJA: | STOT RE H373 |
| HASŁA OSTRZEGAWCZE: | Ostrzeżenie |
| SYMBOLE/PIKTOGRAMY: |  GHS08 Zagrożenie dla zdrowia |
| ZWROTY WSKAZUJĄCE RODZAJ ZAGROŻENIA: | H373 Może powodować uszkodzenie narządów poprzez długotrwałe lub powtarzane narażenie. |
| ZWROTY WSKAZUJĄCE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI: | P261 Unikać wdychania pyłu/dymu/gazu/mgły/par/rozpylonej cieczy. P280 Stosować rękawice ochronne/odzież ochronną/ochronę oczu/ochronę twarzy. P314 W przypadku złego samopoczucia zasięgnąć porady/zgłosić się pod opiekę lekarza |
| ZAWIERA: <small>(wyłącznie substancje przepisane zgodnie z art. 18 rozporządzenia WE 1272/2008).</small> | Sól disodowa kwasu etylenodiaminotetraoctowego. |

Zgodnie z rozporządzeniem WE 1272/2008 (CLP), **[SORB]** jest oznakowany jako EUH210 – karta charakterystyki dostępna na żądanie.

Dodatkowe informacje, patrz karty charakterystyk dostępne na stronie www.diasorin.com.

7. PRZYGOTOWANIE ODCZYNNIKÓW

ZESTAW ODCZYNNIKÓW

Prosimy o zwrócenie uwagi na następujące środki ostrożności związane z obsługą zestawu odczynników:

Ponowne zawieszenie cząstek ferromagnetycznych

Cząstki ferromagnetyczne muszą być całkowicie zawieszony ponownie, zanim zestaw zostanie umieszczony w urządzeniu. W celu zapewnienia pełnego zawieszenia materiału należy: przed usunięciem uszczelnienia obrócić małym kołem w przedziale cząstek ferromagnetycznych do momentu, aż kolor zawiesiny zmieni się na brązowy. Delikatnie i ostrożnie mieszać zawieszoną cząstek ferromagnetycznych od jednej strony do drugiej (unikając wytworzenia się piany). Obejrzyć dno fiołki, sprawdzając, czy wszystkie cząstki ferromagnetyczne zostały ponownie zawieszony. Powtórzyć czynności, jeśli okaże się to konieczne, w celu upewnienia się, że wszystkie cząstki ferromagnetyczne zostały zawieszony. Po zdjęciu uszczelnienia, w razie potrzeby, dokładnie wytrzeć powierzchnię każdej przegrody, aby usunąć pozostałości płynu. [Niepełne ponowne zawieszenie cząstek ferromagnetycznych może spowodować uzyskanie zmiennych i niedokładnych wyników analitycznych.](#)

Spienianie się odczynników

W celu zapewnienia optymalnego działania zestawu odczynników należy unikać spieniania się odczynników. Postępować zgodnie z zaleceniami podanymi poniżej, aby zapobiec takiej sytuacji: Przed użyciem zestawu odczynników wizualnie sprawdzić odczynniki w celu upewnienia się, że nie występuje spienianie. W przypadku obecności piany po ponownym zawieszeniu cząstek ferromagnetycznych, umieścić zestaw na przyrządzie i odczekać aż piana się rozproszy. Zestaw jest gotowy do użycia w momencie, gdy piana zostanie rozproszona, a zestaw pozostanie na panelu i będzie się mieszał.

Ładowanie zestawu do obszaru na odczynniki

LIAISON® Analyzer

- Umieścić zestaw odczynników w odpowiednim miejscu w analizatorze, tak aby kod kreskowy skierowany był ku lewej stronie, i pozostawić go tam na 30 minut przed rozpoczęciem użytkowania. Analizator automatycznie miesza i całkowicie otwacza zawieszoną cząstek ferromagnetycznych.
- Podczas ładowania próbek i uruchamiania analizatora postępować zgodnie z instrukcją obsługi analizatora.

Analizatory LIAISON® XL i LIAISON® XS

- Analizatory LIAISON® XL Analyser i LIAISON® XS Analyser są wyposażone we wbudowane urządzenie magnetyczne, które wspomaga rozproszenie mikrocząstek przed umieszczeniem zestawu odczynników w obszarze na odczynniki analizatora. Szczegółowe informacje można znaleźć w instrukcji obsługi analizatora.
 - a. Wsunąć zestaw odczynników w dedykowany otwór.
 - b. Pozostawić zestaw odczynników w urządzeniu magnetycznym na przynajmniej 30 sekund (do kilku minut). Powtórzyć czynności, jeśli okaże się to niezbędne.
- Umieścić zestaw odczynników w obszarze na odczynniki analizatora, z etykietą skierowaną w lewą stronę, i pozostawić go tam na 15 minut przed rozpoczęciem użytkowania. Analizator automatycznie miesza i całkowicie otwacza zawieszoną cząstek ferromagnetycznych.
- Podczas ładowania próbek i uruchamiania analizatora postępować zgodnie z instrukcją obsługi analizatora.

KALIBRATORY

Kalibratory LIAISON® BRAHMS PCT® II GEN są dostarczane w postaci liofilizowanej.

- Odtworzyć zawartość fiołki za pomocą 1,3 mL wody dejonizowanej lub destylowanej.
- Pozostawić fiołki na 15 minut w temperaturze 18–25°C w celu uzyskania pełnego rozpuszczenia.
- Dokładnie wymieszać fiołki delikatnie odwracając je i unikając spieniania.

Zasady przechowywania kalibratorów po rekonstytucji znajdują się w paragrafie 8.

Szczegóły dotyczące stosowania kalibratorów w urządzeniu znajdują się w instrukcji obsługi odpowiedniego analizatora.

KONTROLE

Instrukcje dotyczące właściwego przygotowania i stosowania zestawu kontroli LIAISON® BRAHMS PCT® II GEN znajdują się w instrukcji użycia zestawu.

8. PRZECHOWYWANIE I STABILNOŚĆ ODCZYNNIKÓW

ZESTAW ODCZYNNIKÓW

- **Szczelnie zamknięty:** Stabilny w temperaturze 2–8°C do upływu terminu ważności.
- **Otwarty w urządzeniu lub w temperaturze 2–8°C:** Stabilność do dwunastu (12) tygodni.
- Dla otwartego zestawu odczynników należy używać zawsze tego samego analizatora.
- W celu przechowywania zestawu odczynników w pozycji pionowej należy używać stojaka do przechowywania dostarczonego z analizatorem.
- Nie zamrażać.
- Przechowywać w pozycji pionowej w celu ułatwienia późniejszego powtórnego tworzenia zawiesiny cząstek ferromagnetycznych.
- Chronić przed bezpośrednim światłem.

KALIBRATORY

- **Liofilizowane:** Stabilny w temperaturze 2–8°C do upływu terminu ważności. Po otrzymaniu kalibratory należy przechowywać w pozycji pionowej w temperaturze 2–8°C, aby zapobiec przyleganiu liofilizatu do nakrywki fiołki.
- **Rekonstruowane:** po każdym użyciu kalibratory należy przechowywać w stanie głębokiego zamrożenia (–20°C lub niższa). Rozmrożone kalibratory należy dobrze wymieszać przed użyciem. Wyniki nie wykazują istotnych różnic po przejściu przez kalibratory trzech cykli zamrażania i rozmrażania.

Ostrzeżenie: Nie pozostawiać rekonstruowanych kalibratorów w temperaturze pokojowej na czas dłuższy niż wymagany do ich użycia w analizatorze. Bezpośrednio po użyciu zamknąć fiołki korkiem i przechowywać je w pozycji pionowej w temperaturze –20°C lub niższej.

Rekonstruowanych kalibratorów nie należy przechowywać w temperaturze 2–8°C.

Podczas używania należy zachować właściwe środki ostrożności, aby zapobiec bakteryjnemu skażeniu kalibratorów.

Etykieta fiołki dotyczy wyłącznie liofilizowanych kalibratorów. Po odtworzeniu, zgodnie z rozporządzeniem WE 1272/2008 (CLP), kalibratory nie są klasyfikowane jako niebezpieczne.

9. POBRANIE I PRZYGOTOWANIE PRÓBEK

W celu przeprowadzenia tego testu konieczne jest zastosowanie odpowiedniego rodzaju próbki. Następujące matryce zostały przetestowane i mogą być używane:

- surowica,
- cytrynian sodu,
- osocze pobrane na heparynę litową,
- EDTA potasu.

Krew należy pobierać aseptycznie przez wkłucie żyłne i oddzielenie po wirowaniu surowicy lub osocza od skrzepu, krwinek czerwonych lub separatora żelowego, postępując starannie zgodnie z instrukcjami producenta probówek i zgodnie z dobrą praktyką laboratoryjną.

Warunki wirowania probówek mogą się różnić w zależności od producenta. Podaje się co najmniej 1000 g na 10 minut. Stosowanie warunków wirowania powinno być ocenione i zwalidowane przez laboratorium.

Próbki należy pakować i oznaczać zgodnie z obowiązującymi przepisami krajowymi, federalnymi i międzynarodowymi dotyczącymi transportu próbek klinicznych i substancji zakaźnych.

Próbki mogą być wysyłane w suchym lodzie (zamrożone), w mokrym lodzie (2–8°C) pod warunkiem przestrzegania opisanych niżej ograniczeń przechowywania próbek.

Niekontrolowane warunki transportu i przechowywania (pod względem temperatury i czasu) mogą spowodować niedokładne wyniki analityczne. Podczas badań walidacyjnych testowano probówki do pobierania próbek dostępne na rynku w momencie badania. Dlatego nie wszystkie próbki pochodzące od wszystkich producentów zostały ocenione. Przyrządy do pobierania krwi różnych producentów mogą zawierać substancje, które w pewnych przypadkach mogą wpływać na wyniki testu (Bowen et al., Clinical Biochemistry, 43, 4–25, 2010).

Specjalne badanie dotyczące ograniczeń w zakresie przechowywania przeprowadzono na próbkach surowicy lub osocza pobranych ze skrzepu, krwinek czerwonych lub separatora żelowego. Nie wykazano istotnych różnic w następujących warunkach przechowywania:

- w temperaturze pokojowej przez 24 godziny wykazano, że średni spadek stężenia wynosi poniżej 10%, w każdym razie należy unikać przechowywania w temperaturze pokojowej;
- 2–8°C przez 24 dni, w przeciwnym razie należy je podzielić na porcje i przechowywać głęboko zamrożone (w temp. –20°C lub niższej);
- do 5 cykli rozmrażania/zamrażania, jednak należy unikać wielu cykli rozmrażania/zamrażania.

Jeżeli próbki przechowywane są w postaci zamrożonej, przed wykonaniem oznaczenia należy je rozmrozić i dokładnie wymieszać.

Zaleca się dalsze wirowanie próbek pobranych z krwinek czerwonych, skrzepu lub separatora żelowego (najlepiej od 3000 do 10000 g przez 10 minut), aby zagwarantować spójność wyników w przypadku stwierdzenia jednego z następujących warunków:

- Probki wcześniej odwirowano i przechowywano w temperaturze 2–8°C;
- Probki zawierające cząstki stałe, fibrynę, zmętnienie, pozostałości lipemiczne lub pozostałości erytrocytów;
- Probki zamrożone i rozmrożone;
- Probki wymagające powtórnych testów.

Probki z warstwą lipidową u góry należy przenosić do probówki wtórnej, zwracając uwagę, aby przenieść jedynie klarowany materiał. Nie należy testować próbek z makroskopowo dostrzegalną hemolizą lub lipemicznych, jak również próbek zawierających cząstki stałe lub ewidentnie skażonych mikrobiologicznie. **Utrata aktywności próbek w wyniku działania podwyższonej temperatury może wpłynąć na wyniki testu.** Przed wykonaniem oznaczenia należy sprawdzić, czy w próbce znajdują się pęcherzyki powietrza, a jeśli tak, to usunąć je.

Minimalna objętość wymagana do pojedynczego oznaczenia wynosi 250 µL próbki (100 µL próbki + 150 µL objętości martwej).

10. KALIBRACJA

Wykonanie oznaczenia kalibratorów swoistych testu umożliwia oznaczeniu wartościom względnym jednostek światła (relative light units, RLU) korektę przypisaną krzywej wzorcowej. Każdy roztwór kalibracyjny wystarcza do wykonania czterech (4) kalibracji.

Kalibratory muszą być stosowane wyłącznie z dopasowaną do nich serią zestawu odczytników. W tym samym oznaczeniu nie należy stosować kalibratorów dopasowanych do innej serii zestawu odczytników. W celu prawidłowego dopasowania serii, numer serii kalibratora jest także wydrukowany na etykiecie zestawu odczytników.

Trzykrotna rekalkibracja jest obowiązkowa w przypadku wystąpienia co najmniej jednej z poniższych sytuacji:

- Zastosowano nowy zestaw wyzwalający reakcję.
- Poprzednia kalibracja została przeprowadzona przed ponad ośmioma (8) tygodniami.
- Każdorazowo, gdy używana jest nowa seria odczytników.
- Wartości kontrolne wykraczają poza zakresy oczekiwane.
- **Analizatory LIAISON® i LIAISON® XL:** Analizator był poddany przeglądowi technicznemu.
- **LIAISON® XS Analyzer:** Po interwencji technicznej, tylko wtedy, gdy jest to wymagane przez procedurę serwisową, zgodnie z informacją otrzymaną od działu pomocy technicznej lub przedstawiciela firmy DiaSorin.

LIAISON® Analyzer: wartości kalibratorów są zapisane w kodach kreskowych zestawu odczytników.

LIAISON® XL Analyzer: wartości kalibratora są zapisane w transponderze znacznika identyfikacji częstotliwości radiowej (ang. Radio Frequency Identification, RFID) zestawu odczytników.

LIAISON® XS Analyzer: wartości kalibratora są zapisane w transponderze znacznika identyfikacji częstotliwości radiowej (ang. Radio Frequency Identification, RFID) zestawu odczytników.

11. PROCEDURA WYKONYWANIA TESTU

LIAISON® Analyzer. Każdy parametr testowy jest identyfikowany za pomocą kodów kreskowych na etykiecie zestawu odczynników. Jeżeli etykieta z kodem kreskowym nie może zostać odczytana przez analizator, nie można użyć zestawu. Zestawu odczynników nie należy wyrzucać. Proszę skontaktować się z działem pomocy technicznej firmy DiaSorin w celu uzyskania instrukcji.

Analizatory LIAISON® XL i LIAISON® XS. Każdy parametr testowy jest identyfikowany poprzez informację zakodowaną w etykiecie identyfikacji częstotliwości radiowej (Radio Frequency Identification, RFID) zestawu odczynników. Jeżeli analizator nie może odczytać etykiety RFID, zestaw nie może być używany. Nie należy wyrzucać zestawu odczynników — w celu uzyskania instrukcji należy skontaktować się z lokalną pomocą techniczną firmy DiaSorin.

Jeżeli nie można odczytać zewnętrznych kodów kreskowych kalibratora, dane znajdujące się na zewnętrznych etykietach kalibratora (pod kodem kreskowym) muszą być ręcznie wprowadzone do analizatora z rodziny LIAISON® Analyzer. Szczegółowe informacje znajdują się w instrukcji obsługi odpowiedniego analizatora.

Przy użyciu analizatora przeprowadza się następujące operacje:

1. Odmierzanie kalibratorów, kontroli i próbek do modułu reakcyjnego.
2. Odmierzanie odpowiedniej ilości koniugatu do modułu reakcyjnego.
3. Inkubacja.
4. Odmierzanie opłaszczonych cząstek ferromagnetycznych.
5. Inkubacja.
6. Przemycanie przy użyciu płynu do przemywania/systemowego.
7. Dodawanie zestawu wyzwalającego reakcję i pomiar emitowanego światła.

12. KONTROLA JAKOŚCI

W celu monitorowania charakterystyki testu należy wykonać pojedyncze oznaczenie kontroli LIAISON®. Kontrolę jakości przez oznaczenie kontroli LIAISON® BRAHMS PCT® II GEN ([REF 318041](#)) należy wykonywać:

- (a) co najmniej raz dziennie w trakcie używania testu,
- (b) zawsze po zastosowaniu nowego zestawu odczynników,
- (c) zawsze po kalibracji zestawu,
- (d) zawsze po użyciu odczynników wyzwalającego reakcję z nowej serii,
- (e) w celu oceny adekwatności wydajności zgodnie z wytycznymi lub wymogami lokalnych przepisów bądź akredytowanych organizacji.

Wartości oznaczenia kontroli muszą zawierać się w oczekiwanych zakresach; w każdym przypadku, gdy wartości oznaczenia jednej lub obu kontroli wykraczają poza oczekiwane zakresy, należy powtórzyć kalibrację i ponownie oznaczyć kontrole. Jeśli wartości oznaczeń kontroli wykonanych po pomyślnej kalibracji ponownie wypadają poza wyznaczonym zakresem, należy powtórzyć test, stosując nieotwartą fiolkę kontrolną z odtworzoną zawartością. Jeśli wartości dla kontroli mieszczą się poza wyznaczonym zakresem, wyniki pacjenta należy odrzucić.

Przed użyciem innych kontroli należy je ocenić pod względem zgodności z niniejszym testem. Następnie należy ustalić właściwe zakresy wartości dla materiałów stosowanych do kontroli jakości.

13. INTERPRETACJA WYNIKÓW

Analizator automatycznie oblicza stężenia PCT® dla nieznanymi próbek. Szczegółowe informacje znajdują się w instrukcji obsługi odpowiedniego analizatora.

Kalibratory i kontrole mogą dawać różne wyniki względnych jednostek światła (RLU) lub stężeń w przypadku wykonywania badań na analizatorach LIAISON®, LIAISON® XL i LIAISON® XS, ale wyniki próbek pacjentów są takie same.

Zakres oznaczenia: Analizator oblicza bezpośrednio stężenia PCT® w zakresie od 0,020 do 100 ng/mL. Próbkę z poziomami PCT® przekraczającymi zakres oznaczenia można ręcznie rozcieńczyć wstępnie rozcieńczalnikiem zawartym w zestawie LIAISON® Control BRAHMS PCT® II GEN ([REF 318041](#)) lub można je rozcieńczyć automatycznie przy pomocy rozcieńczalnika do próbek LIAISON® BRAHMS PCT® II GEN Samples diluent ([REF 318043](#)) załadowanego w obszarze odczynników pomocniczych w analizatorach XL Analyser. Zalecany współczynnik rozcieńczenia wynosi 1:10; rozcieńczenie nie powinno nigdy przekraczać 1:999. Współczynnik rozcieńczenia należy wybrać w taki sposób, by wynik po rozcieńczeniu był wyższy niż 0,5 ng/mL i by mieścił się w zakresie oznaczenia.

Standardyzacja: test został skalibrowany przy użyciu testu BRAHMS PCT® sensitive KRYPTOR® (metoda referencyjna).

Zakres odniesienia:

Specjalne badanie dotyczące prawidłowych wartości przeprowadzono na 243 próbkach pobranych od zdrowych dzieci (w wieku 1–12), 161 próbkach pobranych od osób hospitalizowanych ([ale bez objawów posocznicy](#)) i 150 próbkach pobranych od zdrowych dawców krwi. Wyniki uzyskane z testem LIAISON® BRAHMS PCT® II GEN przedstawiono w tabeli poniżej⁽¹¹⁾

| Pacjenci | Średnia PCT® (ng/mL) | 95-ty (ng/mL) | 97,5-ty (ng/mL) |
|---------------------------|----------------------|---------------|-----------------|
| Zdrowi krwiodawcy (n=150) | < 0,020 | < 0,020 | < 0,020 |
| Zdrowe dzieci (n=243) | < 0,020 | 0,155 | 0,275 |
| Hospitalizowani (n=161) | < 0,020 | 0,054 | 0,088 |

Ostrzeżenie: te wyniki doświadczalne odnoszą się do grup próbek badanych i nie gwarantują specyfikacji, ale są jedynie wskazaniem. Każde laboratorium powinno ustalić własny zakres wyników oczekiwanych dla uwzględnianej populacji.

Zakres oczekiwanych wartości: zgodnie z literaturą i ustaleniami konferencji American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine (Amerykańskiego Kolegium Lekarzy Chorób Klatki Piersiowej / Towarzystwa Medycyny Opieki Krytycznej), wartości graniczne mogą się różnić w zależności od obrazu klinicznego; informacje przedstawione poniżej mogą dodatkowo pomóc w ocenie wartości PCT, a zakresy odniesienia podano wyłącznie w celach orientacyjnych.

Stężenia PCT w surowicy są podwyższone w klinicznie istotnych zakażeniach bakteryjnych i nadal rosną wraz ze wzrostem nasilenia choroby. Jednak ze względu na swoiste odpowiedzi immunologiczne i różne sytuacje kliniczne, to samo ognisko infekcji może być źródłem różnych wartości stężenia PCT.

Podwyższone poziomy PCT nie zawsze muszą być związane z zakażeniem, podczas gdy niskie poziomy PCT nie wykluczają automatycznie występowania zakażenia bakteryjnego. Takie niskie poziomy można uzyskać również na wczesnym etapie zakażenia, przy zakażeniach zlokalizowanych oraz w podostrym zapaleniu wsierdza. Z tego względu w przypadku klinicznego podejrzenia zakażenia zaleca się monitorowanie i ponowną ocenę PCT. Technikę pomiaru PCT należy wybrać w zależności od zamierzonego zastosowania klinicznego. Poprzez ocenę stężenia PCT, lekarz może wykorzystać wyniki, aby ułatwić ocenę ryzyka u krytycznie chorych pacjentów pod kątem rozwinięcia się posocznicy i wstrząsu septycznego. Ponadto zmiana poziomów PCT w czasie dostarcza informacji o ryzyku śmiertelności po rozpoznaniu ciężkiej posocznicy lub wstrząsu septycznego⁽⁶⁾.

Klinicyści powinni wykorzystywać wyniki PCT w połączeniu z wynikami innych badań laboratoryjnych pacjenta i objawami klinicznymi oraz powinni interpretować wyniki w kontekście obrazu klinicznego pacjenta.

Diagnostyka różnicowa zakażeń dolnych dróg oddechowych⁽⁹⁾

| Stężenie PCT (ng/mL lub µg/L) | Interpretacja |
|-------------------------------|---|
| <0,1 | Wskazuje na brak zakażenia bakteryjnego. Zdecydowanie odradza się stosowanie antybiotyków, również w przypadku upośledzonej rezerwy płucnej w AECOPD. |
| od 0,1 do <0,25 | Niewielkie prawdopodobieństwo zakażenia bakteryjnego. Odradza się stosowanie antybiotyków. |
| od 0,25 do <0,5 | Istnieje możliwość zakażenia bakteryjnego. Zaleca się rozpoczęcie leczenia przeciwbakteryjnego. |
| ≥0,5 | Sugeruje występowanie zakażenia bakteryjnego. Usilnie zaleca się leczenie antybiotykami. |

Diagnostyka ogólnoustrojowego zakażenia bakteryjnego/posocznicy^(12,13)

Poziom PCT można wykorzystać do diagnostyki różnicowej klinicznie istotnych zakażeń bakteryjnych lub posocznicy.

SIRS, posocznica, ciężka posocznica i wstrząs septyczny zostały sklasyfikowane zgodnie z kryteriami uzgodnionymi na konferencji American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine.

| Stężenie PCT (ng/mL lub µg/L) | Interpretacja |
|-------------------------------|--|
| <0,5 | Istnieje możliwość miejscowego zakażenia bakteryjnego. Prawdopodobieństwo zakażenia ogólnoustrojowego (posocznicy) jest niewielkie. Niskie ryzyko rozwinięcia się ciężkiego zakażenia ogólnoustrojowego (ciężkiej posocznicy). |
| | Poziomy PCT poniżej 0,5 µg/L nie wykluczają infekcji, ponieważ zlokalizowane zakażenia (bez objawów ogólnoustrojowych) mogą być związane z tak niskimi poziomami. |
| | Ponadto, jeżeli pomiar PCT jest wykonywany we wczesnym stadium po zakażeniu bakteryjnym (<6 godzin), wartości mogą być nadal niskie. W takim przypadku stężenie PCT należy ponownie ocenić po upływie 6–24 godzin. |
| ≥0,5 – <2 | Istnieje możliwość zakażenia ogólnoustrojowego (posocznica), ale wiadomo, że PCT wywołują także różne stany chorobowe (patrz sekcja 14). |
| | Umiarkowane ryzyko rozwinięcia się ciężkiego zakażenia ogólnoustrojowego (ciężkiej posocznicy). Pacjent wymaga ścisłego monitorowania zarówno klinicznego, jak i poprzez ponowną ocenę stężenia PCT w ciągu 6–24 godzin. |
| ≥2 – <10 | Istnieje prawdopodobieństwo zakażenia ogólnoustrojowego (posocznicy), chyba że znane są inne przyczyny. |
| | Wysokie ryzyko rozwinięcia się ciężkiego zakażenia ogólnoustrojowego (ciężkiej posocznicy). |
| ≥10 | Istotna ogólnoustrojowa reakcja zapalna, niemal wyłącznie spowodowana ciężką posocznica bakteryjną lub wstrząsem septycznym. |
| | Wysokie prawdopodobieństwo ciężkiej posocznicy lub wstrząsu septycznego. |

Zalecenia dotyczące antybiotykoterapii w przebiegu posocznicy i LRTI^(14,15)

Leczenie antybiotykami należy rozważyć niezależnie od wyniku PCT, jeżeli pacjent jest niestabilny klinicznie, jest narażony na wysokie ryzyko niekorzystnego wyniku, wykazuje silne dowody na obecność patogenu bakteryjnego lub kontekst kliniczny uzasadnia podjęcie leczenia antybiotykami. Jeżeli leczenie antybiotykami zostanie wstrzymane, należy ponownie ocenić, czy objawy utrzymują się/zaostwiają i/lub powtórzyć pomiar PCT w ciągu 6–24 godzin. W celu oceny skuteczności leczenia i wsparcia decyzji o przerwaniu leczenia antybiotykami, próbki kontrolne powinny być badane raz na 1–2 dni, w zależności od uznania lekarza, biorąc pod uwagę rozwój i postępy pacjenta. Leczenie antybiotykami można dostosować przy użyciu poniższego wzoru przerwania leczenia:

- PCT_{Szczytowe}: Najwyższe obserwowane stężenie PCT
- PCT_{Bieżące}: Ostatnie stężenie PCT
- ΔPCT: Zmiana stężenia PCT
- ΔPCT: Obliczyć za pomocą następującego równania:

$$\Delta PCT = \frac{(PCT_{Szczytowe} - PCT_{Bieżące})}{PCT_{Szczytowe}} \times 100\%$$

Leczenie antybiotykami można przerwać, jeżeli ΔPCT > 80% lub jeżeli PCT_{Bieżące} wynosi

- < 0,25 µg/L dla pacjentów z LRTI
- < 0,5 µg/L dla pacjentów z podejrzeniem lub potwierdzoną posocznicią.

Leczenie antybiotykami można kontynuować w oparciu o inne wyniki kliniczne, takie jak

- widoczne nasilenie objawów na zdjęciu rentgenowskim klatki piersiowej lub postępująca/zwiększająca się toksyczność u pacjentów z LRTI lub
- nieskuteczność kontroli miejscowego zakażenia lub utrzymująca się niestabilność fizjologiczna u pacjentów z podejrzeniem lub potwierdzoną posocznicią.

Jeżeli obraz kliniczny nie uległ poprawie, a PCT utrzymuje się na wysokim poziomie, należy przeprowadzić ponowną ocenę i rozważyć niepowodzenie leczenia lub inne przyczyny.

Diagnostyka różnicowa i leczenie antybiotykami u noworodków^(16,17)

U noworodków w ciągu pierwszych 72 godzin po urodzeniu prawidłowe wartości PCT w surowicy są inne niż u dorosłych. Wartości PCT początkowo wzrastają, a następnie spadają poniżej 0,5 µg/L, osiągając wartości obserwowane u dorosłych. Poniżej przedstawiono swoiste dla wieku wartości PCT dla noworodków w celu wykluczenia zakażenia bakteryjnego między matką a płodem w pierwszych 72 godzinach życia:

| Czas po urodzeniu (h) | PCT (µg/L) |
|-----------------------|------------|
| 0–6 | <0,5 |
| 6–12 | <2 |
| 12–18 | <5 |
| 18–36 | <10 |
| 36–48 | <5 |
| 48–60 | <2 |
| 60–72 | <1 |
| >72 | <0,5 |

Sepsa o wczesnym początku u noworodków (EOS)

U noworodków z sepsą o wczesnym początku wykazano, że wartości PCT są podwyższone powyżej wartości odniesienia dla wieku. Chociaż leczenie antybiotykami zostanie rozpoczęte u wszystkich noworodków z klinicznym podejrzeniem sepsy, u noworodków o niskim i średnim ryzyku PCT może być wskazówką do wczesnego przerwania leczenia antybiotykami, jak opisali Stocker et al. Klasyfikacja ryzyka sepsy o wczesnym początku u noworodków opiera się na czynnikach ryzyka u matki, objawach klinicznych noworodka, tradycyjnych badaniach laboratoryjnych i wynikach posiewu krwi i jest zalecana w ciągu 12 godzin od rozpoczęcia leczenia antybiotykami⁽¹⁶⁾.

Oparte na PCT wytyczne dotyczące czasu trwania AB mają zastosowanie tylko w przypadku noworodków z grupy średniego i niskiego ryzyka, sklasyfikowanych odpowiednio jako kategoria ryzyka 3 i 4 (patrz tabela).

| Posiew krwi | Całkowity wynik ryzyka | Kategoria ryzyka | Czas trwania leczenia antybiotykami |
|-------------|------------------------|---|---|
| Ujemne | 0/1 | Kategoria 4 (niskie ryzyko): małe prawdopodobieństwo zakażenia | Pomiar PCT: Niezwłocznie po ocenie ryzyka. Zaleca się powtarzanie pomiaru co 24 godziny Czas trwania AB: Kontynuować leczenie antybiotykami przez co najmniej 24h, WSTRZYMAĆ po uzyskaniu 2 kolejnych wartości PCT mieszczących się w zakresie |
| Ujemne | 2 | Kategoria 3 (średnie ryzyko): istnieje prawdopodobieństwo zakażenia | |
| Ujemne | 3 | Kategoria 2 (wysokie ryzyko): prawdopodobieństwo zakażenia | Czas trwania leczenia antybiotykami zgodnie z wytycznymi |
| Dodatnie | ≥1 | Kategoria 1 Zakażenie potwierdzone | |

PCT można mierzyć we krwi żyłnej, w tym we krwi żyłnej z pępownicy, w celu wykrycia sepsy noworodkowej o wczesnym początku⁽¹⁸⁾.

Sepsa o późnym początku u noworodków (LOS)^(19,20)

Metaanaliza pięciu badań obejmujących łącznie 535 noworodków z sepsą o późnym początku wykazała, że PCT charakteryzuje się dobrą dokładnością diagnostyczną z obszarem pod krzywą (AUC) wynoszącym 0,95 oraz łączną czułością 90% i swoistością 88%. Przy zastosowaniu poziomu odcięcia dla PCT wynoszącego 0,5 µg/L u noworodków z podejrzeniem sepsy o późnym początku, prawdopodobieństwo po teście może ulec znacznej poprawie.

14. OGRANICZENIA PROCEDURY

Warunkiem uzyskania wiarygodnych wyników jest fachowość metodologiczna i ściśle przestrzeganie instrukcji wykonania testu.

- Zanieczyszczenia bakteryjne lub utrata aktywności próbek w wyniku działania podwyższonej temperatury mogą wpłynąć na wyniki testu.
- Odczynniki należy używać wyłącznie z systemem LIAISON®.
- Kalibratory są swoiste dla serii zestawu i nie mogą być wymieniane z zestawem odczynników o innej serii.
- Nie należy wyjmować z zestawu pojedynczych elementów zestawu odczynników.
- Nie używać kontroli po upływie terminu ważności wydrukowanym na etykiecie opakowania.
- Wyniki testów przedstawiane są w formie ilościowej zawartości analitu PCT®. Jednak wyniki testu powinny być interpretowane z uwzględnieniem wywiadu pacjenta oraz innych danych diagnostycznych. Diagnostyka choroby powinna opierać się na wywiadzie chorobowym pacjenta w połączeniu z danymi klinicznymi oraz osądem medycznym. Ponadto każda decyzja terapeutyczna musi być podjęta dla oddzielnego przypadku.
- W pojedynczych przypadkach mogą występować odchylenia stężeń między różnymi systemami testowymi. Do kontroli zaleca się stosowanie zawsze tej samej metody/systemu testu.
- Próbki pochodzące od pacjentów otrzymujących preparaty mysich przeciwciał monoklonalnych w celach leczniczych lub diagnostycznych mogą zawierać ludzkie przeciwciała przeciwmysie (HAMA). Próbki tego typu mogą zakłócać przebieg testu immunologicznego opartego na przeciwciałach monoklonalnych i wyniki ich oznaczeń należy oceniać z ostrożnością (szczegóły, patrz §15.1). Mimo dodania środków neutralizujących, ekstremalnie wysokie poziomy ludzkich przeciwciał przeciwko zwierzętom mogą czasami wpływać na wyniki.
- Właściwości testu nie były określone, jeżeli test LIAISON® BRAHMS PCT® II GEN jest stosowany w połączeniu z testami innych producentów do wykrywania swoistych markerów serologicznych. W takich sytuacjach użytkownicy powinni samodzielnie określić właściwości testu.
- Test LIAISON® BRAHMS PCT® II GEN został opracowany do oznaczania analitu w stanie nienaruszonym i niezmienionym. Na ostateczne wyniki może mieć wpływ pogorszenie jakości cząsteczek.
- Stężenie PCT może być podwyższone z przyczyn innych niż zakaźne. Należą do nich między innymi:
 - Pacjenci po poważnych urazach i/lub niedawnych zabiegach chirurgicznych, w tym krążeniu pozaustrojowym lub oparzeniach;
 - Pacjenci leczeni przeciwciałami OKT3, OK-432, interleukinami, TNF-alfa i innymi lekami stymulującymi uwalnianie cytokin prozapalnych lub powodującymi anafilaksję;
 - Pacjenci z rozpoznaniem aktywnego raka rdzeniastego z komórek C, drobnokomórkowego raka płuc lub rakowiaka oskrzeli;
 - Pacjenci z ostrym lub przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby i/lub niewyrównaną ciężką marskością wątroby (klasa C wg klasyfikacji Child-Pugh);
 - Pacjenci z przedłużającym się lub ciężkim wstrząsem kardiogenym, przedłużającymi się ciężkimi nieprawidłowościami perfuzji narządowej lub po reanimacji po zatrzymaniu krążenia;
 - Pacjenci poddawani dializie otrzewnowej lub hemodializie;
 - Pacjenci z żółciowym zapaleniem trzustki, chemicznym zapaleniem płuc lub udarem ciepłym;
 - Pacjenci z inwazyjnymi zakażeniami grzybiczymi (np. kandydoza, aspergiloza) lub ostrymi atakami malarii wywołanej przez Plasmodium falciparum;
 - Pacjenci zakażeni niektórymi nietypowymi patogenami, takimi jak Chlamydomydia pneumoniae i Mycoplasma pneumoniae;
 - Również nasilenie niewydolności lub niedoczynności nerek może wpływać na wartości prokalcytoniny i należy je uwzględnić jako potencjalnie zakłócające czynniki kliniczne podczas interpretacji wartości PCT;
 - Pacjenci z chorobą Kawasaki, chorobą Stilla lub porażeniem Bella;
 - Pacjenci, u których doszło do zatrucia grzybami.
- Zestawów odczynników nie można zamieniać pomiędzy analizatorami różnego rodzaju (LIAISON®, LIAISON® XL i LIAISON® XS). Po wprowadzeniu zestawu odczynników do określonego rodzaju analizatora musi on zawsze pozostać w tym analizatorze aż do jego zużycia.

15. SZCZEGÓŁOWA CHARAKTERYSTYKA TESTU

15.1. Swoistość analityczna

Swoistość analityczną można zdefiniować jako zdolność testu do dokładnego wykrywania swoistego analitu przy obecności w próbce potencjalnych czynników zakłócających (np. antykoagulanty, hemoliza, skutki obchodzenia się z próbkami).

Czynniki zakłócające. Kontrolowane badania substancji lub czynników potencjalnie zakłócających wykazały, że na wydajność nie miały wpływu antykoagulanty (cytrynian sodu, wersenian potasu, heparyna litowa), stężenia związanej lub niezwiązanej bilirubiny do 20 mg/dL, hemoglobiny do 1000 mg/dL lub triglicerydów do 3000 mg/dL, HAMA do 160 ng/mL, czynnika reumatoidalnego do 3700 IU/mL.

Reakcje krzyżowe. Obecność następujących cząsteczek o potencjalnej reaktywności krzyżowej nie powoduje zakłóceń. Test przeprowadzono zgodnie z wytycznymi organizacji Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI, USA), dokument nr EP07-A2.

| Badany związek | Badane stężenie |
|--|-----------------|
| Białko — albumina ludzka | 6000 mg/dL |
| Cholesterol | 350 mg/dL |
| Kalcytonina ludzka | 60 ng/mL |
| Katakalcyna ludzka | 10 ng/mL |
| Ludzki alfa-CGRP (peptyd związany z genem kalcytoniny) | 10 µg/mL |
| Ludzki beta-CGRP | 10 µg/mL |
| Imipenem | 118000 ng/mL |
| Cefotaksym | 900000 ng/mL |
| Wankomycyna | 3500000 ng/mL |
| Dopamina | 130000 ng/mL |
| Noradrenalina | 2000 ng/mL |
| Dobutamina | 11200 ng/mL |
| Heparyna | 40000 ng/mL |
| Furosemid | 20000 ng/mL |

15.2. Precyzja w analizatorach LIAISON® Analyzer

W celu określenia powtarzalności i odtwarzalności testu (tzn. zmienności wewnątrz- i międzyseryjnej) wykonano oznaczenia różnych próbek zawierających odmienne stężenia swoistego analitu. Wyniki dotyczą grup badanych próbek i nie stanowią gwarantowanej charakterystyki, ponieważ pomiędzy różnymi laboratoriami i miejscami mogą występować różnice.

Powtarzalność. W celu oceny powtarzalności w badaniu własnym wykonano dwadzieścia powtórzeń oznaczeń w tej samej serii.

| Powtarzalność | A | B | C | D | E | F | G |
|--------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|------|
| Liczba oznaczeń | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 |
| Średnia (ng/mL) | 0,063 | 0,746 | 2,28 | 2,92 | 6,72 | 12,6 | 62,0 |
| Odchylenie standardowe (ng/mL) | 0,003 | 0,014 | 0,099 | 0,059 | 0,095 | 0,130 | 1,35 |
| Współczynnik zmienności (%) | 4,8 | 1,8 | 4,3 | 2,0 | 1,4 | 1,0 | 2,2 |
| Wartość min. (ng/mL) | 0,057 | 0,723 | 2,00 | 2,80 | 6,50 | 12,4 | 58,6 |
| Wartość maks. (ng/mL) | 0,069 | 0,771 | 2,40 | 3,03 | 6,85 | 12,8 | 63,7 |

Odtwarzalność. W celu oceny odtwarzalności wykonano dwadzieścia podwójnych oznaczeń w różnych dniach (maksymalnie dwie serie dziennie) przy użyciu trzech odmiennych serii odczynników. Test przeprowadzono w 2 laboratoriach.

| Odtwarzalność - Laboratorium 1 | A | B | C | D | E | F | G |
|--|-------|-------|-------|-------|-------|-------|------|
| SERIA Nr 01 | | | | | | | |
| Liczba oznaczeń | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 |
| Średnia (ng/mL) | 0,057 | 0,651 | 1,99 | 2,59 | 5,90 | 11,0 | 58,6 |
| Odchylenie standardowe (ng/mL) | 0,009 | 0,043 | 0,124 | 0,152 | 0,411 | 0,613 | 2,96 |
| Współczynnik zmienności (%) | 16,4 | 6,6 | 6,2 | 5,9 | 7,0 | 5,6 | 5,1 |
| Wartość min. (ng/mL) | 0,040 | 0,575 | 1,77 | 2,34 | 4,90 | 9,7 | 54,5 |
| Wartość maks. (ng/mL) | 0,076 | 0,709 | 2,22 | 2,80 | 6,37 | 11,8 | 64,5 |
| SERIA Nr 02 | | | | | | | |
| Liczba oznaczeń | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 |
| Średnia (ng/mL) | 0,060 | 0,712 | 2,55 | 2,85 | 6,48 | 12,4 | 69,9 |
| Odchylenie standardowe (ng/mL) | 0,007 | 0,036 | 0,146 | 0,144 | 0,355 | 0,581 | 2,43 |
| Współczynnik zmienności (%) | 12,1 | 5,1 | 5,7 | 5,0 | 5,5 | 4,7 | 3,5 |
| Wartość min. (ng/mL) | 0,051 | 0,649 | 2,27 | 2,62 | 5,45 | 11,5 | 65,8 |
| Wartość maks. (ng/mL) | 0,078 | 0,770 | 2,75 | 3,04 | 7,01 | 13,4 | 74,8 |
| SERIA Nr 03 | | | | | | | |
| Liczba oznaczeń | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 |
| Średnia (ng/mL) | 0,050 | 0,669 | 1,96 | 2,70 | 6,22 | 11,7 | 57,2 |
| Odchylenie standardowe (ng/mL) | 0,008 | 0,045 | 0,137 | 0,146 | 0,395 | 0,576 | 2,78 |
| Współczynnik zmienności (%) | 15,4 | 6,8 | 7,0 | 5,4 | 6,4 | 4,9 | 4,9 |
| Wartość min. (ng/mL) | 0,039 | 0,599 | 1,58 | 2,48 | 5,20 | 10,9 | 50,8 |
| Wartość maks. (ng/mL) | 0,064 | 0,767 | 2,17 | 3,05 | 7,01 | 13,1 | 62,2 |
| Współczynnik zmienności międzyseryjnej (%) | 9,2 | 4,6 | 15,3 | 4,8 | 4,7 | 6,0 | 11,2 |

| Odtwarzalność - Laboratorium 2 | A | B | C | D | E | F | G |
|--|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| SERIA Nr 01 | | | | | | | |
| Liczba oznaczeń | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 |
| Średnia (ng/mL) | 0,064 | 0,722 | 2,37 | 2,92 | 6,51 | 12,0 | 66,4 |
| Odchylenie standardowe (ng/mL) | 0,006 | 0,022 | 0,091 | 0,129 | 0,249 | 0,463 | 2,23 |
| Współczynnik zmienności (%) | 8,7 | 3,1 | 3,8 | 4,4 | 3,8 | 3,9 | 3,4 |
| Wartość min. (ng/mL) | 0,057 | 0,684 | 2,19 | 2,64 | 6,18 | 11,3 | 62,8 |
| Wartość maks. (ng/mL) | 0,074 | 0,768 | 2,56 | 3,09 | 7,13 | 13,1 | 70,7 |
| SERIA Nr 02 | | | | | | | |
| Liczba oznaczeń | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 |
| Średnia (ng/mL) | 0,060 | 0,712 | 2,37 | 2,79 | 6,19 | 12,1 | 62,6 |
| Odchylenie standardowe (ng/mL) | 0,011 | 0,049 | 0,163 | 0,134 | 0,336 | 0,820 | 4,87 |
| Współczynnik zmienności (%) | 18,7 | 6,9 | 6,9 | 4,8 | 5,4 | 6,8 | 7,8 |
| Wartość min. (ng/mL) | 0,044 | 0,605 | 2,10 | 2,57 | 5,46 | 10,3 | 52,6 |
| Wartość maks. (ng/mL) | 0,091 | 0,825 | 2,64 | 3,08 | 6,82 | 13,2 | 75,1 |
| SERIA Nr 03 | | | | | | | |
| Liczba oznaczeń | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 |
| Średnia (ng/mL) | 0,06 | 0,74 | 2,20 | 3,01 | 6,79 | 13,25 | 60,47 |
| Odchylenie standardowe (ng/mL) | 0,012 | 0,086 | 0,165 | 0,186 | 0,503 | 0,951 | 3,863 |
| Współczynnik zmienności (%) | 18,9 | 11,6 | 7,5 | 6,2 | 7,4 | 7,2 | 6,4 |
| Wartość min. (ng/mL) | 0,04 | 0,55 | 1,92 | 2,46 | 5,77 | 11,60 | 54,10 |
| Wartość maks. (ng/mL) | 0,09 | 0,91 | 2,59 | 3,27 | 7,47 | 14,80 | 68,30 |
| Współczynnik zmienności międzyseryjnej (%) | 3,7 | 2,2 | 4,4 | 3,8 | 4,6 | 5,6 | 4,7 |

15.3. Precyzja w analizatorach LIAISON® XL Analyzer

W celu określenia powtarzalności i odtwarzalności testu (tzn. zmienności wewnątrz- i międzyseryjnej) wykonano oznaczenia różnych próbek zawierających odmienne stężenia swoistego analitu. Wyniki dotyczą grup badanych próbek i nie stanowią gwarantowanej charakterystyki, ponieważ pomiędzy różnymi laboratoriami i miejscami mogą występować różnice.

Powtarzalność. W celu oceny powtarzalności wykonano dwadzieścia powtórzeń oznaczeń w tej samej serii.

| Powtarzalność | A | B | C | D | E | F | G |
|--------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|------|
| Liczba oznaczeń | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 |
| Średnia (ng/mL) | 0,059 | 0,714 | 2,05 | 2,78 | 6,41 | 11,6 | 55,6 |
| Odchylenie standardowe (ng/mL) | 0,001 | 0,010 | 0,028 | 0,023 | 0,063 | 0,085 | 1,23 |
| Współczynnik zmienności (%) | 2,3 | 1,4 | 1,4 | 0,8 | 1,0 | 0,7 | 2,2 |
| Wartość min. (ng/mL) | 0,057 | 0,693 | 1,98 | 2,73 | 6,32 | 11,5 | 53,1 |
| Wartość maks. (ng/mL) | 0,062 | 0,730 | 2,10 | 2,83 | 6,55 | 11,8 | 58,5 |

Odtwarzalność. W celu oceny odtwarzalności wykonano dwadzieścia podwójnych oznaczeń w różnych dniach (maksymalnie dwie serie dziennie) przy użyciu trzech odmiennych serii odczynników. Test przeprowadzono w dwóch laboratoriach.

| Odtwarzalność - Laboratorium 1 | A | B | C | D | E | F | G |
|--|-------|-------|-------|-------|-------|-------|------|
| SERIA Nr 01 | | | | | | | |
| Liczba oznaczeń | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 |
| Średnia (ng/mL) | 0,081 | 0,729 | 2,21 | 2,79 | 6,43 | 11,8 | 68,7 |
| Odchylenie standardowe (ng/mL) | 0,009 | 0,042 | 0,228 | 0,156 | 0,421 | 0,765 | 5,79 |
| Współczynnik zmienności (%) | 11,6 | 5,7 | 10,3 | 5,6 | 6,5 | 6,5 | 8,4 |
| Wartość min. (ng/mL) | 0,067 | 0,650 | 1,81 | 2,47 | 5,44 | 9,9 | 59,2 |
| Wartość maks. (ng/mL) | 0,102 | 0,804 | 2,63 | 3,08 | 6,98 | 13,1 | 78,1 |
| SERIA Nr 02 | | | | | | | |
| Liczba oznaczeń | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 |
| Średnia (ng/mL) | 0,057 | 0,661 | 2,44 | 2,59 | 5,85 | 10,7 | 64,0 |
| Odchylenie standardowe (ng/mL) | 0,006 | 0,029 | 0,188 | 0,138 | 0,286 | 0,518 | 4,29 |
| Współczynnik zmienności (%) | 10,1 | 4,4 | 7,7 | 5,3 | 4,9 | 4,8 | 6,7 |
| Wartość min. (ng/mL) | 0,049 | 0,609 | 2,14 | 2,33 | 5,23 | 9,4 | 58,3 |
| Wartość maks. (ng/mL) | 0,068 | 0,717 | 2,86 | 2,93 | 6,50 | 11,7 | 71,5 |
| SERIA Nr 03 | | | | | | | |
| Liczba oznaczeń | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 |
| Średnia (ng/mL) | 0,075 | 0,800 | 2,27 | 3,17 | 7,01 | 12,8 | 63,5 |
| Odchylenie standardowe (ng/mL) | 0,007 | 0,040 | 0,293 | 0,229 | 0,400 | 0,947 | 7,98 |
| Współczynnik zmienności (%) | 9,4 | 5,0 | 12,9 | 7,2 | 5,7 | 7,4 | 12,6 |
| Wartość min. (ng/mL) | 0,065 | 0,748 | 1,80 | 2,86 | 6,28 | 11,3 | 47,3 |
| Wartość maks. (ng/mL) | 0,089 | 0,891 | 2,80 | 3,72 | 7,81 | 15,6 | 73,5 |
| Współczynnik zmienności międzyseryjnej (%) | 17,6 | 9,5 | 5,2 | 10,3 | 9,0 | 8,9 | 4,4 |

| Odtwarzalność - Laboratorium 2 | A | B | C | D | E | F | G |
|--|-------|-------|-------|-------|-------|-------|------|
| SERIA Nr 01 | | | | | | | |
| Liczba oznaczeń | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 |
| Średnia (ng/mL) | 0,071 | 0,689 | 2,06 | 2,71 | 6,26 | 11,6 | 65,1 |
| Odchylenie standardowe (ng/mL) | 0,005 | 0,029 | 0,149 | 0,106 | 0,238 | 0,438 | 7,66 |
| Współczynnik zmienności (%) | 7,4 | 4,1 | 7,2 | 3,9 | 3,8 | 3,8 | 11,8 |
| Wartość min. (ng/mL) | 0,060 | 0,627 | 1,86 | 2,54 | 5,67 | 10,8 | 55,6 |
| Wartość maks. (ng/mL) | 0,080 | 0,752 | 2,31 | 2,96 | 6,69 | 12,2 | 78,2 |
| SERIA Nr 02 | | | | | | | |
| Liczba oznaczeń | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 |
| Średnia (ng/mL) | 0,071 | 0,781 | 2,78 | 3,05 | 6,89 | 12,5 | 72,0 |
| Odchylenie standardowe (ng/mL) | 0,005 | 0,032 | 0,126 | 0,129 | 0,222 | 0,500 | 4,98 |
| Współczynnik zmienności (%) | 7,6 | 4,0 | 4,5 | 4,2 | 3,2 | 4,0 | 6,9 |
| Wartość min. (ng/mL) | 0,062 | 0,735 | 2,59 | 2,86 | 6,60 | 11,8 | 64,8 |
| Wartość maks. (ng/mL) | 0,084 | 0,846 | 3,05 | 3,29 | 7,43 | 13,6 | 80,7 |
| SERIA Nr 03 | | | | | | | |
| Liczba oznaczeń | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 |
| Średnia (ng/mL) | 0,085 | 0,885 | 2,45 | 3,40 | 7,63 | 13,7 | 62,7 |
| Odchylenie standardowe (ng/mL) | 0,004 | 0,033 | 0,194 | 0,102 | 0,211 | 0,491 | 4,77 |
| Współczynnik zmienności (%) | 4,5 | 3,8 | 7,9 | 3,0 | 2,8 | 3,6 | 7,6 |
| Wartość min. (ng/mL) | 0,080 | 0,824 | 2,17 | 3,23 | 7,32 | 13,0 | 55,5 |
| Wartość maks. (ng/mL) | 0,095 | 0,943 | 2,82 | 3,57 | 8,13 | 14,6 | 70,9 |
| Współczynnik zmienności międzyseryjnej (%) | 10,7 | 12,5 | 14,8 | 11,3 | 9,9 | 8,4 | 7,2 |

15.4. Precyzja w analizatorach LIAISON® XS Analyzer

Na trzech analizatorach LIAISON® XS Analyzer przeprowadzono pięciodniowe badanie precyzji, aby sprawdzić precyzję działania z testem LIAISON® BRAHMS PCT® II GEN Assay. Podczas sporządzania protokołu z badania korzystano z dokumentu CLSI EP15-A3.

Do badania użyto kodowanego panelu składającego się z 7 zamrożonych próbek.

Próbki mogły zostać przygotowane poprzez utworzenie puli próbek o podobnym tytule w celu odzwierciedlenia poziomów ujemnego, granicznego i dodatniego.

Do pięciodniowego badania włączono również zestaw kontroli LIAISON® Control BRAHMS PCT® II GEN.

Kodowany panel testowany był na trzech analizatorach LIAISON® XS Analyzer i wykonywano sześć powtórzeń w tej samej serii dziennie przez 5 dni roboczych.

Średnia wartość wskaźnika, standardowe odchylenie i współczynnik zmienności (%CV) wyników zostały obliczone dla każdej z testowanych próbek dla każdego z przyrządów i we wszystkich przyrządach.

Powtarzalność. W celu oceny powtarzalności wykonano dziewięćdziesiąt powtórzeń oznaczeń w tym samym teście. 7 próbek surowicy zawierających różne stężenia analitu oraz kontrole zestawu badano w 6 powtórzeniach oznaczeń dziennie przez 5 dni roboczych na 3 urządzeniach i przy użyciu jednej serii odczynników.

| Powtarzalność | NC | PC | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
|--------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Liczba oznaczeń | 90 | 90 | 90 | 90 | 90 | 90 | 90 | 90 | 90 |
| Średnia (ng/mL) | 2,99 | 54,9 | 0,096 | 0,224 | 0,530 | 1,96 | 9,27 | 22,7 | 60,6 |
| Odchylenie standardowe (ng/mL) | 0,033 | 0,675 | 0,003 | 0,004 | 0,010 | 0,026 | 0,102 | 0,334 | 0,818 |
| Współczynnik zmienności (%) | 1,1 | 1,2 | 2,8 | 2,0 | 1,9 | 1,3 | 1,1 | 1,5 | 1,3 |
| Wartość min. (ng/mL) | 2,78 | 49,4 | 0,083 | 0,198 | 0,475 | 1,79 | 8,57 | 21,2 | 55,6 |
| Wartość maks. (ng/mL) | 3,25 | 59,5 | 0,108 | 0,247 | 0,578 | 2,14 | 10,0 | 24,6 | 65,5 |

Odtwarzalność. W celu oceny odtwarzalności wykonano dziewięćdziesiąt powtórzeń oznaczeń w różnych dniach (jedna seria dziennie). 7 próbek surowicy zawierających różne stężenia analitu oraz kontrole zestawu badano w 6 powtórzeniach oznaczeń dziennie przez 5 dni roboczych na 3 urządzeniach i przy użyciu jednej serii odczynników.

| Odtwarzalność | NC | PC | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
|--------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Liczba oznaczeń | 90 | 90 | 90 | 90 | 90 | 90 | 90 | 90 | 90 |
| Średnia (ng/mL) | 2,99 | 54,9 | 0,096 | 0,224 | 0,530 | 1,96 | 9,27 | 22,7 | 60,6 |
| Odchylenie standardowe (ng/mL) | 0,073 | 2,095 | 0,005 | 0,008 | 0,019 | 0,055 | 0,218 | 0,685 | 2,000 |
| Współczynnik zmienności (%) | 2,4 | 3,8 | 4,8 | 3,7 | 3,5 | 2,8 | 2,4 | 3,0 | 3,3 |
| Wartość min. (ng/mL) | 2,78 | 49,4 | 0,083 | 0,198 | 0,475 | 1,79 | 8,57 | 21,2 | 55,6 |
| Wartość maks. (ng/mL) | 3,25 | 59,5 | 0,108 | 0,247 | 0,578 | 2,14 | 10,0 | 24,6 | 65,5 |

15.5. Liniowość według testu rozcieńczania

Do czterech różnych macierzy dodano taką samą ilość rekombinowanego PCT® w celu osiągnięcia stężeń przekraczających górny koniec zakresu pomiarowego oznaczenia, a następnie badano w takim stanie oraz po rozcieńczeniu rozcieńczalnikiem LIAISON® BRAHMS PCT® II GEN Diluent. Próbki mierzone wobec oczekiwanych stężeń PCT® były analizowane metodą regresji liniowej. Wartości współczynnika korelacji (r2) mieściły się w zakresie od 0,999 do 1,000.

| % surowicy | % rozcieńczalnika | Oczekiwane stężenie ng/mL | Zmierzone stężenie ng/mL | % odzysku | % osocza heparynowego | % rozcieńczalnika | Oczekiwane stężenie ng/mL | Zmierzone stężenie ng/mL | % odzysku |
|------------|-------------------|---------------------------|--------------------------|-----------|-----------------------|-------------------|---------------------------|--------------------------|-----------|
| 100 | - | 130,0 | 127,8* | - | 100 | - | 130,0 | 121,4* | - |
| 80 | 20 | 104,0 | 102,3* | - | 80 | 20 | 104,0 | 97,1 | -7,1 |
| 60 | 40 | 78,0 | 76,7 | -1,7 | 60 | 40 | 78,0 | 75,9 | -2,8 |
| 40 | 60 | 52,0 | 50,0 | -4,0 | 40 | 60 | 52,0 | 49,4 | -5,3 |
| 20 | 80 | 26,0 | 24,9 | -4,4 | 20 | 80 | 26,0 | 25,5 | -2,0 |
| 5 | 95 | 6,50 | 6,28 | -3,5 | 5 | 95 | 6,5 | 6,09 | -6,7 |
| 1 | 99 | 1,30 | 1,36 | 4,4 | 1 | 99 | 1,30 | 1,60 | 18,8 |

* na podstawie współczynnika rozcieńczenia

| % osocza cytrynianowego | % rozcieńczalnika | Oczekiwane stężenie ng/mL | Zmierzone stężenie ng/mL | % odzysku | % osocza wersenianowego | % rozcieńczalnika | Oczekiwane stężenie ng/mL | Zmierzone stężenie ng/mL | % odzysku |
|-------------------------|-------------------|---------------------------|--------------------------|-----------|-------------------------|-------------------|---------------------------|--------------------------|-----------|
| 100 | - | 130,0 | 119,6* | - | 100 | - | 130,0 | 123,4* | - |
| 80 | 20 | 104,0 | 95,7 | -8,7 | 80 | 20 | 104,0 | 98,7 | -5,4 |
| 60 | 40 | 78,0 | 73,1 | -6,7 | 60 | 40 | 78,0 | 78,0 | 0,0 |
| 40 | 60 | 52,0 | 48,3 | -7,7 | 40 | 60 | 52,0 | 52,1 | 0,2 |
| 20 | 80 | 26,0 | 23,5 | -10,6 | 20 | 80 | 26,0 | 25,0 | -4,0 |
| 5 | 95 | 6,50 | 5,88 | -10,5 | 5 | 95 | 6,5 | 6,20 | -4,8 |
| 1 | 99 | 1,30 | 1,20 | -8,3 | 1 | 99 | 1,30 | 1,34 | 3,0 |

* na podstawie współczynnika rozcieńczenia

15.6. Wiarygodność wg testu odzysku

Próbki przygotowano mieszając jedną próbkę o wysokim i jedną o niskim stężeniu PCT® (próbki H oraz L) w proporcjach 1:2, 1:1 oraz 2:1 i oznaczano przy użyciu 3 różnych serii testu. Odsetki odzysku określano na podstawie wyników nierozcieńczonych próbek.

| Próbki | Oczekiwane stężenie ng/mL | Zmierzone stężenie dla serii 1 testu ng/mL | % odzysku dla serii 1 testu | Zmierzone stężenie dla serii 2 testu ng/mL | % odzysku dla serii 2 testu | Zmierzone stężenie dla serii 3 testu ng/mL | % odzysku dla serii 3 testu |
|------------|---------------------------|--|-----------------------------|--|-----------------------------|--|-----------------------------|
| L nierozc. | 0,176 | 0,184 | 104,8 | 0,171 | 97,4 | 0,171 | 97,4 |
| 2:1 | 26,8 | 28,6 | 106,6 | 29,6 | 109,6 | 29,6 | 109,6 |
| 1:1 | 40,0 | 43,7 | 108,3 | 43,4 | 107,7 | 44,0 | 109,0 |
| 1:2 | 53,3 | 58,4 | 108,7 | 55,6 | 104,0 | 57,4 | 107,1 |
| H nierozc. | 79,9 | 82,3 | 102,9 | 77,5 | 97,0 | 79,9 | 100,0 |

15.7. Efekt wysycenia w obecności wysokich stężeń

Analiza efektu wysokiej dawki była oceniana przez badanie trzech próbek z dodaniem wysokich stężeń rekombinowanego PCT®. Zawsze, gdy badane są próbki zawierające bardzo wysokie stężenia analitu, efekt wysycenia może stwarzać pozory stężenia niższego niż rzeczywiste. Wszystkie trzy próbki dały wartości stężenia powyżej zakresu oznaczenia wskazując brak błędnej klasyfikacji próbki do maksymalnie 2000 ng/mL.

15.8. Czulość analityczna i funkcjonalna

Granica wykrywalności (LoD): według metody z dokumentu CLSI EP17-A, granica wykrywalności testu LIAISON® BRAHMS PCT® II GEN wynosi 0,02 ng/mL.

Granica ślepej próby (LoB): według metody z dokumentu CLSI EP17-A, granica ślepej próby testu LIAISON® BRAHMS PCT® II GEN wynosi 0,01 ng/mL. Granica ślepej próby to najwyższa wartość, która może zostać zaobserwowana w próbce niezawierającej analitu.

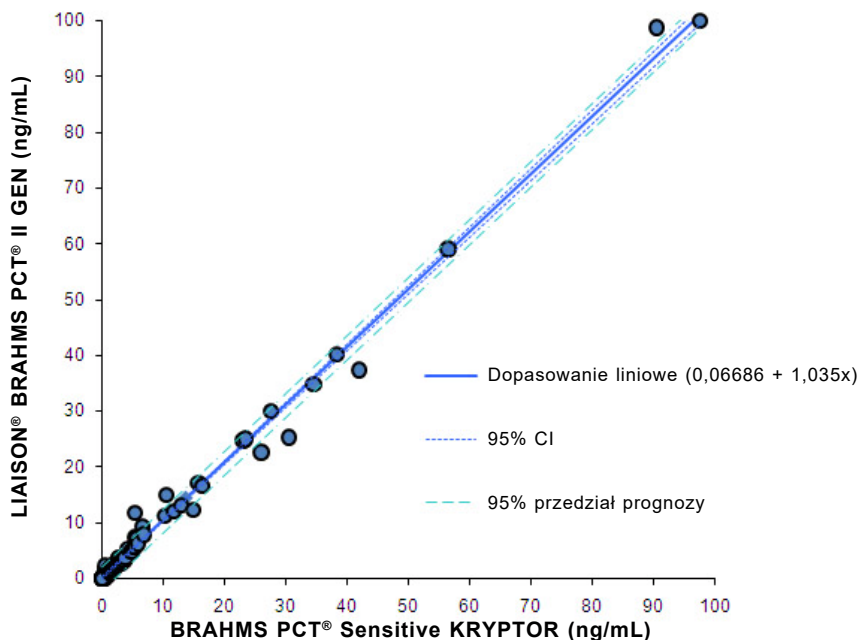
Granica oznaczalności (LoQ): według metody z dokumentu CLSI EP17-A, granica oznaczalności testu LIAISON® BRAHMS PCT® II GEN wynosi 0,04 ng/mL. LoQ jest definiowana jako stężenie, przy którym współczynnik zmienności wewnątrzseryjnej (CV) przekracza 20%.

15.9. Porównanie metod

Wyniki testu LIAISON® BRAHMS PCT® II GEN porównano z uzyskanymi referencyjną metodą testu BRAHMS PCT® sensitive KRYPTOR®. Na podstawie 193 próbek pochodzących z europejskiego szpitala wykorzystując analizę regresję liniową uzyskano następującą korelację (2 próbki spośród 193 dały wyniki powyżej zakresu oznaczenia i zostały wykluczone z korelacji):

$$\text{LIAISON® BRAHMS PCT® II GEN} = 1,035 \times \text{metoda referencyjna} + 0,067$$

Współczynnik korelacji $r = 0,99$



Wyniki są zgłaszane w tabelach poniżej z odsetkiem zgodności między testem LIAISON® BRAHMS PCT® II GEN oraz metodą referencyjną wykorzystując wartość odcięcia 0,50 ng/mL oraz 2,0 ng/mL.

| LIAISON® BRAHMS PCT® II GEN | BRAHMS PCT® sensitive KRYPTOR® | | Razem |
|-----------------------------|--------------------------------|------------|-------|
| | <0,5 ng/mL | ≥0,5 ng/mL | |
| <0,5 ng/mL | 101 | 1 | 102 |
| ≥0,5 ng/mL | 2 | 89 | 91 |
| Razem | 103 | 90 | 193 |

Odsetek zgodności między 2 metodami dla wartości odcięcia 0,50 ng/mL wynosi 98,4% (95% CI 95,5–99,7%).

| LIAISON® BRAHMS PCT® II GEN | BRAHMS PCT® sensitive KRYPTOR® | | Razem |
|-----------------------------|--------------------------------|------------|-------|
| | <2,0 ng/mL | ≥2,0 ng/mL | |
| <2,0 ng/mL | 138 | 0 | 138 |
| ≥2,0 ng/mL | 9 | 46 | 55 |
| Razem | 147 | 46 | 193 |

Odsetek zgodności między 2 metodami dla wartości odcięcia 2,0 ng/mL wynosi 95,3% (95% CI 91,3-97,8%).

Podsumowanie bezpieczeństwa i skuteczności jest dostępne na stronie [EUDAMED](#).

Dotyczy tylko UE: należy pamiętać, że każdy poważny incydent, który miał miejsce w związku z tym wyrobem medycznym do diagnostyki in vitro, należy zgłaszać do firmy DiaSorin Italia S.p.A. i do właściwego organu państwa członkowskiego UE, w którym użytkownik i/lub pacjent ma siedzibę.

Odczynnik opracowano we współpracy z firmą B•R•A•H•M•S GmbH
B•R•A•H•M•S PCT to zastrzeżony znak towarowy należący do firmy B•R•A•H•M•S GmbH

REFERENCES

1. Meisner M. Update on procalcitonin measurements. *Ann Lab Med*. 2014 Jul;34(4):263-73. Epub 2014 Jun 19.
2. R. Sager, A. Kutz, B. Mueller, and P. Schuetz Procalcitonin-guided diagnosis and antibiotic stewardship revisited *BMC Medicine* (2017) 15:15
3. Reinhart K, Brunkhorst FM, Bone HG, Bardutzky J, Dempfle CE, et al. Prevention, diagnosis, therapy and follow-up care of sepsis: 1st revision of S-2k guidelines of the German Sepsis Society (Deutsche Sepsis-Gesellschaft e.V. (DSG)) and the German Interdisciplinary Association of Intensive Care and Emergency Medicine (Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI)). *Ger Med Sci* 2010;8:1-86.
4. Intan Samsudin, Samuel D Vasikaran Clinical Utility and Measurement of Procalcitonin *Clin Biochem Rev* 38 (2) 2017
5. Magrini L, Travaglio F, Marino R, Ferri E, De Berardinis B, Cardelli P, et al. Procalcitonin variations after emergency department admission are highly predictive of hospital mortality in patients with acute infectious disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013;17(S1):S113-42.
6. P. Schuetz, et al. Serial Procalcitonin Predicts Mortality in Severe Sepsis Patients: Results From the Multicenter Procalcitonin Monitoring SEpsis (MOSES) Study. *Critical Care Medicine* May 2017 • Volume 45 • Number 5
7. M. Dipalo, C. Gnocchi, P. Avanzini, R. Musa, M. Di Pietro and Rosalia Aloe. Comparison of Procalcitonin Assays on KRYPTOR and LIAISON® XL Analyzers *Diagnostics* 2019, 9, 94
8. Bartoletti M, Antonelli M, Bruno Blasi FA, Casagrande I, Chierogato A, Fumagalli R, Girardis M, Pieralli F, Plebani M, Rossolini GM, Sartelli M, Viaggi B, Viale P, Viscoli C, Pea F. Procalcitonin-guided antibiotic therapy: an expert consensus. *Clin Chem Lab Med*. 2018 Jul 26;56(8):1223-1229.
9. Schuetz, P., 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(10): p.1059-66.
10. Schuetz, P., et al., Procalcitonin to guide initiation and duration of antibiotic treatment in acute respiratory infections: an individual patient data meta-analysis. *Clin Infect Dis*, 2012. 55(5): p. 651-62.
11. Fortunato A. A new sensitive automated assay for procalcitonin detection: LIAISONs BRAHMS PCTs II GEN. *Practical Laboratory Medicine* Volume 6, 1 December 2016, Pages 1-7
12. Christ-Crain, M., 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(9409): p. 600-7.
13. Meisner, M., Procalcitonin – Biochemistry and Clinical Diagnosis. UNIMED Science 2010, ISBN 978-3-8374-1241-3, 2010. Morgenthaler, N.G., et al., Detection of procalcitonin (PCT) in healthy controls and patients with local infection by a sensitive ILMA. *Clin Lab*, 2002. 48(5-6): p. 263-70.
14. Schuetz, P., I. Raad, and D.N. Amin, Using procalcitonin-guided algorithms to improve antimicrobial therapy in ICU patients with respiratory infections and sepsis. *Curr Opin Crit Care*, 2013. 19(5): p. 453-60.
15. Schuetz, P., et al., Effect of procalcitonin-guided antibiotic treatment on mortality in acute respiratory infections: a patient level metaanalysis. *Lancet Infect Dis*, *Lancet Infect Dis* 2018; 18: 95–107
16. Stocker, M., et al., Procalcitonin-guided decision making for duration of antibiotic therapy in neonates with suspected early-onset sepsis: a multicentre, randomised controlled trial (NeoPlns). *Lancet*, 2017. 390(10097): p. 871-881.
17. Stocker, M., et al., Use of Procalcitonin-Guided Decision-Making to Shorten Antibiotic Therapy in Suspected Neonatal Early-Onset Sepsis: Prospective Randomized Intervention Trial. *Neonatology*, 2010. 97(2): p. 165-174
18. Chiesa, C., et al., C-reactive protein, interleukin-6, and procalcitonin in the immediate postnatal period: influence of illness severity, risk status, antenatal and perinatal complications, and infection. *Clin Chem*, 2003. 49(1): p. 60-8
19. Isidor, B., et al., The use of procalcitonin in the diagnosis of late-onset infection in neonatal intensive care unit patients. *Scand J Infect Dis*, 2007. 39(11-12): p. 1063-6
20. Vouloumanou, E.K., et al., Serum procalcitonin as a diagnostic marker for neonatal sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*, 2011. 37(5): p. 747-62.

200/007-051, 15 - 2024-03