

English

IB10 sphingotest® bio-ADM®

For the Quantitative Determination of
Bioactive Adrenomedullin in EDTA Whole Blood and Plasma

Explanation of Symbols

	CE Mark of Conformity
	Manufacturer
	Catalog Number
	Expiry date/Use by
	Lot number
	<i>In Vitro</i> Diagnostic medical device
	Consult instructions for use
	Store between 2 °C and 8 °C
	European Authorized Representative
	Contains sufficient for <n> test
	Do not reuse
	Serial Number
	Insert disc label side up



Nexus Dx, Inc.,
6759 Mesa Ridge Road
San Diego, California 92121 USA
Telephone: 1 (858) 410 4600
Fax: 1 (858) 410 4700

TheraGenesis GmbH
Bahnhofstrasse 5
55276 Oppenheim, Germany
Tel: +49 (0) 151 506 403 14



022-00076 REV A

IB10 sphingotest® bio-ADM®

For *In Vitro* Diagnostic Use

INTENDED USE

The IB10 sphingotest® bio-ADM® is a rapid point-of-care (POC) immunoassay for the *in vitro* quantitative determination of human amidated adrenomedullin peptide (1-52), in the following referred as bioactive adrenomedullin (bio-ADM®), in human EDTA whole blood and plasma. This Test is intended for use in conjunction with the Nexus IB10 Analyzer and provides quantitative results within 20 minutes.

The IB10 sphingotest® bio-ADM® is designed for professional use only and may be used in hospital central laboratories and in alternate care settings such as emergency departments, critical care units, and other sites where near patient testing is practiced.

SUMMARY AND EXPLANATION OF THE TEST

The IB10 sphingotest® bio-ADM® quantitatively measures the level of bioactive adrenomedullin (bio-ADM®) circulating in the bloodstream. Measuring bio-ADM® using the Nexus IB10 enables the assessment of the endothelial barrier up to 48 hours before the symptoms become visible. Regular assessment of the bio-ADM® levels allows for the monitoring of critically ill patients². Elevated bio-ADM® blood levels predict both blood pressure drop resulting in shock as well as leaky vessels leading to the formation of edema³. Decreasing levels of bio-ADM® reflect an improvement of the endothelial function, which is closely associated with the patient's clinical condition. Using the IB10 sphingotest® bio-ADM® assay, clinicians can monitor levels of bio-ADM® to identify treatment responders and non-responders in order to improve patient management, including discharge decisions. Clinicians should use the IB10 sphingotest® bio-ADM® results in conjunction with the patient's other laboratory findings and clinical signs, and interpret the concrete patient values in the context of the patient's clinical situation.

BIOACTIVE ADRENOMEDULLIN

In critical care settings, one of the main causes of organ failure and ultimately mortality is loss of endothelial function, which is associated with leakage of blood vessels. Although the symptoms of loss of endothelial functions are well-known, there are currently no simple, blood-based detection methods established for monitoring the worsening and improvement of endothelial function. bio-ADM® has been identified as a controlling hormone of the endothelial barrier, the interior wall protecting the blood vessels¹. In certain conditions such as septic shock⁵⁻⁶, acute heart failure⁷⁻⁹ or cardiogenic shock¹⁰, the endothelial barrier becomes leaky, and additional bio-ADM® is produced to re-seal the barrier. However, bio-ADM® has a second function. It also vasodilates the blood vessels, resulting in a dangerous blood pressure drop, which leads to shock and may ultimately escalate into multiple organ failure.

PRINCIPLE

The Nexus IB10 immunochemistry system combines chemistry with microfluidics and centrifugal flow to rapidly prepare a cell free plasma from whole blood that can then be moved through a channel to rehydrate, solubilize and mix with freeze dried immunoconjugates. Using a combination of active flow and capillary action, the test sample is quantitatively measured within 20 minutes with an optical signal level proportional to the analyte(s) concentration.

After addition of the patient sample, the entire test is performed within the Nexus IB10 Analyzer, which provides control of the temperature of the disc, as well as the reaction sequence, centrifugal flow, mixing, incubation time, final signal measurement, quantitation and reporting of results. The Test disc includes a positive internal control to ensure that the Test has operated properly. Each lot is calibrated to provide accurate analyte concentration. Lot specific calibration along with additional information such as the lot expiration date is contained on a QR code label affixed to each disc.

REAGENTS

The IB10 sphingotest® bio-ADM® contains all required reagents to evaluate the level of bioactive adrenomedullin including dye-conjugated monoclonal anti-bioactive adrenomedullin antibody, biotin-conjugated monoclonal anti-bioactive adrenomedullin antibody and streptavidin immobilized at the detection area on the disc.

MATERIALS PROVIDED

Each box contains the following:

- 10 IB10 sphingotest® bio-ADM® discs, each individually sealed in a foil pouch with a desiccant.
- Instructions for Use (IFU)

MATERIALS/EQUIPMENT REQUIRED BUT NOT PROVIDED

1. Nexus IB10 Analyzer - Model #BCA-IB10
2. Calibrated reusable fixed or variable volume pipette gun with high precision and accuracy capable of delivering 500 µL of whole blood or plasma.
3. Disposable pipette tips capable of accepting and delivering 500 µL of whole blood or plasma.

PRECAUTIONS AND WARNINGS

- For *in vitro* diagnostic use only.
- Carefully follow the Instructions for Use.
- Prior to testing patient samples, ensure that the Analyzer software is updated to the latest version. (Refer to the Nexus IB10 manual for specific instructions).
- Wear disposable gloves while handling samples.
- Handle samples with care. Samples and used test discs should be treated as potentially infectious and should be discarded as biohazardous material according to local regulations.
- Thoroughly wash hands following handling.
- The result obtained from the IB10 sphingotest® bio-ADM® does not provide a definitive diagnosis and should be interpreted by a physician in conjunction with other laboratory test results and according to current medical guidelines and patient clinical findings.
- Keep the test disc in the sealed pouch until ready for use.
- Do not use the test disc if the pouch is damaged or the seal is broken.
- Do not use the test disc after the expiration date printed on the pouch.
- Prior to use, place the unopened pouch at room temperature (19 to 25 °C/66 to 77 °F) for at least 15 minutes.
- Always pay attention to cleanliness when handling the test disc. Avoid any contamination from fingerprints or foreign substances. Do not contaminate the sample channel inlet.
- Do not drop or damage the test disc.
- The test disc should be inserted with the label side up, into the Nexus IB10 Analyzer tray immediately after injecting the sample into the disc.
- Do not turn the disc upside down.
- This is a quantitative test; therefore no visual interpretation of the results should be made.

STORAGE AND STABILITY

- Store the IB10 sphingotest® bio-ADM® disc between 2 and 8 °C (35 and 46 °F) until the expiration date printed on the pouch is reached.
- The IB10 sphingotest® bio-ADM® in its sealed pouch is stable between 18 and 30 °C (64 and 86 °F) for 14 days, provided the expiration date printed on the pouch is not exceeded.

SAMPLE COLLECTION AND PREPARATION

- The IB10 sphingotest® bio-ADM® is to be run using EDTA whole blood or plasma samples.
- It is recommended that samples be tested as soon as possible after collection.
- Plasma samples should be kept frozen at -20 °C (- 4 °F) or lower if longer storage is required.
- Allow samples to equilibrate to room temperature (19 to 25 °C/66 to 77 °F) prior to testing.

PROCEDURE

Nexus IB10 Analyzer

Consult the Nexus IB10 Analyzer User Manual

For Analyzer installation, start up and complete instructions for use, refer to the **Nexus IB10 User Manual**. Operator must consult the User Manual prior to use to become familiar with the proper operation and quality control procedures.

PERFORMING SYSTEM CHECK AND DISC CALIBRATION

Each time the Nexus IB10 Analyzer is turned on, a Self Check is automatically performed. The QR code on each test disc contains information for disc calibration which the Analyzer automatically reads when running a test.

TESTING PATIENT SAMPLES ON THE NEXUS IB10 ANALYZER

1. Remove an unopened Test pouch from refrigeration and place it at room temperature (19 to 25 °C/66 to 77 °F) for at least 15 minutes.
2. Open the pouch and remove the Test disc.

3. Place the Test disc on a level surface.
 4. On the Nexus IB10 Analyzer press **New Analysis**.
 5. The Analyzer will perform a general system check.
 6. Enter the Patient ID manually (up to 20 characters can be used for the ID) or enter the Patient ID by using the barcode scanner.
 7. Mix the whole blood patient sample tube by gently inverting the tube several times before testing.
- 8. Testing Patient Samples on the IB10 sphingotest® bio-ADM®**
- Using a precision pipette (fixed or adjusted to 500 µL), slowly draw well-mixed patient sample into the pipette tip.
 - Positioning the tapered pipette tip at a 45° angle, pierce the X on the red dot to expose the sample channel inlet.
 - Slowly express the patient sample into the inlet applying minimum, but continuous force, on the pipette plunger.
 - Express sample to the first stop on the pipette, at a rate that allows the fluid to fill the channel completely and eliminates any back pressure that could result in sample splatter or the introduction of air bubbles.
 - Press **OK** on the Nexus IB10 Analyzer display.
 - When the tray opens, insert the filled Test disc into the tray and press **Run**.
 - Within 20 minutes, the Nexus IB10 Analyzer will display the results on the screen.
 - Results will print automatically (if selected during Set Up) or press **Print**.
 - Remove the test disc and discard in appropriate receptacle.

Note: If the test run is cancelled before a test result is displayed, the test disc cannot be reused and should be disposed of appropriately.

INTERPRETATION OF RESULTS

The range of Bioactive Adrenomedullin concentrations reported by the Nexus IB10 is 45 pg/mL to 500 pg/mL. Results below or above this range will be shown as “<45 pg/mL” or “>500 pg/mL”, respectively.

Quality Control

INTERNAL CONTROL

The IB10 sphingotest® bio-ADM® has a built in positive procedural control. The Nexus IB10 Analyzer automatically determines the presence of this control thereby confirming that the test run has delivered a valid result. If the control does not form or if it is not recognized by the Analyzer, the test result is considered “invalid” and the test must be repeated.

LIMITATIONS

The test result should be evaluated and interpreted in conjunction with the patient’s medical history, symptoms and other clinical information.

As with any assay employing mouse antibodies, the possibility exists for interference by heterophilic antibodies in the sample.^{12,13} Specimens from individuals who have been regularly exposed to animals or who have been treated with animal products may contain these antibodies.

Other substances and/or factors not listed, e.g. technical or procedural error, may interfere with the test and cause inaccurate results.

Nexus Dx, Inc. offers products for their intended use. Refer to the specific product literature for the intended use statements for each product. Product claims are subject to change. Nexus Dx, Inc.’s expressed and implied warranties (inclusive of implied warranties of merchantability and fitness) are conditional upon adherence to, or observance of Nexus Dx, Inc. published directions with regard to the use of Nexus Dx, Inc. products. Under no circumstances will Nexus Dx, Inc. be liable for any indirect or consequential damages.

For Technical Assistance please contact your local Distributor.

Performance Characteristics

MEASURING RANGE

The IB10 sphingotest® bio-ADM® has been demonstrated to provide measurable results at Bioactive Adrenomedullin levels from 45 pg/mL to 500 pg/mL.

ANALYTICAL SENSITIVITY

The LoD (Limit of Detection) of the IB10 sphingotest® bio-ADM® is 45 pg/mL, determined according to Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) Approved Guideline EP17-A2.¹⁴ LoQ (Limit of Quantitation) is the lowest Bioactive Adrenomedullin concentration that can be reproducibly

measured with a total coefficient of variation of at most 20%. It was determined to be 45 pg/mL.

INTERFERING SUBSTANCES AND CROSS-REACTIVITY

The following substances were tested for potential interference with Bioactive Adrenomedullin measurement in the IB10 sphingotest® bio-ADM® based on CLSI Approved Guideline EP7-A2 and EP37 (Table 1).¹⁵⁻¹⁶ No significant interference was observed at the maximum concentration for substances listed in the table below.

Table 1

Potential Interferents	Maximum Concentration
Bilirubin (Conjugated)	8 mg/dL
Bilirubin (Free)	20 mg/dL
Biotin	1200 ng/mL
Cholesterol	400 mg/dL
Citrate	109 mmol/L
Creatinine	15 mg/dL
Glucose	1000 mg/dL
Hemoglobin	500 mg/dL
Unfractionated Heparin	330 U/dL
Fractionated Heparin	3000 U/L
Human anti-mouse antibody (HAMA)	711 ng/mL
Rheumatoid factor (RF)	1500 IU/mL
Triglycerides	750 mg/dL
Urea	120 mg/dL

HOOK EFFECT

No high dose hook effect is observed for Bioactive Adrenomedullin concentrations up to 100,000 pg/mL.

PRECISION

The precision of Bioactive Adrenomedullin measurement of the IB10 sphingotest® bio-ADM® was determined using samples where Bioactive Adrenomedullin was added to normal human plasma at two concentrations (Table 2). The within-run and total precision was performed in two runs per day, in replicates of 5 per run at each concentration level for a 10 day period for a total number of repetitions of 100 at each concentration level. The within-run and total precision were computed according to the CLSI Approved Guideline EP05-A3.¹⁷

Table 2.

Sample	Test Lot	Mean (pg/mL)	Within- run Precision		Total Precision	
			Std. dev. (pg/mL)	CV (%)	Std. dev. (pg/mL)	CV (%)
1	A	58.5	8.6	14.7%	8.8	15.0%
	B	149.4	10.9	7.3%	11.9	8.0%
2	A	53.5	8.9	16.7%	9.0	16.8%
	B	150.6	15.7	10.4%	16.1	10.7%

WHOLE BLOOD Vs. PLASMA COMPARISON

A comparison study was performed using matching EDTA whole blood and EDTA plasma samples. When performing a Passing-Bablok regression analysis comparing the whole blood concentrations versus the corresponding plasma concentrations from the same subject samples (N=43), a slope of 1.03 (95% C.I. = [0.96-1.10]), an intercept of -7.0 pg/mL, and a correlation coefficient of $r = 0.99$ were obtained.

METHOD COMPARISON

An equivalence study was performed between the IB10 sphingotest® bio-ADM® using the Nexus IB10 Analyzer, and the sphingotest® bio-ADM® immunoassay (ILMA) assay. A total of 102 samples were tested within a concentration range of Bioactive Adrenomedullin of 42.4 pg/mL to 553.6 pg/mL. The Passing-Bablok regression was:

$$\text{IB10 sphingotest® bio-ADM®} = 0.96 \times (\text{sphingotest® bio-ADM® ILMA}) + 3.6 \text{ pg/mL}$$

Correlation coefficient, rho = 0.90

REFERENCES

1. Geven C et al. Vascular effects of adrenomedullin and the anti-adrenomedullin antibody Adrecizumab in sepsis; *Shock*. 2018 Aug;50(2):132-140. doi: 10.1097
2. Mebazaa A et al. Circulating adrenomedullin estimates survival and reversibility of organ failure in sepsis: the prospective observational multinational Adrenomedullin and Outcome in Sepsis and Septic Shock-1 (AdrenOSS-1) study; *Crit Care*. 2018 Dec 21;22(1):354. doi: 10.1186/s13054-018-2243-2
3. Caironi P et al. Circulating biologically active adrenomedullin (bio-ADM) predicts hemodynamic support requirement and mortality during sepsis; *Chest*. 2017 Aug;152(2):312-320. doi: 10.1016/j.chest.2017.03.035
4. Marino R et al. Plasma adrenomedullin is associated with short-term mortality and vasopressor requirement in patients admitted with sepsis; *Crit Care*. 2014 Feb 17;18(1):R34. doi: 10.1186/cc13731
5. Gayat E et al. Determinants of long-term outcome in ICU survivors results from the FROG-ICU study; *Crit Care*. 2018 Jan 18;22(1):8. doi: 10.1186/s13054-017-1922-8
6. Kim H et al. Circulating biologically active adrenomedullin predicts organ failure and mortality in sepsis; *Ann Lab Med*. 2019 Sep;39(5):454-463. doi: 10.3343/alm.2019.39.5.454
7. Pandhi P et al. Clinical value of pre-discharge bio-adrenomedullin as a marker of residual congestion and high risk of heart failure hospital readmission; *Eur J Heart Fail*. 2020 Apr;22(4):683-691. doi: 10.1002/ejhf.1693
8. Ter Maaten JM et al. Bio-adrenomedullin as a marker of congestion in patients with new-onset and worsening heart failure; *Eur J Heart Fail*. 2019 Jun;21(6):732-743. doi: 10.1002/ejhf.1437
9. Voors AA et al. Adrenomedullin in heart failure pathophysiology and therapeutic application; *Eur J Heart Fail*. 2019 Feb;21(2):163-171. doi: 10.1002/ejhf.1366
10. Tolppanen H et al. Adrenomedullin - a marker of impaired hemodynamics, organ dysfunction, and poor prognosis in cardiogenic shock; *Ann Intensive Care*. 2017 Dec;7(1):6. doi: 10.1186/s13613-016-0229-2
11. Weber et al. Sandwich immunoassay for bioactive plasma adrenomedullin; *J Applied Laboratory Medicine*. 2017 Sep; 2(2):222-223. doi: 10.1373/jalm.2017.023655
12. Kricka LJ. Human anti-animal antibody interference in immunological assays. *Clin Chem* 1999;45: 942-6.
13. Levinson SS. The nature of heterophilic antibodies and their role in immunoassay Interference. *J Clin Immunoassay* 1992;15: 108-15.
14. Pierson-Perry J, Vaks JE, Durham AP, et al. Evaluation of detection capability for clinical laboratory measurement procedures; Approved Guideline – Second Edition. CLSI Document EP17-A2, Volume 32 Number 8, 2012.
15. McEnroe RJ, Burritt MF, Powers DM, et al. Interference testing in clinical chemistry; Approved Guideline – Second Edition. CLSI Document EP7-A2, Volume 25 Number 27, 2005.
16. McEnroe RJ, Dimeski G, Miller WG, et al. Supplemental Tables for Interference Testing in Clinical Chemistry. CLSI Document EP37, First Edition, 2018.
17. McEnroe RJ, Magari R, Durham PA, et al. Evaluation of precision of quantitative measurement procedures; Approved Guideline – Third Edition. CLSI Document EP05-A3, Volume 34 Number 13, 2014.

IB10 sphingotest® bio-ADM®

Zur quantitativen Bestimmung von
bioaktivem Adrenomedullin in EDTA-Vollblut und -Plasma

Erklärung der Symbole

	CE-Konformitätskennzeichnung
	Hersteller
	Katalognummer
	Ablaufdatum/Verwenden bis
	Chargennummer
	Medizinprodukt zur <i>In-vitro</i> -Diagnostik
	Siehe Gebrauchsanweisung
	Bei 2 °C bis 8 °C lagern
	Autorisierter Vertreter in Europa
	Enthält ausreichend Material für <n> Tests
	Nicht wiederverwenden
	Seriennummer
	Mit Beschriftung nach oben einlegen

IB10 sphingotest® bio-ADM®

Zum Gebrauch als *In-vitro*-Diagnostikum

VERWENDUNGSZWECK

Der IB10 sphingotest® bio-ADM® ist ein schneller patientennaher (POC) Immunassay für die quantitative *In-vitro*-Bestimmung von humanem amidiertem Adrenomedullin Peptid (1–52), im Folgenden als bioaktives Adrenomedullin (bio-ADM®) bezeichnet, in humanem EDTA-Vollblut und -Plasma. Dieser Test ist für den Gebrauch zusammen mit dem Nexus IB10 Analysegerät vorgesehen und liefert innerhalb von 20 Minuten quantitative Ergebnisse.

Der IB10 sphingotest® bio-ADM® ist ausschließlich für den professionellen Gebrauch vorgesehen und kann im Zentrallabor von Krankenhäusern und alternativen Pflegeeinrichtungen, wie Notaufnahmen, Intensivstationen und anderen Einrichtungen verwendet werden, in denen patientennahe Tests durchgeführt werden.

ZUSAMMENFASSUNG UND ERKLÄRUNG DES TESTS

Der IB10 sphingotest® bio-ADM® misst quantitativ den im Blutkreislauf zirkulierenden Gehalt an bioaktivem Adrenomedullin (bio-ADM®). Die Messung von bio-ADM® mit dem Nexus IB10 ermöglicht die Beurteilung der endothelialen Barriere bis zu 48 Stunden bevor die Symptome sichtbar werden. Die regelmäßige Beurteilung der bio-ADM®-Spiegel ermöglicht die Überwachung schwerkranker Patienten.² Erhöhte bio-ADM®-Blutspiegel weisen sowohl auf einen Blutdruckabfall hin, der zu einem Schock führt, als auch auf Störungen der vaskulären Integrität, die zur Bildung von Ödemen führen.³ Abnehmende Konzentrationen von bio-ADM® spiegeln eine Verbesserung der Endothelfunktion wider, die eng mit dem klinischen Zustand des Patienten verbunden ist. Mit dem IB10 sphingotest® bio-ADM®-Assay können Kliniker den Gehalt an bio-ADM® überwachen, um Therapie-Responder und Non-Responder zu identifizieren und so das Patientenmanagement, einschließlich Entlassungsentscheidungen, zu verbessern. Kliniker können die IB10 sphingotest® bio-ADM® Ergebnisse in Verbindung mit den anderen Laborbefunden und klinischen Symptomen des Patienten verwenden und die konkreten Patientenwerte im Kontext der klinischen Situation des Patienten interpretieren.

BIOAKTIVES ADRENOMEDULLIN

In Intensivstationen ist eine der Hauptursachen für Organversagen und letztlich für die Sterblichkeit der Verlust der Endothelfunktion, die mit Leckagen der Blutgefäße einhergeht. Obwohl die Symptome des Verlustes der Endothelfunktionen bekannt sind, gibt es derzeit keine einfachen, blutbasierten Nachweismethoden zur Überwachung von Verschlechterung und Verbesserung der Endothelfunktion. bio-ADM® wurde als ein steuerndes Hormon der endothelialen Barriere identifiziert, der Innenwand, die die Blutgefäße schützt¹. Unter bestimmten Bedingungen, wie septischer Schock^{5–6}, akute Herzinsuffizienz^{7–9} oder kardiogener Schock¹⁰, nimmt die Permeabilität der endothelialen Barriere zu, und es wird zusätzliches bio-ADM® hergestellt, um die Barriere wieder abzudichten. bio-ADM® hat jedoch noch eine zweite Funktion. Es führt außerdem zu einer Erweiterung der Blutgefäße, was zu einem gefährlichen Blutdruckabfall und damit einem Schock führt und letztlich zum Multiorganversagen eskalieren kann.

PRINZIP

Das Nexus IB10 Immunhistochemie-System kombiniert Chemie mit Mikrofluidik und Zentrifugalfluss, um schnell ein zellfreies Plasma aus Vollblut herzustellen, das dann durch einen Kanal geleitet werden kann, zum Rehydrieren, Lösen und Mischen mit gefriergetrockneten Immunkonjugaten. Mit einer Kombination aus aktivem Fluss und Kapillarfunktion wird die Testprobe innerhalb von 20 Minuten mit einem optischen Signalwert, der proportional zur Analytkonzentration ist, quantitativ gemessen.

Nach der Zugabe der Patientenprobe wird der Test im Nexus IB10 Analysegerät durchgeführt, das die Temperatur der Disk sowie Reaktionssequenz, Zentrifugalfluss, Mischung, Inkubationszeit, abschließende Signalmessung, Quantifizierung und Meldung der Ergebnisse kontrolliert. Die Testdisk enthält auch eine positive interne Kontrolle, die sicherstellen soll, dass die Testdisk richtig funktioniert. Jede Charge ist kalibriert, um eine genaue Analytkonzentration zu liefern. Die chargenspezifische Kalibration ist zusammen mit weiteren Informationen wie dem Ablaufdatum der Charge auf einem QR-Code-Etikett enthalten, das auf jeder Disk angebracht ist.

REAGENZIEN

Der IB10 sphingotest® bio-ADM® enthält alle erforderlichen Reagenzien um den Gehalt an bioaktivem Adrenomedullin zu bewerten, einschließlich eines farbstoffkonjugierten monoklonalen Anti-bioaktives Adrenomedullin-Antikörpers, eines biotinkonjugierten monoklonalen Anti-bioaktives Adrenomedullin-Antikörper und Streptavidin, das am Erkennungsbereich auf der Disk immobilisiert ist.

PACKUNGsinhalt

Jede Packung enthält Folgendes:

- 10 IB10 sphingotest® bio-ADM®-Disks, jede einzeln in einer Folientasche mit Trockenmittel versiegelt.
- Gebrauchsanweisung (IFU).

ERFORDERLICHE, JEDOCH NICHT BEREITGESTELLTE MATERIALIEN/GERÄTE

1. Nexus IB10 Analysegerät – Modell Nr. BCA-IB10
2. Kalibrierte, wiederverwendbare Pipettierhilfen mit festem oder variablem Volumen, die äußerst präzise und genau 500 µl Vollblut oder Plasma abgeben können.
3. Einweg-Pipettenspitzen zur Aufnahme und Abgabe von 500 µl Vollblut oder Plasma.

VORSICHTSMASSNAHMEN UND WARNHINWEISE

- Nur für die Verwendung in der *In-vitro*-Diagnostik.
- Gebrauchsanweisung genau beachten.
- Vor dem Testen von Patientenproben gewährleisten, dass die Software des Analysegeräts auf die neueste Version aktualisiert ist.
(Genaue Anweisungen sind im Handbuch des Nexus IB10 zu finden.)
- Beim Umgang mit Proben Einweghandschuhe tragen.
- Proben vorsichtig handhaben. Proben und gebrauchte Testdisks sollten als potenziell infektiös behandelt und als biologisches Gefahrenmaterial gemäß den örtlichen Vorschriften entsorgt werden.
- Nach der Handhabung die Hände gründlich waschen.
- Das Ergebnis, das mit dem IB10 sphingotest® bio-ADM® erhalten wird, stellt keine endgültige Diagnose dar und sollte von einem Arzt zusammen mit anderen Laborergebnissen gemäß den aktuellen medizinischen Richtlinien und den klinischen Befunden des Patienten interpretiert werden.
- Die Testdisk im versiegelten Beutel lassen, bis sie gebraucht wird.
- Die Testdisk nicht verwenden, wenn der Beutel beschädigt oder die Versiegelung verletzt ist.
- Die Testdisk nach Ablauf des auf dem Beutel aufgedruckten Haltbarkeitsdatums nicht mehr verwenden.
- Den ungeöffneten Beutel vor dem Gebrauch mindestens 15 Minuten lang bei Raumtemperatur (19 bis 25 °C/66 bis 77 °F) liegen lassen.
- Beim Umgang mit dem Testdisk immer auf Sauberkeit achten. Kontamination durch Fingerabdrücke oder Fremdkörper vermeiden.
Den Probenkanaleingang nicht kontaminieren. Den Probenkanaleingang nicht kontaminieren.
- Die Testdisk nicht fallen lassen oder beschädigen.
- Die Testdisk sollte sofort nach Injektion der Probe in die Disk mit der Beschriftung nach oben in den Schacht des Nexus IB10 Analysegeräts gelegt werden.
- Die Disk nicht umdrehen.
- Dies ist ein quantitativer Test; aus diesem Grund sollte keine visuelle Interpretation der Ergebnisse durchgeführt werden.

LAGERUNG UND STABILITÄT

- Den IB10 sphingotest® bio-ADM®-Disk bei 2 bis 8 °C (35 bis 46 °F) aufbewahren, bis das auf dem Beutel aufgedruckte Haltbarkeitsdatum abgelaufen ist.
- Der IB10 sphingotest® bio-ADM® ist in seinem versiegelten Beutel bei 18 bis 30 °C (64 bis 86 °F) 14 Tage lang stabil, sofern das auf dem Beutel aufgedruckte Haltbarkeitsdatum nicht überschritten wird.

PROBENENTNAHME UND VORBEREITUNG

- Der IB10 sphingotest® bio-ADM® wird mit EDTA-Vollblut- oder Plasmaproben durchgeführt.
- Es wird empfohlen, die Proben so bald wie möglich nach der Entnahme zu testen.
- Plasmaproben sollten bei -20 °C (-4 °F) eingefroren gehalten werden, bzw. bei niedrigeren Temperaturen, wenn eine längere Lagerung erforderlich ist.
- Die Proben vor dem Testen Raumtemperatur (19 bis 25 °C/66 bis 77 °F) erreichen lassen.

VERFAHREN

Nexus-IB10-Analysegerät



Das Benutzerhandbuch des Nexus IB10 Analysegeräts beachten.

Hinweise zu Installation und Einrichtung und die vollständige Gebrauchsanweisung sind im Benutzerhandbuch des Nexus IB10 zu finden. Der Bediener muss das Benutzerhandbuch vor Gebrauch lesen, um sich mit dem korrekten Betrieb und den Qualitätskontrollverfahren vertraut zu machen.

DURCHFÜHRUNG VON SYSTEMPRÜFUNG UND DISKKALIBRIERUNG

Bei jedem Einschalten des Nexus IB10 Analysegeräts wird automatisch ein Selbsttest durchgeführt. Der QR-Code auf jeder Disk enthält Informationen für die Diskkalibrierung, die das Analysegerät automatisch ausliest, wenn ein Test durchgeführt wird.

TESTEN VON PATIENTENPROBEN AUF DEM NEXUS IB10 ANALYSEGERÄT

1. Einen ungeöffneten Testbeutel aus dem Kühlgerät nehmen und für mindestens 15 Minuten bei Raumtemperatur (19 bis 25 °C/66 bis 77 °F) liegen lassen.
2. Den Beutel öffnen und die Testdisk entnehmen.
3. Die Testdisk auf eine ebene Oberfläche legen.
4. Auf dem Nexus IB10 Analysegerät auf **New Analysis** (Neue Analyse) drücken.
5. Das Analysegerät führt eine allgemeine Systemprüfung durch.
6. Die Patientenkennung manuell eingeben (bis zu 20 Zeichen können für die Kennung verwendet werden) oder die Patientenkennung mit dem Strichcodeleser einlesen.
7. Die im Röhrchen enthaltene Vollblutprobe des Patienten vermischen, indem das Röhrchen vor dem Test mehrere Male geschwenkt wird.
8. **Testen von Patientenproben mit dem IB10 sphingotest® bio-ADM®**
 - Mit einer Präzisionspipette (fest oder auf 500 µl eingestellt) die gut gemischte Patientenprobe langsam in die Pipettenspitze aufziehen.
 - Die kegelförmige Pipettenspitze in einem Winkel von 45° ansetzen und das **X** auf dem roten Punkt durchstechen, um den Probenkanaleingang zu öffnen.
 - Die Patientenprobe langsam in den Eingang pipettieren und dabei minimale, aber gleichmäßige Kraft auf den Pipettenkolben ausüben.
 - Die Probe bis zum ersten Stopp auf der Pipette mit einer Geschwindigkeit pipettieren, bei der die Flüssigkeit den Kanal vollständig füllen kann und jeglicher Gegendruck beseitigt wird, der zum Verspritzen der Probe oder der Einführung von Luftblasen führen könnte.
 - Auf der Anzeige des Nexus IB10 Analysegeräts auf **OK** drücken.
 - Wenn sich die Schublade öffnet, die gefüllte Testdisk in die Schublade legen und auf **Run** (Start) drücken.
 - Innerhalb von 20 Minuten zeigt das Nexus IB10 Analysegerät die Ergebnisse auf dem Bildschirm an.
 - Ergebnisse werden automatisch ausgedruckt (wenn dies bei der Einrichtung so ausgewählt wurde) oder nach Drücken von **Print** (Drucken).
 - Die Testdisk herausnehmen und in einem geeigneten Behälter entsorgen.

Hinweis: Wird der Testlauf abgebrochen, bevor ein Testergebnis angezeigt wird, kann die Testdisk nicht wiederverwendet werden und sollte auf geeignete Weise entsorgt werden.

INTERPRETATION DER ERGEBNISSE

Die vom Nexus IB10 berichteten bioaktivem Adrenomedullin-Konzentrationen liegen zwischen 45 pg/ml und 500 pg/ml. Ergebnisse unterhalb oder oberhalb dieses Bereichs werden als „<45 pg/ml“ bzw. „>500 pg/ml“ angezeigt.

Qualitätskontrolle

INTERNE KONTROLLE

Der IB10 sphingotest® bio-ADM® besitzt eine integrierte positive Verfahrenskontrolle. Das Nexus IB10 Analysegerät bestimmt automatisch das Vorhandensein dieser Kontrolle und bestätigt so, dass der Testdurchlauf ein gültiges Ergebnis liefert hat. Wenn die Kontrolle kein Ergebnis liefert oder wenn sie vom Analysegerät nicht erkannt wird, wird das Testergebnis als „ungültig“ angesehen und der Test muss wiederholt werden.

BESCHRÄNKUNGEN

Das Testergebnis sollte zusammen mit der Anamnese des Patienten, den Symptomen und anderen klinischen Daten beurteilt und interpretiert werden.

Wie bei jedem Assay, der Maus-Antikörper verwendet, besteht die Möglichkeit einer Interferenz durch heterophile Antikörper in der Probe.^{12,13} Proben von Personen, die regelmäßig mit Tieren in Berührung kommen oder mit Tierprodukten behandelt wurden, können diese Antikörper enthalten.

Andere nicht aufgeführte Substanzen und/oder Faktoren, z. B. technische oder verfahrensbedingte Fehler, können den Test stören und zu ungenauen Ergebnissen führen.

Nexus Dx, Inc. bietet Produkte für deren jeweiligen Verwendungszweck an. Den in der zugehörigen Produktliteratur aufgeführten Verwendungszweck für jedes Produkt beachten. Änderungen der Produktversprechen vorbehalten. Die ausdrücklichen und stillschweigenden Garantien von Nexus Dx, Inc. (einschließlich der stillschweigenden Garantien für die Marktgängigkeit und Eignung für einen bestimmten Zweck) setzen die Einhaltung und Beachtung der veröffentlichten Anweisungen von Nexus Dx, Inc. hinsichtlich der Verwendung der Produkte von Nexus Dx, Inc. voraus. Unter keinen Umständen ist Nexus Dx, Inc. für indirekte Schäden oder Folgeschäden haftbar.

Zur technischen Unterstützung wenden Sie sich bitte an Ihren lokalen Händler.

Leistungsmerkmale

MESSBEREICH

Es wurde gezeigt, dass der IB10 sphingotest® bio-ADM® messbare Ergebnisse bei bioaktiven Adrenomedullin-Spiegeln von 45 pg/ml bis 500 pg/ml liefert.

ANALYTISCHE SENSITIVITÄT

Die LoD (Limit of Detection, Nachweisgrenze) des IB10 sphingotest® bio-ADM® beträgt 45 pg/ml. Sie wurde gemäß der genehmigten Richtlinie EP17-A2 des Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) ermittelt.¹⁴ Die LoQ (Limit of Quantitation, Bestimmungsgrenze) ist die niedrigste bioaktive Adrenomedullin-Konzentration, die reproduzierbar mit einem Gesamtvariationskoeffizienten von höchstens 20 % gemessen werden kann. Sie liegt bei 45 pg/ml.

KREUZREAKTIVITÄT UND STÖRENDE SUBSTANZEN

Die folgenden Substanzen wurden auf mögliche Störungen mit der Messung von bioaktivem Adrenomedullin bezüglich des IB10 sphingotest® bio-ADM® gemäß den CLSI-genehmigten Richtlinien EP7-A2 und EP37 getestet (Tabelle 1).¹⁵⁻¹⁶ Bei der maximalen Konzentration der in der folgenden Tabelle aufgeführten Substanzen wurde keine signifikante Störung beobachtet.

Tabelle 1

Potenzielle Störsubstanzen	Maximale Konzentration
Bilirubin (konjugiertes)	8 mg/dl
Bilirubin (freies)	20 mg/dl
Biotin	1200 ng/ml
Cholesterin	400 mg/dl
Citrat	109 mmol/l
Kreatinin	15 mg/dl
Glucose	1000 mg/dl
Hämoglobin	500 mg/dl
Unfraktioniertes Heparin	330 U/dl
Fraktioniertes Heparin	3000 U/l
Humaner Anti-Maus-Antikörper (HAMA)	711 ng/ml
Rheumafaktor (RF)	1500 IU/ml

Potenzielle Störsubstanzen	Maximale Konzentration
Triglyzeride	750 mg/dl
Harnstoff	120 mg/dl

HOOK-EFFEKT

Bei bioaktiven Adrenomedullin-Konzentrationen von bis 100.000 pg/ml wurde kein Hook-Effekt für hohe Dosen beobachtet.

PRÄZISION

Die Präzision der bioaktiven Adrenomedullin-Messung mit dem IB10 sphingotest® bio-ADM® wurde mithilfe von Proben bestimmt, bei denen bioaktives Adrenomedullin in zwei verschiedenen Konzentrationen zu normalem Humanplasma hinzugefügt wurde (Tabelle 2). Die Präzision innerhalb eines Durchlaufs und der Gesamtpräzision wurde in zwei Durchläufen pro Tag mit 5 Wiederholungen pro Durchlauf für jede Konzentration 10 Tage lang mit einer Gesamtwiederholungszahl von 100 für jede Konzentration durchgeführt. Die Präzision innerhalb eines Durchlaufs und die Gesamtpräzision wurden gemäß der genehmigten Richtlinie EP05-A3 des CLSI berechnet.¹⁷

Tabelle 2.

Probe	Test-charge	Mittelwert (pg/ml)	Präzision im Durchlauf		Gesamtpräzision	
			Std.-Abw. (pg/ml)	VK (%)	Std.-Abw. (pg/ml)	VK (%)
1	A	58,5	8,6	14,7 %	8,8	15,0 %
	B	149,4	10,9	7,3 %	11,9	8,0 %
2	A	53,5	8,9	16,7 %	9,0	16,8 %
	B	150,6	15,7	10,4 %	16,1	10,7 %

VERGLEICH VON VOLLMBLUT gegenüber PLASMA

Eine Vergleichsstudie wurde mit EDTA-Vollblut- oder Plasmaproben durchgeführt. Bei einer Passing-Bablok-Regressionsanalyse zum Vergleich von Vollblutkonzentrationen und zugehörigen Plasmakonzentrationen von den gleichen Probandenproben ($N = 43$) ergab sich ein Anstieg von 1,03 (95 % CI = [0,96 – 1,10]), ein Achsabschnitt von -7,0 pg/ml und ein Korrelationskoeffizient von $r = 0,99$.

METHODENVERGLEICH

Es wurde eine Vergleichsstudie zwischen dem IB10 sphingotest® bio-ADM® auf dem Nexus IB10 Analysegerät und dem sphingotest® bio-ADM® immunluminometrischen (ILMA) Assay durchgeführt. Insgesamt 102 Proben wurden in einem Konzentrationsbereich von bioaktivem Adrenomedullin von 42,4 pg/ml bis 553,6 pg/ml getestet. Die Passing-Bablok-Regressionsanalyse ergab:

$$\text{IB10 sphingotest® bio-ADM®} = 0,96 \times (\text{sphingotest® bio-ADM® ILMA}) + 3,6 \text{ pg/ml}$$

Korrelationskoeffizient, $\rho = 0,90$

REFERENZEN

1. Geven C et al. Vascular effects of adrenomedullin and the anti-adrenomedullin antibody Adrecizumab in sepsis; Shock. 2018 Aug;50(2):132-140. doi: 10.1097
2. Mebazaa A et al. Circulating adrenomedullin estimates survival and reversibility of organ failure in sepsis: the prospective observational multinational Adrenomedullin and Outcome in Sepsis and Septic Shock-1 (AdrenOSS-1) study; Crit Care. 2018 Dec 21;22(1):354. doi: 10.1186/s13054-018-2243-2
3. Caiaroni P et al. Circulating biologically active adrenomedullin (bio-ADM) predicts hemodynamic support requirement and mortality during sepsis; Chest. 2017 Aug;152(2):312-320. doi: 10.1016/j.chest.2017.03.035
4. Marino R et al. Plasma adrenomedullin is associated with short-term mortality and vasopressor requirement in patients admitted with sepsis; Crit Care. 2014 Feb 17;18(1):R34. doi: 10.1186/cc13731
5. Gayat E et al. Determinants of long-term outcome in ICU survivors results from the FROG-ICU study; Crit Care. 2018 Jan 18;22(1):8. doi: 10.1186/s13054-017-1922-8
6. Kim H et al. Circulating biologically active adrenomedullin predicts organ failure and mortality in sepsis; Ann Lab Med. 2019 Sep;39(5):454-463. doi: 10.3343/alm.2019.39.5.454

7. Pandhi P et al. Clinical value of pre-discharge bio-adrenomedullin as a marker of residual congestion and high risk of heart failure hospital readmission; *Eur J Heart Fail.* 2020 Apr;22(4):683-691. doi: 10.1002/ejhf.1693
8. Ter Maaten JM et al. Bio-adrenomedullin as a marker of congestion in patients with new-onset and worsening heart failure; *Eur J Heart Fail.* 2019 Jun;21(6):732-743. doi: 10.1002/ejhf.1437
9. Voors AA et al. Adrenomedullin in heart failure pathophysiology and therapeutic application; *Eur J Heart Fail.* 2019 Feb;21(2):163-171. doi: 10.1002/ejhf.1366
10. Tolppanen H et al. Adrenomedullin - a marker of impaired hemodynamics, organ dysfunction, and poor prognosis in cardiogenic shock; *Ann Intensive Care.* 2017 Dec;7(1):6. doi: 10.1186/s13613-016-0229-2
11. Weber et al. Sandwich immunoassay for bioactive plasma adrenomedullin; *J Applied Laboratory Medicine.* 2017 Sep; 2(2):222-223. doi: 10.1373/jalm.2017.023655
12. Kricka LJ. Human anti-animal antibody interference in immunological assays. *Clin Chem* 1999;45: 942-6.
13. Levinson SS. The nature of heterophilic antibodies and their role in immunoassay Interference. *J Clin Immunoassay* 1992;15: 108-15.
14. Pierson-Perry J, Vaks JE, Durham AP, et al. Evaluation of detection capability for clinical laboratory measurement procedures; Approved Guideline – Second Edition. CLSI Document EP17-A2, Volume 32 Number 8, 2012.
15. McEnroe RJ, Burritt MF, Powers DM, et al. Interference testing in clinical chemistry; Approved Guideline – Second Edition. CLSI Document EP7-A2, Volume 25 Number 27, 2005.
16. McEnroe RJ, Dimeski G, Miller WG, et al. Supplemental Tables for Interference Testing in Clinical Chemistry. CLSI Document EP37, First Edition, 2018.
17. McEnroe RJ, Magari R, Durham PA, et al. Evaluation of precision of quantitative measurement procedures; Approved Guideline – Third Edition. CLSI Document EP05-A3, Volume 34 Number 13, 2014.

IB10 sphingotest® bio-ADM®

Pour la détermination quantitative de la procalcitonine dans le sang
Adrénomédulline bioactive dans du sang total et du plasma traités à l'EDTA

Signification des abréviations

	Marquage de conformité CE
	Fabricant
	Numéro de référence catalogue
	Date de péremption/Utiliser avant le
	Numéro de lot
	Dispositif médical de diagnostic <i>in vitro</i>
	Consulter le mode d'emploi
	Conserver entre 2 °C et 8 °C
	Représentant européen agréé
	Contenu suffisant pour <n> tests
	Ne pas réutiliser
	Numéro de série
	Insérer le disque avec l'étiquette orientée vers le haut

IB10 sphingotest® bio-ADM®

Pour usage diagnostique *in vitro*

UTILISATION PREVUE

Le IB10 sphingotest® bio-ADM® constitue un dosage immunologique hors laboratoire (POC) rapide pour la détermination quantitative *in vitro* du peptide adrénomédulline amidé humain (1-52), appelé dans ce qui suit adrénomédulline bioactive (bio-ADM®), dans le sang total et le plasma humains traités à l'EDTA. Ce test est conçu pour être utilisé avec l'analyseur Nexus IB10 et fournit des résultats quantitatifs en moins de 20 minutes.

Le IB10 sphingotest® bio-ADM® est destiné à un usage professionnel uniquement et peut être utilisé dans les laboratoires centraux hospitaliers ainsi que dans d'autres établissements de santé tels que les services d'urgence, les unités de soins intensifs et autres centres où des tests sont réalisés.

RESUME ET EXPLICATION DU TEST

Le IB10 sphingotest® bio-ADM® mesure quantitativement le taux d'adrénomédulline bioactive (bio-ADM®) dans la circulation sanguine. La mesure de bio-ADM® avec le système Nexus IB10 permet d'évaluer la barrière endothéliale jusqu'à 48 heures avant la manifestation des symptômes. L'évaluation régulière du taux de bio-ADM® permet de surveiller les patients gravement malades². Une élévation du taux sanguin de bio-ADM® prédit une baisse de pression artérielle provoquant un choc ainsi qu'une fuite de liquide des vaisseaux se traduisant par la formation d'un œdème³. Une baisse du taux de bio-ADM® reflète une amélioration de la fonction endothéliale, qui est étroitement associée à l'état clinique du patient. L'utilisation du test IB10 sphingotest® bio-ADM® permet aux cliniciens de surveiller le taux de bio-ADM® afin d'identifier les répondeurs et les non-répondeurs au traitement et améliorer ainsi la prise en charge des patients et décider de leur date de sortie. Les cliniciens doivent utiliser les résultats du test IB10 sphingotest® bio-ADM® en tenant compte des autres données d'analyse et des signes cliniques afin d'interpréter les valeurs concrètes du patient dans le contexte de son état clinique.

L'ADRÉNOMÉDULLINE BIOACTIVE

En soins intensifs, l'une des principales causes d'insuffisance organique et donc de mortalité est la perte de fonction endothéliale associée à une fuite de liquide des vaisseaux sanguins. Bien que les symptômes de perte des fonctions endothéliales soient bien connus, aucune méthode de détection simple n'a été établie à ce jour pour surveiller l'aggravation ou l'amélioration de la fonction endothéliale au niveau sanguin. bio-ADM® a été identifiée comme étant une hormone de contrôle de la barrière endothéliale, la paroi interne qui protège les vaisseaux sanguins¹. Dans certaines conditions telles qu'un choc septique⁵⁻⁶, une insuffisance cardiaque aiguë⁷⁻⁹ ou un choc cardiogénique¹⁰, la barrière endothéliale laisse fuir du liquide et une plus grande quantité de bio-ADM® est produite pour sceller à nouveau la barrière. Cependant, la bio-ADM® a une deuxième fonction. Elle provoque la vasodilatation des vaisseaux sanguins, entraînant une dangereuse baisse de pression artérielle, qui provoque un état de choc et peut éventuellement conduire à une défaillance multi-organique.

PRINCIPE

Le système d'immunochimie Nexus IB10 combine la chimie à la microfluidique et au flux centrifuge pour la préparation rapide d'un plasma acellulaire à partir de sang total qui peut alors être envoyé à travers un canal pour être réhydraté, solubilisé et mélangé à des immunoconjugués lyophilisés. En utilisant une combinaison de flux actif et d'action capillaire, l'échantillon de test est mesuré quantitativement en moins de 20 minutes avec une intensité du signal optique proportionnelle à la concentration du ou des analytes.

Une fois l'échantillon du patient ajouté, le test est intégralement réalisé dans l'analyseur Nexus IB10 qui fournit un contrôle de la température du disque, ainsi que la séquence de réaction, le flux centrifuge, le mélange, le temps d'incubation, la mesure du signal final, la quantification et le compte-rendu des résultats. Le disque de test comprend un contrôle interne positif pour vérifier que le test a correctement fonctionné. Chaque lot est étalonné de manière à fournir une concentration d'analyte exacte. L'étalonnage spécifique du lot et les informations supplémentaires telles que la date de péremption du lot se trouvent sur une étiquette avec un code QR apposée sur chaque disque.

REACTIFS

Le test IB10 sphingotest® bio-ADM® contient tous les réactifs nécessaires à l'évaluation de la concentration d'adrénomédulline bioactive, y compris un anticorps monoclonal anti-adrénomédulline bioactive conjugué à un chromogène, un anticorps monoclonal anti-adrénomédulline bioactive conjugué à de la biotine et de la streptavidine immobilisée au niveau de la zone de détection sur le disque.

MATÉRIEL FOURNI

Chaque boîte contient les éléments suivants :

- 10 disques de test IB10 sphingotest® bio-ADM®, chacun emballé individuellement dans un sachet hermétique en aluminium contenant un déshydratant.
- Mode d'emploi.

MATÉRIEL/ÉQUIPEMENT NÉCESSAIRE NON FOURNI

1. Analyseur Nexus IB10 – Modèle n° BCA-IB10.
2. Auxiliaire de pipetage étalonné réutilisable à volume fixe ou variable de haute précision, capable de distribuer 500 µl de sang total ou de plasma.
3. Pointes de pipette jetables capables de contenir et de distribuer 500 µl de sang total ou de plasma.

PRÉCAUTIONS ET MISES EN GARDE

- Pour diagnostic *in vitro* uniquement.
- Respecter le mode d'emploi.
- Avant d'analyser les échantillons de patients, vérifier que la version du logiciel de l'analyseur est la version la plus récente. (Pour des consignes spécifiques, voir le manuel du Nexus IB10).
- Porter des gants jetables lors de la manipulation des échantillons.
- Manipuler les échantillons avec soin. Les échantillons et les disques de test usagés doivent être considérés comme potentiellement infectieux et doivent être mis au rebut conformément aux réglementations locales en matière de matériaux comportant des risques biologiques.
- Se laver soigneusement les mains après toute manipulation du produit.
- Le résultat obtenu grâce au test IB10 sphingotest® bio-ADM® ne constitue pas un diagnostic définitif et doit être interprété par un médecin conjointement avec d'autres résultats de tests de laboratoire, conformément aux recommandations médicales en vigueur ainsi qu'aux observations cliniques faites sur le patient.
- Conserver le disque de test dans son sachet hermétique jusqu'à son utilisation.
- Ne pas utiliser le disque de test si le sachet est endommagé ou s'il n'est plus hermétique.
- Ne pas utiliser le disque de test au-delà de la date de péremption imprimée sur le sachet.
- Avant l'utilisation, placer le sachet encore fermé à température ambiante (entre 19 et 25 °C [66 et 77 °F]) pendant au moins 15 minutes.
- Toujours faire attention à la propreté lors de la manipulation du disque de test. Éviter toute contamination due aux empreintes de doigts ou à des substances étrangères. Ne pas contaminer le conduit d'entrée de l'échantillon.
- Ne pas faire tomber ou endommager le disque de test.
- Le disque de test doit être inséré, avec l'étiquette orientée vers le haut, dans le plateau de l'analyseur Nexus IB10, immédiatement après avoir injecté l'échantillon dans le disque.
- Ne pas retourner le disque.
- Il s'agit d'un test quantitatif, par conséquent aucune interprétation visuelle des résultats ne doit être réalisée.

CONSERVATION ET STABILITÉ

- Conserver le disque du test IB10 sphingotest® bio-ADM® entre 2 et 8 °C (35 et 46 °F) jusqu'à la date de péremption imprimée sur le sachet.
- Le test IB10 sphingotest® bio-ADM®, conditionné dans son sachet hermétique, est stable entre 18 et 30 °C (64 et 86 °F) pendant 14 jours, à condition que la date de péremption imprimée sur le sachet ne soit pas dépassée.

PRÉLÈVEMENT ET PRÉPARATION DES ÉCHANTILLONS

- Le test IB10 sphingotest® bio-ADM® doit utiliser des échantillons de sang total et de plasma humains traités à l'EDTA.
- Il est recommandé de tester les échantillons dès que possible après leur prélèvement.
- Les échantillons de plasma doivent être conservés congelés à -20 °C (-4 °F) ou à une température plus basse lorsqu'une conservation prolongée est nécessaire.
- Avant d'être testés, les échantillons doivent être ramenés à température ambiante (entre 19 et 25 °C [66 et 77 °F]).

PROCÉDURE

Analyseur Nexus IB10

Consulter le mode d'emploi de l'analyseur Nexus IB10

Pour l'installation, le démarrage et toutes les instructions d'emploi de l'analyseur, consulter le **mode d'emploi de Nexus IB10**. L'opérateur doit consulter le mode d'emploi avant l'utilisation afin de se familiariser avec le fonctionnement et les procédures de contrôle de qualité.

VÉRIFICATION DU SYSTÈME ET ÉTALONNAGE DU DISQUE

Chaque fois que l'analyseur Nexus IB10 est allumé, une auto-vérification est automatiquement lancée. Le code QR apposé sur chaque disque contient des informations sur l'étalonnage du disque qui sont automatiquement lues par l'analyseur lorsqu'il réalise un test.

TEST DES ÉCHANTILLONS DE PATIENTS SUR L'ANALYSEUR NEXUS IB10

1. Retirer un sachet de test, encore fermé, du réfrigérateur et le laisser à température ambiante (entre 19 et 25 °C [66 et 77 °F]) pendant au moins 15 minutes.
 2. Ouvrir le sachet et retirer le disque de test.
 3. Poser le disque sur une surface plane.
 4. Appuyer sur le bouton **New Analysis** (Nouvelle analyse) sur l'analyseur Nexus IB10.
 5. L'analyseur réalise alors une vérification générale du système.
 6. Saisir manuellement l'identifiant du patient (l'identifiant peut contenir jusqu'à 20 caractères) ou scanner l'identifiant du patient en utilisant le lecteur de codes-barres.
 7. Avant le test, mélanger le tube d'échantillon de sang total du patient, en le retournant délicatement plusieurs fois.
- 8. Test des échantillons de patients avec le test IB10 sphingotest® bio-ADM®**
- En utilisant une pipette de précision (à volume fixe ou réglé sur 500 µL), aspirer délicatement l'échantillon bien mélangé du patient dans la pointe de la pipette.
 - En positionnant la pointe conique de la pipette à un angle de 45°, percer le X situé sur le point rouge pour ouvrir le canal d'entrée de l'échantillon.
 - Injecter lentement l'échantillon du patient dans le canal d'entrée en exerçant une pression minimale mais continue sur le piston de la pipette.
 - Injecter l'échantillon jusqu'au premier arrêt de la pipette, à une vitesse qui permette au fluide de remplir complètement le canal et d'éliminer tout risque de contre-pression pouvant entraîner le rejet de l'échantillon ou l'introduction de bulles d'air.
 - Appuyer sur le bouton **OK** sur l'écran de l'analyseur Nexus IB10.
 - Lorsque le plateau s'ouvre, y insérer le disque de test contenant l'échantillon puis appuyer sur **Run** (Exécuter).
 - En moins de vingt (20) minutes, les résultats s'affichent sur l'écran de l'analyseur Nexus IB10.
 - Les résultats s'impriment automatiquement (si cette fonction a été sélectionnée lors du paramétrage), autrement appuyer sur **Print** (Imprimer).
 - Retirer le disque de test et le jeter dans le conteneur approprié.

Remarque : Si le test est annulé avant qu'un résultat de test ne s'affiche, ne pas réutiliser le disque de test et le mettre au rebut de façon appropriée.

INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS

La plage de concentrations d'adrénomédulline bioactive rapportée par le Nexus IB10 est de 45 pg/ml à 500 pg/ml. Les résultats inférieurs ou supérieurs à cette plage sont respectivement indiqués comme suit : « < 45 pg/ml » ou « > 500 pg/ml » respectivement.

Contrôle de qualité

CONTRÔLE INTERNE

Le test IB10 sphingotest® bio-ADM® est doté d'un contrôle de la procédure positif intégré. L'analyseur Nexus IB10 détecte automatiquement la présence de ce contrôle, confirmant ainsi que le test exécuté a fourni un résultat valide. Si le contrôle ne se forme pas ou s'il n'est pas reconnu par l'analyseur, le résultat du test est alors considéré comme « non valide » et le test doit être répété.

LIMITES

Le résultat du test doit être évalué et interprété conjointement avec les antécédents médicaux, symptômes et autres données cliniques du patient.

Comme c'est le cas pour tout dosage employant des anticorps de souris, il existe une possibilité d'interférence provoquée par des anticorps hétérophiles présents dans l'échantillon.^{12,13} Les échantillons provenant d'individus qui ont été régulièrement en présence d'animaux ou qui ont été traités avec des produits d'origine animale peuvent contenir ces anticorps.

D'autres substances et/ou facteurs ne faisant pas partie de la liste, comme par exemple des erreurs techniques ou procédurales, peuvent interférer avec le test et fausser les résultats.

Nexus Dx, Inc. fournit des produits dans le cadre de leur utilisation prévue. Consulter la littérature spécifique au produit pour une description de l'utilisation prévue relative au produit. La responsabilité liée au produit est soumise à modifications. Les garanties expresses et tacites de Nexus Dx, Inc. (y compris les garanties tacites de qualité marchande et d'adéquation) sont soumises à la condition d'acceptation ou de respect des instructions publiées par Nexus Dx, Inc. concernant l'utilisation des produits de Nexus Dx, Inc. Nexus Dx, Inc. ne pourra en aucune circonstance être tenue responsable de tout dommage direct ou indirect.

Pour obtenir une assistance technique, veuillez contacter votre distributeur local.

Caractéristiques de performance

PLAGE DE MESURE

Il a été démontré que le test IB10 sphingotest® bio-ADM® fournit des résultats mesurables pour des concentrations d'adrénomédulline bioactive allant de 45 pg/ml à 500 pg/ml.

SENSIBILITE ANALYTIQUE

La limite de détection (LD) du test IB10 sphingotest® bio-ADM® est de 45 pg/ml et a été déterminée conformément à la directive approuvée EP17-A2¹⁴ du Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). La limite de quantification (LQ) est la concentration la plus basse d'adrénomédulline bioactive pouvant être mesurée de manière reproductible avec un coefficient de variation total ne dépassant pas 20 %. Cette limite a été évaluée à 45 pg/ml.

SUBSTANCES INTERFERENTES ET REACTIVITE CROISEE

Les substances suivantes ont été testées pour évaluer les interférences avec les mesures d'adrénomédulline bioactive dans le test IB10 sphingotest® bio-ADM® conformément aux directives EP7-A2 et EP37 du CLSI (tableau 1).¹⁵⁻¹⁶ Aucune interférence significative n'a été observée à la concentration maximum pour les substances répertoriées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 1

Produits risquant de provoquer des interférences	Concentration maximale
Bilirubine (conjuguée)	8 mg/dl
Bilirubine (libre)	20 mg/dl
Biotine	1 200 ng/ml
Cholestérol	400 mg/dl
Citrate	109 mmol/l
Créatinine	15 mg/dl
Glucose	1 000 mg/dl
Hémoglobine	500 mg/dl
Héparine non fractionnée	330 U/dl
Héparine fractionnée	3 000 U/l
Anticorps humain anti-souris (HAMA)	711 ng/ml
Facteur rhumatoïde (FR)	1 500 IU/ml
Triglycérides	750 mg/dl
Urée	120 mg/dl

EFFET CROCHET

Aucun effet crochet à forte dose n'a été observé pour les concentrations d'adrénomédulline bioactive allant jusqu'à 100 000 pg/ml.

PRÉCISION

La précision des mesures de l'adrénomédulline bioactive avec le test IB10 sphingotest® bio-ADM® a été déterminée à l'aide d'échantillons dans lesquels deux concentrations différentes d'adrénomédulline bioactive ont été ajoutées à du plasma humain normal (tableau 2). La précision intra-série et la précision totale ont été mesurées sur deux séries de tests par jour, en 5 exemplaires par série et pour chaque concentration sur une période de 10 jours, pour un nombre total de 100 répétitions à chaque concentration. La précision intra-série et la précision totale ont été calculées conformément à la directive EP05-A3 approuvée du CLSI.¹⁷

Tableau 2.

Échantillon	Lot de test	Moyenne (pg/ml)	Précision intra-série		Précision totale	
			Écart-type (pg/ml)	CV (%)	Écart-type (pg/ml)	CV (%)
1	A	58,5	8,6	14,7 %	8,8	15,0 %
	B	149,4	10,9	7,3 %	11,9	8,0 %
2	A	53,5	8,9	16,7 %	9,0	16,8 %
	B	150,6	15,7	10,4 %	16,1	10,7 %

CORRÉLATION SANG TOTAL - PLASMA

Une étude comparative a été menée avec des échantillons appariés de sang total traité à l'EDTA et de plasma traité à l'EDTA. Une analyse de régression de Passing-Bablok comparant les concentrations pour le sang total par rapport aux concentrations correspondantes pour le plasma sur les échantillons de mêmes sujets (N = 43) donne une pente de 1,03 (IC à 95 % = 0,96 à 1,10), une ordonnée à l'origine de -7,0 pg/ml et un coefficient de corrélation $r = 0,99$.

COMPARAISON DES MÉTHODES

Une étude d'équivalence a été réalisée comparant le test IB10 sphingotest® bio-ADM® avec l'analyseur Nexus IB10 et le test immunoluminométrique (ILMA) sphingotest® bio-ADM®. Un total de 102 échantillons ont été testés dans une plage de concentration d'adrénomédulline bioactive allant de 42,4 pg/ml à 553,6 pg/ml. La régression de Passing-Bablok a donné les résultats suivants :

$$\text{IB10 sphingotest® bio-ADM®} = 0,96 \times (\text{sphingotest® bio-ADM® ILMA}) + 3,6 \text{ pg/ml}$$

Coefficient de corrélation, rho = 0,90

BIBLIOGRAPHIE

1. Geven C et al. Vascular effects of adrenomedullin and the anti-adrenomedullin antibody Adrecizumab in sepsis; Shock. 2018 Aug;50(2):132-140. doi: 10.1097
2. Mebazaa A et al. Circulating adrenomedullin estimates survival and reversibility of organ failure in sepsis: the prospective observational multinational Adrenomedullin and Outcome in Sepsis and Septic Shock-1 (AdrenOSS-1) study; Crit Care. 2018 Dec 21;22(1):354. doi: 10.1186/s13054-018-2243-2
3. Caironi P et al. Circulating biologically active adrenomedullin (bio-ADM) predicts hemodynamic support requirement and mortality during sepsis; Chest. 2017 Aug;152(2):312-320. doi: 10.1016/j.chest.2017.03.035
4. Marino R et al. Plasma adrenomedullin is associated with short-term mortality and vasopressor requirement in patients admitted with sepsis; Crit Care. 2014 Feb 17;18(1):R34. doi: 10.1186/cc13731
5. Gayat E et al. Determinants of long-term outcome in ICU survivors results from the FROG-ICU study; Crit Care. 2018 Jan 18;22(1):8. doi: 10.1186/s13054-017-1922-8
6. Kim H et al. Circulating biologically active adrenomedullin predicts organ failure and mortality in sepsis; Ann Lab Med. 2019 Sep;39(5):454-463. doi: 10.3343/alm.2019.39.5.454
7. Pandhi P et al. Clinical value of pre-discharge bio-adrenomedullin as a marker of residual congestion and high risk of heart failure hospital readmission; Eur J Heart Fail. 2020 Apr;22(4):683-691. doi: 10.1002/ejhf.1693
8. Ter Maaten JM et al. Bio-adrenomedullin as a marker of congestion in patients with new-onset and worsening heart failure; Eur J Heart Fail. 2019 Jun;21(6):732-743. doi: 10.1002/ejhf.1437

9. Voors AA et al. Adrenomedullin in heart failure pathophysiology and therapeutic application; Eur J Heart Fail. 2019 Feb;21(2):163-171. doi: 10.1002/ejhf.1366
10. Tolppanen H et al. Adrenomedullin - a marker of impaired hemodynamics, organ dysfunction, and poor prognosis in cardiogenic shock; Ann Intensive Care. 2017 Dec;7(1):6. doi: 10.1186/s13613-016-0229-2
11. Weber et al. Sandwich immunoassay for bioactive plasma adrenomedullin; J Applied Laboratory Medicine. 2017 Sep; 2(2):222-223. doi: 10.1373/jalm.2017.023655
12. Kricka LJ. Human anti-animal antibody interference in immunological assays. Clin Chem 1999;45: 942-6.
13. Levinson SS. The nature of heterophilic antibodies and their role in immunoassay Interference. J Clin Immunoassay 1992;15: 108-15.
14. Pierson-Perry J, Vaks JE, Durham AP, et al. Evaluation of detection capability for clinical laboratory measurement procedures; Approved Guideline – Second Edition. CLSI Document EP17-A2, Volume 32 Number 8, 2012.
15. McEnroe RJ, Burritt MF, Powers DM, et al. Interference testing in clinical chemistry; Approved Guideline – Second Edition. CLSI Document EP7-A2, Volume 25 Number 27, 2005.
16. McEnroe RJ, Dimeski G, Miller WG, et al. Supplemental Tables for Interference Testing in Clinical Chemistry. CLSI Document EP37, First Edition, 2018.
17. McEnroe RJ, Magari R, Durham PA, et al. Evaluation of precision of quantitative measurement procedures; Approved Guideline – Third Edition. CLSI Document EP05-A3, Volume 34 Number 13, 2014.

IB10 sphingotest® bio-ADM®

Per la determinazione quantitativa
dell'adrenomedullina bioattiva in plasma e sangue intero EDTA

Legenda dei simboli

	Marchio di conformità CE
	Produttore
	Numero di catalogo
	Data di scadenza/Utilizzare entro
	Numero di lotto
	Presidio medico per uso diagnostico <i>in vitro</i>
	Fare riferimento alle Istruzioni per l'uso
	Conservare tra 2 °C e 8 °C
	Rappresentante autorizzato per l'Europa
	Contiene materiale sufficiente per <n> test
	Non riutilizzare
	Numero di serie
	Inserire il disco con l'etichetta rivolta verso l'alto

IB10 sphingotest® bio-ADM®

Per uso diagnostico *in vitro*

USO PREVISTO

Il test IB10 sphingotest® bio-ADM® è un immunoassaggio rapido per diagnostica decentrata (POC) che consente la determinazione quantitativa *in vitro* del peptide umano amidato adrenomedullina (1-52), di seguito denominato adrenomedullina bioattiva (bio-ADM®), nel plasma e nel sangue intero EDTA di origine umana. Questo test è destinato all'uso in combinazione con l'analizzatore Nexus IB10 e fornisce risultati quantitativi in 20 minuti.

Il test IB10 sphingotest® bio-ADM® è destinato esclusivamente all'uso professionale e può essere utilizzato in laboratori centrali ospedalieri e in altre strutture sanitarie quali reparti di pronto soccorso, unità di terapia intensiva e altri centri nei quali si eseguono analisi di diagnostica decentrata.

RIEPILOGO E PRESENTAZIONE DEL TEST

Il test IB10 sphingotest® bio-ADM® esegue la misurazione quantitativa del livello di adrenomedullina bioattiva (bio-ADM®) che circola nel flusso ematico. La misurazione della bio-ADM® con l'analizzatore Nexus IB10 consente la valutazione della barriera endoteliale fino a 48 ore prima del manifestarsi dei sintomi. La valutazione regolare dei livelli di bio-ADM® consente il monitoraggio dei pazienti in condizioni critiche². Un aumento dei livelli ematici di bio-ADM® è predittivo sia del calo della pressione sanguigna, con conseguente shock, sia delle perdite nei vasi, causa della formazione di edemi³. Una riduzione dei livelli di bio-ADM® riflette un miglioramento della funzione endoteliale, strettamente associata alla condizione clinica del paziente. L'utilizzo del saggio IB10 sphingotest® bio-ADM® permette ai medici di monitorare i livelli di bio-ADM® per identificare i pazienti che rispondono e non rispondono al trattamento e migliorare così la gestione degli stessi, anche per quanto concerne le decisioni in merito alla dimissione. I medici devono utilizzare i risultati del test IB10 sphingotest® bio-ADM® unitamente ad altri risultati di laboratorio e manifestazioni cliniche del paziente e interpretare i valori effettivi di quest'ultimo nel contesto della sua situazione clinica.

ADRENOMEDULLINA BIOATTIVA

Nei reparti di terapia intensiva, una delle principali cause di insufficienza organica e, in ultima analisi, di mortalità è la perdita della funzione endoteliale associata a perdite nei vasi sanguigni. Anche se i sintomi della perdita della funzione endoteliale sono ben noti, finora non sono stati definiti metodi di analisi del sangue semplici per il monitoraggio del peggioramento e del miglioramento della funzione endoteliale. La bio-ADM® è stata identificata come l'ormone che controlla la barriera endoteliale, la parete interna che protegge i vasi sanguigni¹. In determinate condizioni, come in caso di shock settico⁵⁻⁶, insufficienza cardiaca acuta⁷⁻⁹ o shock cardiogeno¹⁰, la barriera endoteliale ha delle perdite e per la sua riparazione viene prodotta bio-ADM® aggiuntiva. La bio-ADM®, però, ha anche un'altra funzione. Essa è responsabile della vasodilatazione dei vasi sanguigni, che determina un pericoloso calo della pressione sanguigna, il quale, a sua volta, può essere causa di shock e, in ultima analisi, degenerare in insufficienza multiorgano.

PRINCIPIO

Il sistema di immunochimica Nexus IB10 combina la chimica con la microfluidica e il flusso centrifugo per preparare rapidamente un plasma non contenente cellule, ottenuto da sangue intero, che possa successivamente essere fatto passare attraverso un canale per la reidratazione, la solubilizzazione e la miscelazione con immunoconjugati liofilizzati. Mediante una combinazione di flusso attivo e azione capillare, il campione di test viene misurato quantitativamente in 20 minuti con un livello di segnale ottico proporzionale alla concentrazione di analiti.

Dopo l'aggiunta del campione del paziente, l'intero test viene eseguito all'interno dell'analizzatore Nexus IB10, che controlla la temperatura del disco, nonché la sequenza di reazione, il flusso centrifugo, la miscelazione, il tempo di incubazione, la misurazione del segnale finale, la quantificazione e la refertazione dei risultati. Il disco del test comprende un controllo interno positivo atto a garantire che il test stesso funzioni correttamente. Ogni lotto è calibrato per fornire un'accurata concentrazione di analiti. La calibrazione lotto-specifica e informazioni aggiuntive, come la data di scadenza del lotto, sono riportate su un'etichetta recante un codice QR applicata su ciascun disco.

REAGENTI

Il test IB10 sphingotest® bio-ADM® contiene tutti i reagenti necessari per valutare il livello di adrenomedullina bioattiva, compresi l'anticorpo monoclonale anti-adrenomedullina bioattiva coniugato a colorante, l'anticorpo monoclonale anti-adrenomedullina bioattiva coniugato a biotina e la streptavidina legata all'area di rilevamento sul disco.

MATERIALI FORNITI

Ogni scatola contiene quanto segue:

- 10 dischi del test IB10 sphingotest® bio-ADM®, ciascuno sigillato singolarmente in una busta di alluminio con sostanza igroscopica.
- Istruzioni per l'uso.

MATERIALI/APPARECCHIATURE OCCORRENTI, MA NON FORNITI

1. Analizzatore Nexus IB10 – Modello n. BCA-IB10.
2. Pistola di dosaggio riutilizzabile calibrata a volume fisso o variabile, a precisione e accuratezza elevate, in grado di erogare 500 µl di sangue intero o plasma.
3. Puntali per pipette monouso in grado di accettare ed erogare 500 µl di sangue intero o plasma.

PRECAUZIONI E AVVERTENZE

- Solo per uso diagnostico *in vitro*.
- Seguire scrupolosamente le istruzioni per l'uso.
- Prima di analizzare i campioni dei pazienti, assicurarsi che il software dell'analizzatore sia aggiornato alla versione più recente (consultare il manuale dell'analizzatore Nexus IB10 per istruzioni specifiche).
- Nel maneggiare i campioni, indossare guanti monouso.
- Maneggiare i campioni con cura. I campioni e i dischi del test usati devono essere trattati come materiali potenzialmente infetti e devono essere eliminati come materiali a rischio biologico in conformità alle disposizioni locali vigenti.
- Lavarsi bene le mani dopo la manipolazione.
- Il risultato ottenuto con il test IB10 sphingotest® bio-ADM® non fornisce una diagnosi definitiva e deve essere interpretato da un medico nell'ambito di un quadro clinico che preveda altri test di laboratorio, conformemente ai protocolli medici in vigore così come ai risultati clinici del paziente.
- Conservare il disco del test nella busta sigillata fino al momento dell'uso.
- Non utilizzare il disco del test se la busta è danneggiata o se il sigillo è compromesso.
- Non utilizzare il disco del test oltre la data di scadenza stampata sulla busta.
- Prima dell'uso, tenere la busta chiusa a temperatura ambiente (da 19 a 25 °C/da 66 a 77 °F) per almeno 15 minuti.
- Nel maneggiare il disco del test, porre la massima attenzione alla pulizia. Evitare ogni contaminazione da impronte digitali o sostanze estranee. Non contaminare l'ingresso del canale del campione.
- Non lasciar cadere o danneggiare il disco del test.
- Il disco del test deve essere inserito nel vassoio dell'analizzatore Nexus IB10 con l'etichetta rivolta verso l'alto immediatamente dopo l'iniezione del campione nel disco.
- Non capovolgere il disco.
- Questo è un test quantitativo; non tentare pertanto un'interpretazione visiva dei risultati.

CONSERVAZIONE E STABILITÀ

- Conservare il test IB10 sphingotest® bio-ADM® a temperature comprese tra 2 e 8 °C (35 e 46 °F) fino alla data di scadenza stampata sulla busta.
- Il test IB10 sphingotest® bio-ADM® nella busta sigillata è stabile a temperature comprese tra 18 e 30 °C (64 e 86 °F) per 14 giorni, purché non sia stata superata la data di scadenza stampata sulla busta.

RACCOLTA E PREPARAZIONE DEL CAMPIONE

- Il test IB10 sphingotest® bio-ADM® è destinato all'uso con campioni di plasma o sangue intero EDTA.
- Si raccomanda di analizzare i campioni appena possibile dopo il prelievo.
- I campioni di plasma devono essere conservati congelati a -20 °C (-4 °F) o a temperature inferiori se è necessaria una conservazione prolungata.
- Attendere che i campioni raggiungano la temperatura ambiente (da 19 a 25 °C/da 66 a 77 °F) prima dell'analisi.

PROCEDURA

Analizzatore Nexus IB10

Consultare il manuale d'uso dell'analizzatore Nexus IB10

Per l'installazione, l'avvio e l'utilizzo dell'analizzatore, consultare il **manuale d'uso dell'analizzatore Nexus IB10**. L'operatore deve consultare il manuale d'uso prima di utilizzare lo strumento per acquisire dimestichezza con il corretto funzionamento e le procedure di controllo della qualità.

CONTROLLO DI SISTEMA E CALIBRAZIONE DEL DISCO

Ogni volta che si accende l'analizzatore Nexus IB10, il sistema esegue automaticamente un'autodiagnosi. Il codice QR presente su ogni disco del test contiene informazioni per la calibrazione del disco stesso che l'analizzatore legge automaticamente quando esegue il test.

ANALISI DI CAMPIONI DI PAZIENTI SULL'ANALIZZATORE NEXUS IB10

1. Togliere dal frigorifero un sacchetto di test chiuso e tenerlo a temperatura ambiente (19–25 °C/66–77 °F) per almeno 15 minuti.
2. Aprire la busta ed estrarre il disco del test.
3. Collocare il disco del test su una superficie piana.
4. Sull'analizzatore Nexus IB10 premere **New Analysis** (Nuova analisi).
5. L'analizzatore esegue un controllo generale del sistema.
6. Immettere manualmente l'ID paziente (l'ID può contenere al massimo 20 caratteri) o immettere l'ID paziente leggendo il codice a barre con un apposito lettore.
7. Prima dell'analisi, miscelare la provetta con il campione di sangue intero del paziente capovolgendola delicatamente più volte.

8. Analisi dei campioni dei pazienti con il test IB10 sphingotest® bio-ADM®

- Con una pipetta di precisione (fissa o regolata a 500 µl) aspirare lentamente il campione del paziente ben miscelato nel puntale della pipetta.
- Con la punta affusolata della pipetta posta a un'angolazione di 45°, forare in corrispondenza della **X** sul punto rosso per esporre l'ingresso del canale del campione.
- Depositare lentamente il campione del controllo esterno nell'ingresso applicando una forza minima ma costante sul pistoncino della pipetta.
- Spingere il campione fino al primo arresto sulla pipetta, a una velocità che consenta al fluido di riempire completamente il canale ed eliminare una eventuale contropressione che potrebbe causare la fuoriuscita di campione o la formazione di bolle d'aria.
- Premere **OK** sul display dell'analizzatore Nexus IB10.
- Quando il vassoio si apre, inserirvi il disco di test con il campione e premere **Run** (Esegui).
- Dopo 20 minuti, l'analizzatore Nexus IB10 visualizzerà i risultati sullo schermo.
- I risultati vengono stampati automaticamente se tale opzione è stata selezionata durante l'impostazione, in caso contrario premere **Print** (Stampa).
- Rimuovere il disco del test e gettarlo nell'apposito contenitore.

Nota: se l'esecuzione del test viene annullata prima della visualizzazione del risultato, il disco del test non può essere riutilizzato e deve essere smaltito nel modo opportuno.

INTERPRETAZIONE DEI RISULTATI

Le concentrazioni di adrenomedullina bioattiva riportate dall'analizzatore Nexus IB10 sono comprese nell'intervallo da 45 pg/ml a 500 pg/ml.

Risultati inferiori o superiori a questo intervallo saranno indicati rispettivamente come " <45 pg/ml" o " >500 pg/ml".

Controllo della qualità

CONTROLLO INTERNO

Il test IB10 sphingotest® bio-ADM® comprende un controllo procedurale positivo integrato. L'analizzatore Nexus IB10 determina automaticamente la presenza di questo controllo confermando in tal modo che l'analisi ha prodotto un risultato valido. Se il controllo non si forma o non è riconosciuto dall'analizzatore, il risultato del test viene considerato "non valido" e il test deve essere ripetuto.

LIMITAZIONI

Il risultato del test deve essere valutato e interpretato nell'ambito di un quadro clinico più ampio che consideri l'anamnesi del paziente, gli specifici sintomi e altre informazioni cliniche.

Come con qualsiasi saggio che faccia uso di anticorpi murini, esiste la possibilità di interferenza da parte di anticorpi eterofili nel campione.^{12,13} I campioni di individui che sono stati regolarmente a contatto con animali o che sono stati trattati con prodotti di origine animale possono contenere questi anticorpi.

Altre sostanze e/o fattori non compresi nell'elenco, ossia errori tecnici o procedurali, possono interferire con il test e produrre risultati inaccurati.

Nexus Dx, Inc. offre prodotti idonei per l'uso previsto. Consultare la letteratura specifica, relativa al prodotto, contenente le dichiarazioni sulla destinazione d'uso di ciascun prodotto. Le dichiarazioni sul prodotto sono soggette a modifiche. Le garanzie espresse e tacite di Nexus Dx, Inc. (comprese le garanzie tacite di commerciabilità e idoneità) sono soggette al rispetto, o all'osservanza, delle istruzioni pubblicate da Nexus Dx, Inc. in relazione all'uso dei suoi prodotti. In nessun caso Nexus Dx, Inc. si riterrà responsabile per danni indiretti o consequenziali.

Per assistenza tecnica si prega di contattare il proprio distributore di zona.

Caratteristiche prestazionali

INTERVALLO DI MISURAZIONE

È stato dimostrato che il test IB10 sphingotest® bio-ADM® è in grado di fornire risultati misurabili con livelli di adrenomedullina bioattiva compresi fra 45 pg/ml e 500 pg/ml.

SENSIBILITÀ ANALITICA

Il limite di rilevabilità (LoD) per il test IB10 sphingotest® bio-ADM® è di 45 pg/ml, determinato secondo la linea guida approvata EP17-A2 del Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI).¹⁴ Il limite di quantificazione (LoQ) è la concentrazione più bassa di adrenomedullina bioattiva misurabile in modo riproducibile con un coefficiente di variazione totale massimo del 20%. Tale limite è risultato pari a 45 pg/ml.

CROSS-REATTIVITÀ E SOSTANZE INTERFERENTI

Sono state analizzate le seguenti sostanze per verificare la potenziale interferenza con la misurazione dell'adrenomedullina bioattiva nel test IB10 sphingotest® bio-ADM® in base alle linee guida approvate EP7-A2 ed EP37 del CLSI (Tabella 1).¹⁵⁻¹⁶ Non sono state osservate interferenze significative alla concentrazione massima delle sostanze riportate nella tabella sottostante.

Tabella 1

Potenziali interferenti	Concentrazione massima
Bilirubina (coniugata)	8 mg/dl
Bilirubina (libera)	20 mg/dl
Biotina	1200 ng/ml
Colesterolo	400 mg/dl
Citrato	109 mmol/l
Creatinina	15 mg/dl
Glucosio	1000 mg/dl
Emoglobina	500 mg/dl
Eparina non frazionata	330 U/dl
Eparina frazionata	3000 U/l
Anticorpo anti-topo umano (HAMA)	711 ng/ml
Fattore reumatoide (FR)	1500 IU/ml
Trigliceridi	750 mg/dl
Urea	120 mg/dl

EFFETTO GANCIO

Non è stato osservato alcun effetto gancio a dose elevata per concentrazioni di adrenomedullina bioattiva fino a 100.000 pg/ml.

PRECISIONE

La precisione della misurazione dell'adrenomedullina bioattiva con il test IB10 sphingotest® bio-ADM® è stata determinata utilizzando campioni di normale plasma umano addizionato con adrenomedullina bioattiva a due concentrazioni (Tabella 2). Le misurazioni di precisione intra-analisi e totale sono state effettuate in due cicli di test al giorno, in repliche di 5 per ciclo a ogni livello di concentrazione per un periodo di 10 giorni e per un numero totale di ripetizioni pari a 100 a ciascun livello di concentrazione. I coefficienti di precisione intra-analisi e totale sono stati calcolati secondo la linea guida approvata EP05-A3 del CLSI.¹⁷

Tabella 2.

Campione	Lotto di test	Valore medio (pg/ml)	Precisione intra-analisi		Precisione totale	
			Dev. std. (pg/ml)	CV (%)	Dev. std. (pg/ml)	CV (%)
1	A	58,5	8,6	14,7%	8,8	15,0%
	B	149,4	10,9	7,3%	11,9	8,0%
2	A	53,5	8,9	16,7%	9,0	16,8%
	B	150,6	15,7	10,4%	16,1	10,7%

CONFRONTO TRA SANGUE INTERO e PLASMA

È stato condotto uno studio di confronto con campioni corrispondenti di sangue intero EDTA e plasma EDTA. Durante l'esecuzione di un'analisi della regressione Passing-Bablok volta a confrontare le concentrazioni di sangue intero rispetto alle corrispondenti concentrazioni di plasma dei campioni dello stesso paziente (N=43), sono stati determinati una pendenza di 1,03 (95% C.I. = [0,96-1,10]), un'intercetta di -7,0 pg/ml e un coefficiente di correlazione di $r = 0,99$.

CONFRONTO TRA METODI

È stato condotto uno studio di equivalenza tra il test IB10 sphingotest® bio-ADM® eseguito con analizzatore Nexus IB10 e il saggio immunoluminometrico (ILMA) sphingotest® bio-ADM®. Sono stati analizzati 102 campioni totali entro un intervallo di concentrazione dell'adrenomedullina bioattiva da 42,4 pg/ml a 553,6 pg/ml. L'analisi di regressione Passing-Bablok ha registrato i seguenti risultati:

$$\text{IB10 sphingotest® bio-ADM®} = 0,96 \times (\text{ILMA sphingotest® bio-ADM®}) + 3,6 \text{ pg/ml}$$

Coefficiente di correlazione, rho = 0,90

BIBLIOGRAFIA

1. Geven C et al. Vascular effects of adrenomedullin and the anti-adrenomedullin antibody Adrecizumab in sepsis; Shock. 2018 Aug;50(2):132-140. doi: 10.1097
2. Mebazaa A et al. Circulating adrenomedullin estimates survival and reversibility of organ failure in sepsis: the prospective observational multinational Adrenomedullin and Outcome in Sepsis and Septic Shock-1 (AdrenOSS-1) study; Crit Care. 2018 Dec 21;22(1):354. doi: 10.1186/s13054-018-2243-2
3. Caironi P et al. Circulating biologically active adrenomedullin (bio-ADM) predicts hemodynamic support requirement and mortality during sepsis; Chest. 2017 Aug;152(2):312-320. doi: 10.1016/j.chest.2017.03.035
4. Marino R et al. Plasma adrenomedullin is associated with short-term mortality and vasopressor requirement in patients admitted with sepsis; Crit Care. 2014 Feb 17;18(1):R34. doi: 10.1186/cc13731
5. Gayat E et al. Determinants of long-term outcome in ICU survivors results from the FROG-ICU study; Crit Care. 2018 Jan 18;22(1):8. doi: 10.1186/s13054-017-1922-8
6. Kim H et al. Circulating biologically active adrenomedullin predicts organ failure and mortality in sepsis; Ann Lab Med. 2019 Sep;39(5):454-463. doi: 10.3343/alm.2019.39.5.454
7. Pandhi P et al. Clinical value of pre-discharge bio-adrenomedullin as a marker of residual congestion and high risk of heart failure hospital readmission; Eur J Heart Fail. 2020 Apr;22(4):683-691. doi: 10.1002/ejhf.1693
8. Ter Maaten JM et al. Bio-adrenomedullin as a marker of congestion in patients with new-onset and worsening heart failure; Eur J Heart Fail. 2019 Jun;21(6):732-743. doi: 10.1002/ejhf.1437

9. Voors AA et al. Adrenomedullin in heart failure pathophysiology and therapeutic application; Eur J Heart Fail. 2019 Feb;21(2):163-171. doi: 10.1002/ejhf.1366
10. Tolppanen H et al. Adrenomedullin - a marker of impaired hemodynamics, organ dysfunction, and poor prognosis in cardiogenic shock; Ann Intensive Care. 2017 Dec;7(1):6. doi: 10.1186/s13613-016-0229-2
11. Weber et al. Sandwich immunoassay for bioactive plasma adrenomedullin; J Applied Laboratory Medicine. 2017 Sep; 2(2):222-223. doi: 10.1373/jalm.2017.023655
12. Kricka LJ. Human anti-animal antibody interference in immunological assays. Clin Chem 1999;45: 942-6.
13. Levinson SS. The nature of heterophilic antibodies and their role in immunoassay Interference. J Clin Immunoassay 1992;15: 108-15.
14. Pierson-Perry J, Vaks JE, Durham AP, et al. Evaluation of detection capability for clinical laboratory measurement procedures; Approved Guideline – Second Edition. CLSI Document EP17-A2, Volume 32 Number 8, 2012.
15. McEnroe RJ, Burritt MF, Powers DM, et al. Interference testing in clinical chemistry; Approved Guideline – Second Edition. CLSI Document EP7-A2, Volume 25 Number 27, 2005.
16. McEnroe RJ, Dimeski G, Miller WG, et al. Supplemental Tables for Interference Testing in Clinical Chemistry. CLSI Document EP37, First Edition, 2018.
17. McEnroe RJ, Magari R, Durham PA, et al. Evaluation of precision of quantitative measurement procedures; Approved Guideline – Third Edition. CLSI Document EP05-A3, Volume 34 Number 13, 2014.