

English

IB10 sphingotest® NT-proBNP

For the Quantitative Determination of NT-proBNP in
EDTA and Lithium Heparin Human 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> tests
	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



022-00064 REV B

IB10 sphingotest® NT-proBNP

For *In Vitro* Diagnostic Use

INTENDED USE

The IB10 sphingotest® NT-proBNP is a rapid test for the *in vitro* quantitative determination of N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) in human whole blood or plasma using EDTA or lithium heparin as the anticoagulant. The NT-proBNP Test is intended for use in conjunction with the Nexus IB10 Analyzer and provides quantitative results in 20 minutes.

This Test 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.

NT-proBNP determinations aid in the diagnosis and management of Congestive Heart Failure (CHF).

SUMMARY AND EXPLANATION OF THE TEST

Congestive Heart Failure (CHF) is a debilitating disease currently afflicting more than 6 million people in the United States with approximately 280,000 associated deaths each year.¹ In the United States, it is the most rapidly growing cardiovascular disease and it has been estimated that approximately 20 million more Americans may have asymptomatic cardiac impairment.²

The class of cardiac neurohormones was first described by de Bold *et al.*^{3,4} This family of structurally similar but genetically distinct molecules includes BNP, atrial natriuretic peptide (ANP) and C-type natriuretic peptide (CNP). These three natriuretic peptides (NPs) are synthesized as high molecular weight precursors. NT-proBNP is a cleavage product of pro-brain natriuretic peptide (proBNP). The precursor molecule proBNP is a peptide consisting of 108 amino acids.^{5,6} During intracellular peptide maturation, cleavage of this precursor molecule by an endopeptidase results in formation of the biologically active BNP peptide and the biologically inactive 76 amino acid N-terminal fragment, NT-proBNP.⁷

The NPs possess potent diuretic, natriuretic and vasodilatory properties and have been reported as valuable diagnostic and prognostic markers in cardiovascular disease, particularly for patients in New York Heart Association (NYHA) classes I-IV CHF.^{8,9} In particular, measurement of plasma concentrations of NT-proBNP has utility as a valuable tool for aiding in the diagnosis and the assessment of severity of patients with CHF.^{10,11}

PRINCIPLE

The Nexus Dx 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 in 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 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 ensure that lot-to-lot variability is minimized. Lot specific calibration along with additional information such as the lot expiration date is contained on a QR code label affixed to each disc. It is recommended that external controls be tested at appropriate time intervals to confirm that the system and test lot are performing within acceptable limits.

REAGENTS

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

MATERIALS PROVIDED

Each box contains the following:

- IB10 sphingotest® NT-proBNP 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. Commercially available NT-proBNP Controls for external Quality Control (QC). **Contact the Distributor in your area** for recommended external QC materials or related technical assistance.
3. Calibrated reusable fixed or variable volume pipette gun with high precision and accuracy capable of delivering 500 µL of whole blood or plasma.
4. 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 controls or 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 if potentially infectious and should be discarded as biohazardous materials according to local regulations.
- Thoroughly wash hands following handling.
- The result obtained from the IB10 sphingotest® NT-proBNP does not provide a definitive diagnosis and should be interpreted by the physician in conjunction with other appropriate test results and patient clinical findings.
- Keep the Test in the sealed pouch until ready for use.
- Do not use the Test if the pouch is damaged or the seal is broken.
- Do not use the Test 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. Avoid any contamination from fingerprints or foreign substances. Do not contaminate the sample channel inlet.
- Do not drop or damage the 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 result should be made.

STORAGE AND STABILITY

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

SAMPLE COLLECTION AND PREPARATION

- The IB10 sphingotest® NT-proBNP is to be run using EDTA or lithium heparin whole blood or plasma samples.
- As cardiac proteins are relatively unstable, it is recommended that sample be tested as soon as possible; however, whole blood must be tested within 24 hours of collection.
- Whole blood samples can be transported and stored up to 24 hours at ambient temperature.
- 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.
- For serial testing of the same patient, the same sample type (EDTA or lithium heparin whole blood or plasma) should be used.

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 Analyzer 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.

RUNNING QC WITH EXTERNAL CONTROLS

The manufacturer recommends the use of commercially available NT-proBNP Controls (please refer to section **Materials/Equipment Required But Not Provided**). Ensure that the NT-proBNP controls are handled and prepared according to the corresponding Instructions for Use (IFU).

1. Remove an unopened pouch from refrigeration and place it at room temperature (19 to 25 °C/66 to 77 °F) for at least 15 minutes prior to testing.
 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 external control ID manually (up to 20 characters can be used for the ID) or enter the external control ID by using the barcode scanner.
 7. Mix the external quality control vial by gently inverting the vial several times before sampling.
- 8. Testing External Control Sample on the IB10 sphingotest® NT-proBNP.**
- Using a precision pipette (fixed or adjusted to 500 µL) slowly draw well-mixed external quality control 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 external control 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 **QC** on the Nexus IB10 Analyzer display.
 - When the tray opens, insert the filled Test disc into the tray and press **Run**.
 - The tray will close and perform a disc validity check.
 - A screen appears for selecting quality control materials (please refer to the **Quality Control Settings** section of the **Nexus IB10 Analyzer User Manual** for how to update quality control material [external controls]).
 - Select the quality control material to be tested.
 - Press **OK** on the Nexus IB10 Analyzer display.
 - In 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**.
 - When the test is complete, analyze and compare the result with the Expected Value reported in the external control IFU for the external control level as measured using the IB10 sphingotest® NT-proBNP.
 - Remove the Test disc and discard in appropriate receptacle.
 - If the external control result is outside the expected range, refer to the Quality Control section below.

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.

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 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 Sample on the IB10 sphingotest® NT-proBNP.**
- Using a precision pipette (fixed or adjusted to 500 µL), slowly draw the 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**.
 - In 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 NT-proBNP concentration reported by the Nexus IB10 Analyzer is 30 pg/mL to 5,000 pg/mL. Results below or above this range will be shown as “< 30 pg/mL” or “> 5,000 pg/mL,” respectively.

- **Recommended Decision Threshold Values:**
 - Patients under 75 years of age: 125 pg/mL
 - Patients 75 years of age and older: 450 pg/mL
- NT-proBNP results less than or equal to the decision threshold values are considered normal values, representative of patients without CHF.
- Results greater than the recommended decision threshold values are considered abnormal and are suggestive of patients with CHF.
- NT-proBNP results greater than 5,000 pg/mL are considered very high values for NT-proBNP and exceed the upper limits of the IB10 sphingotest® NT-proBNP.

Quality Control

EXTERNAL CONTROLS

Good laboratory practice includes the use of external controls to ensure proper test performance. It is recommended that prior to using a new lot or shipment of IB10 sphingotest® NT-proBNP, the performance of the lot should be confirmed by testing with external controls (see section **Materials/Equipment Required But Not Provided**) to ensure the test will deliver the correct result. The frequency of quality control testing should be determined according to individual laboratory standard quality control procedures. Upon confirmation of the expected results, the test discs are ready for use with patient samples. Controls should also be used any time the validity of test results is questionable. If external controls do not perform as expected, do not use the IB10 sphingotest® NT-proBNP and contact the Distributor in your area for Technical Assistance.

INTERNAL CONTROL

The IB10 sphingotest® NT-proBNP 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 results of the IB10 sphingotest® NT-proBNP should be used in conjunction with other available laboratory and clinical information. Evaluations of lithium heparin plasma samples showed a mean 13% increase in observed values compared to EDTA plasma samples. A comparison of 48 paired EDTA and lithium heparin plasma samples yielded a Passing-Bablok regression line with the following equation:

$$\text{Lithium heparin plasma} = 1.16 \text{ (EDTA plasma)} - 2.38 \text{ pg/mL}$$

Correlation coefficient, $r = 0.96$

It is not recommended that lithium heparin and EDTA anticoagulated samples from the same patient be used interchangeably with this Test. Reference ranges should be established for the evaluation of lithium heparin samples and for EDTA samples.

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

Nexus Dx, Inc. offer 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 the Distributor in your area.

The IB10 sphingotest® NT-proBNP is manufactured under license from Roche Diagnostics GmbH.

Performance Characteristics

MEASURING RANGE

The IB10 sphingotest® NT-proBNP has been demonstrated to provide measurable results at NT-proBNP levels from 30 pg/mL to 5,000 pg/mL.

ANALYTICAL SENSITIVITY

The LoD (Limit of Detection) of the IB10 sphingotest® NT-proBNP is 30 pg/mL, determined according to the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI, formerly NCCLS) guideline EP17-A2.¹² The proportion of false positives (α) and false negatives (β) are less than 5% (Limit of Blank = 18 pg/mL). LoQ (Limit of Quantitation) is the lowest NT-proBNP concentration that can be reproducibly measured with a total coefficient of variation of at most 15%. It was determined to be 50 pg/mL.

CROSS-REACTIVITY AND INTERFERING SUBSTANCES

Drugs

The following drugs were tested for potential interference in the IB10 sphingotest® NT-proBNP (Table 1). The list of drugs encompasses common prescription and over-the-counter medications, as well as those often prescribed in a cardiac patient population. The drugs were tested at concentrations as recommended in the CLSI Approved Guideline EP7-A2 'Interference Testing in Clinical Chemistry,'¹³ or at least three times the highest concentration reported following a therapeutic dose. No significant interference with the IB10 sphingotest® NT-proBNP was observed for the drugs listed in the table below.

Table 1.

Drug	Drug	Drug
Acetaminophen	Caffeine	Methyl-DOPA
Acetylsalicylic acid (aspirin)	Captopril	Nifedipine
Allopurinol	Digoxin	Phenytoin
Ampicillin	Dopamine	Theophylline
Ascorbic acid (vitamin C)	Erythromycin	Verapamil
Atenolol	Furosemide	

PROTEINS, PEPTIDES AND ENDOGENOUS SUBSTANCES

The following proteins, peptides and endogenous substances were tested for potential cross-reactivity and interference in the IB10 sphingotest® NT-proBNP at the maximum concentration of substance indicated (Table 2). No substance demonstrated significant cross-reactivity or interference using the method provided in CLSI EP7-A2.

Table 2.

Substance	Maximum Concentration
Proteins and Peptides	
BNP-32	3.5 µg/mL
Atrial Natriuretic Polypeptide (ANP) (1-28)	3.1 µg/mL
NT-ProANP (1-30)	3.5 µg/mL
NT-Pro-ANP (31-67)	1.0 µg/mL
NT-Pro-ANP (79-98)	1.0 µg/mL
C-type Natriuretic Peptide-53 (CNP-53)	2.2 µg/mL
Endothelin I	20 pg/mL
Endogenous substances	
Albumin	5 g/dL
Hemoglobin	1.4 g/dL
Rheumatoid Factor (RF)	1500 IU/mL
Creatinine	2 mg/dL
Bilirubin	60 mg/dL
Triglycerides	5 g/dL
Urea	18 mg/dL
Cholesterol	250 mg/dL
Biotin	400 ng/mL

HOOK EFFECT

No high dose Hook Effect was observed for NT-proBNP concentrations up to 300,000 pg/mL.

PRECISION

The precision of IB10 sphingotest® NT-proBNP was determined using samples where recombinant NT-proBNP was added to normal human plasma at three concentrations (Table 3). 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 20 day period for a total number of repetitions of 200 at each concentration level. The within-run and total coefficients of variation (CVs) were computed according to CLSI guideline EP05-A3.¹⁴

Table 3.

Sample	Mean level (pg/mL)	Within-Run Precision		Total Precision	
		Std. dev. (pg/mL)	CV (%)	Std. dev. (pg/mL)	CV (%)
1	130.07	16.65	12.8	17.95	13.8
2	434.19	51.23	11.8	53.84	12.4
3	1615.8	184.20	11.4	187.43	11.6

WHOLE BLOOD Vs. PLASMA COMPARISON

A comparison study was performed using whole blood and plasma samples. When performing a Passing-Bablok regression analysis comparing the whole blood concentrations versus the corresponding plasma concentrations from the same subject samples, a slope of 1.01 (95% C.I. = [0.97-1.06]), an intercept of 2.72 pg/mL, and a correlation coefficient of $r = 0.99$ were obtained.

Expected Values

RECOMMENDED DECISION THRESHOLD VALUES

From calibration based on the reference Roche Elecsys® proBNP II assay, the recommended Decision Threshold Values for IB10 sphingotest® NT-proBNP are as follows:

- Patients under 75 years of age: 125 pg/mL
- Patients 75 years of age and older: 450 pg/mL

Each laboratory should establish a reference range that represents the patient population that is to be evaluated.

METHOD COMPARISON

An equivalence study was performed between the IB10 sphingotest® NT-proBNP using the Nexus IB10 Analyzer and the Roche Elecsys® proBNP II assay. A total of 321 samples were tested within the range of 30–5000 pg/mL. The Passing-Bablok regression was:

$$\text{IB10 sphingotest® NT-proBNP} = 0.97 \text{ (Roche Elecsys® proBNP II assay)} - 11.81 \text{ pg/mL}$$

Correlation coefficient, $r = 0.96$

REFERENCES

1. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, on behalf of the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics—2012 update: a report from the American Heart Association. Circulation 2012;125: e2-e220.
2. Consensus Recommendations for the Management of Chronic Heart Failure. Am J Cardiol 1999; 83(2A):1A-38A.
3. de Bold AJ. Heart atria granularity effects of changes in water-electrolyte balance. Proc Soc Exp Biol Med 1979;161:508-11.
4. de Bold AJ, Borenstein HB, Veress AT, et al. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extracts in rats. Life Sci 1981;28:89-94.
5. Hall, C. Essential biochemistry and physiology of (NT-pro) BNP. Eur J Heart Fail 2004;6:257-60.
6. Gotze JP, Kastrup J. Plasma pro-brain natriuretic peptides are strong biochemical markers in clinical cardiology. Scan J Clin Lab Invest 2001;61, Suppl 234:47-51.
7. The Criteria Committee of the New York Heart Association. Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels. 9th ed. Boston, Mass: Little, Brown and Co; 1994:253-256.
8. Costello-Boerrigter LC, Burnett JC. The prognostic value of N-terminal proB-type natriuretic peptide. Nat Clin Pract Cardiovasc Med 2005;2:194-201.

9. Cowie MR, Jourdain P, Maisel A, et al. Clinical applications of B-type natriuretic peptide (BNP) testing. *Eur Heart J* 2003;24:1710-18.
10. Mair J, Hammerer-Lercher A, Puschendorf B. The Impact of cardiac natriuretic peptide determination on the diagnosis and management of heart failure. *Clin Chem Lab Med* 2001;39:571-88.
11. McDonagh TA, Holmer S, Raymond I, et al. NT-proBNP and the diagnosis of heart failure: a pooled analysis of three European epidemiological studies. *Eur J Heart Fail* 2004;6:269-73.
12. 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.
13. 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.
14. 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® NT-proBNP

Für die quantitative Bestimmung von NT-proBNP in
EDTA und Lithiumheparin von humanem Vollblut und Plasma

Erklärung der Symbole

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

IB10 sphingotest® NT-proBNP

Zum Gebrauch als *In-vitro*-Diagnostikum

VERWENDUNGSZWECK

Der IB10 sphingotest® NT-proBNP ist ein Schnelltest für die quantitative *In-vitro*-Bestimmung von N-terminalem pro-brain natriuretischem Peptid (NT-proBNP) in humanem Vollblut oder Plasma mithilfe von EDTA oder Lithiumheparin als Antikoagulans. Der NT-proBNP-Test ist für den Gebrauch zusammen mit dem Nexus IB10 Analysegerät vorgesehen und liefert innerhalb von 20 Minuten quantitative Ergebnisse.

Der Test ist ausschließlich für den professionellen Gebrauch vorgesehen und kann im Zentrallabor von Krankenhäusern und alternativen Einrichtungen, wie Notdienst, Intensivstationen und anderen Einrichtungen verwendet werden, bei denen patientennahe Tests durchgeführt werden.

NT-proBNP-Bestimmungen helfen bei der Diagnose und dem Umgang mit Herzinsuffizienz (CHF).

ZUSAMMENFASSUNG UND ERKLÄRUNG DES TESTS

Herzinsuffizienz (CHF) ist eine schwächende Krankheit, an der mehr als sechs Millionen Menschen in den USA leiden und der etwa 280.000 Todesfälle pro Jahr zugeschrieben werden.¹ In den USA ist es die am stärksten zunehmende Herz-Kreislauf-Erkrankung, und es wird geschätzt, dass etwa 20 Millionen weitere Amerikaner an einer asymptomatischen Herzerkrankung leiden.²

Die Klasse der kardialen Neurohormone wurde zuerst von de Bold *et al* beschrieben.^{3,4} Diese Familie von strukturell ähnlichen, jedoch genetisch unterschiedlichen Molekülen umfasst BNP, atriales natriuretisches Peptid (ANP) und C-Typ-natriuretisches Peptid (CNP). Diese drei natriuretischen Peptide (NPs) sind synthetisiert als hochmolekulare Präkursoren. NT-proBNP ist ein Spaltungsprodukt des pro-brain natriuretischen Peptids (proBNP). Das Vorläufer-Molekül proBNP ist ein Peptid, das aus 108 Aminosäuren besteht.^{5,6} Während der intrazellulären Peptidreifung führt die Spaltung dieses Vorläufer-Moleküls durch eine Endoproteinase zur Bildung des biologisch aktiven BNP-Peptids und des biologisch inaktiven 76-Aminosäuren-N-terminalen Fragments NT-proBNP.⁷

Die NPs besitzen potente diuretische, natriuretische und vasodilatorische Eigenschaften und werden als wertvolle Diagnose- und Prognosemarker bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen angesehen, insbesondere bei Patienten mit New York Heart Association (NYHA) Klasse I-IV CHF.^{8,9} Insbesondere Messungen der Plasmakonzentration von NT-proBNP können ein wichtiges Hilfsmittel bei der Diagnose und Beurteilung der Schwere der CHF bei Patienten sein.^{10,11}

PRINZIP

Das immunhistochemische System von Nexus Dx kombiniert Chemie mit Mikrofluidik und Zentrifugalfluss, um schnell ein zellfreies Plasma aus Vollblut vorzubereiten, das dann durch einen Kanal zum Rehydrieren, Löslichmachen und Mischen mit gefriergetrockneten Immunkonjugaten geleitet werden kann. Mit einer Kombination aus aktivem Fluss und Kapillarfunktion wird die Testprobe innerhalb von 20 Minuten mit einem optischen Signalwert proportional zur Analytikonzentration gemessen.

Nach der Zugabe der Patientenprobe wird der Test im Nexus IB10 Analysegerät durchgeführt, das die Temperatur der Disk ebenso kontrolliert wie Sequenz, Zentrifugalfluss, Mischung, Inkubationszeit, abschließende Signalmessung, Quantifizierung und Meldung der Ergebnisse. Die Testdisk umfasst auch eine positive interne Kontrolle, um sicherzustellen, dass der Test korrekt durchgeführt wurde. Jede Charge ist kalibriert, um sicherzustellen, dass die Variabilität zwischen den Chargen minimiert wird. Chargenspezifische Kalibrierung zusammen mit zusätzlichen Informationen wie Ablaufdatum der Charge sind auf einem QR-Codeetikett enthalten, das auf jeder Disk klebt. Externe Kontrollen sollten in angemessenen zeitlichen Abständen getestet werden, um zu bestätigen, dass das System und die Testcharge in annehmbaren Grenzen funktionieren.

REAGENZIEN

Der IB10 sphingotest® NT-proBNP enthält alle Reagenzien zur Beurteilung des NT-proBNP-Pegels, einschließlich Biotin-konjugiertem polyklonalem Anti-NT-proBNP-Antikörper, Farbstoff-konjugiertem monoklonalem Anti-NT-proBNP-Antikörper und Streptavidin, das am Erkennungsbereich in der Disk immobilisiert ist.

PACKUNGSHALT

Jede Box hat folgenden Inhalt:

- IB10 sphingotest® NT-proBNP-Disks, jede einzeln versiegelt in einer Folientasche mit Trockenmittel.
- Gebrauchsanweisung (IFU).

ERFORDERLICHE, JEDOCH NICHT BEREITGESTELLTE MATERIALIEN/GERÄTE

1. Nexus IB10 Analysegerät – Modell Nr. BCA-IB10.
2. Handelsübliche NT-proBNP-Kontrollen zur externen Qualitätskontrolle (QC). **Wenden Sie sich an den Händler in Ihrem Bereich,** um empfohlene externe QC-Materialien oder damit verbundene technische Hilfe zu erhalten.
3. Kalibrierte, wiederverwendbare feste oder variable Volumenpipetten, die äußerst präzise und genau 500 µl Vollblut oder Plasma abgeben können.
4. 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.
- Stellen Sie vor dem Testen von Kontrollen oder Patientenproben sicher, dass die Software des Analysegeräts auf die neueste Version aktualisiert ist. (Genaue Anweisungen erhalten Sie im Handbuch des Nexus IB10.)
- Einweghandschuhe beim Umgang mit Proben tragen.
- Proben vorsichtig behandeln. Proben und verwendete Testdisks sollten als potenziell infektiös behandelt und als biologisches Risikomaterial gemäß örtlichen Richtlinien entsorgt werden.
- Waschen Sie nach der Handhabung Ihre Hände gründlich.
- Die Ergebnisse, die durch den IB10 sphingotest® NT-proBNP erhalten werden, stellen keine endgültige Diagnose dar und sollten durch einen Arzt zusammen mit anderen angemessenen Testergebnissen und der Anamnese des Patienten interpretiert werden.
- Test im versiegelten Beutel lassen, bis er einsatzbereit ist.
- Den Test nicht verwenden, wenn der Beutel beschädigt oder die Versiegelung gebrochen ist.
- Den Test nicht nach Ablauf des Haltbarkeitsdatums verwenden, das auf den Beutel gedruckt ist.
- Vor Gebrauch den ungeöffneten Beutel mindestens 15 Minuten lang bei Raumtemperatur (19 bis 25 °C/66 bis 77 °F) liegen lassen.
- Achten Sie beim Umgang mit dem Test immer auf Sauberkeit. Vermeiden Sie Kontamination durch Fingerabdrücke oder Fremdkörper. Den Probenkanaleingang nicht kontaminieren.
- Disk 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; entsprechend sollte keine visuelle Interpretation des Ergebnisses durchgeführt werden.

LAGERUNG UND STABILITÄT

- Die IB10 sphingotest® NT-proBNP-Disk bei 2 bis 8 °C (35 bis 46 °F) lagern, bis das Haltbarkeitsdatum, das auf den Beutel gedruckt ist, erreicht ist.
- Der IB10 sphingotest® NT-proBNP ist in seinem versiegelten Beutel bei 18 bis 30 °C (64 bis 86 °F) für 30 Tage stabil, sofern das Haltbarkeitsdatum, das auf den Beutel gedruckt ist, nicht überschritten wird.

PROBENENTNAHME UND VORBEREITUNG

- Der IB10 sphingotest® NT-proBNP wird mit EDTA oder Lithiumheparin-Vollblut- oder Plasmaproben durchgeführt.
- Da kardiale Proteine relativ unstabil sind, wird es empfohlen, dass die Probe so bald wie möglich getestet wird; Vollblut muss jedoch innerhalb von 24 Stunden nach Entnahme getestet werden.
- Vollblutproben können bei Umgebungstemperatur transportiert und bis zu 24 Stunden gelagert werden.
- Plasmaproben sollten bei -20 °C (-4 °F) oder niedriger eingefroren werden, wenn eine längere Lagerung notwendig ist.
- Lassen Sie Proben vor dem Testen auf Raumtemperatur (19 bis 25 °C/66 bis 77 °F) aufwärmen.
- Für Testserien desselben Patienten sollte derselbe Probentyp (EDTA oder Lithiumheparin-Vollblut oder -Plasma) verwendet werden.

VERFAHREN

Nexus IB10 Analysegerät



Lesen Sie die Gebrauchsanweisung des Nexus IB10 Analysegeräts

Hinweise zu Installation, Einrichtung und die vollständige Gebrauchsanweisung finden Sie im **Benutzerhandbuch des Nexus IB10 Analysegeräts**.

Der Bediener muss die Gebrauchsanweisung 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 Testdisk enthält Informationen für die Diskkalibrierung, die das Analysegerät automatisch ausliest, wenn ein Test durchgeführt wird.

DURCHFÜHREN VON QC MIT EXTERNEN KONTROLLEN

Der Hersteller empfiehlt den Gebrauch von handelsüblichen NT-proBNP-Kontrollen (bitte siehe Abschnitt Erforderliche, jedoch nicht bereitgestellte Materialien/Geräte). Stellen Sie sicher, dass die NT-proBNP-Kontrollen gemäß der entsprechenden Gebrauchsanweisung (IFU) behandelt und vorbereitet werden.

1. Entnehmen Sie einen ungeöffneten Beutel aus dem Kühlschrank und lassen Sie ihn vor dem Test mindestens 15 Minuten lang bei Raumtemperatur (19 bis 25 °C/66 bis 77 °F) liegen.
2. Öffnen Sie den Beutel und entnehmen Sie die Testdisk.
3. Legen Sie die Testdisk auf eine gerade Oberfläche.
4. Drücken Sie auf dem Nexus IB10 Analysegerät auf **New Analysis** (Neue Analyse).
5. Das Analysegerät führt eine allgemeine Systemprüfung durch.
6. Geben Sie die externe Kontrollkennung manuell ein (bis zu 20 Zeichen können für die Kennung verwendet werden) oder geben Sie die externe Kontrollkennung mit dem Strichcodeleser ein.
7. Mischen Sie das externe Qualitätskontrollrörchen, indem Sie das Röhrchen vor der Probengewinnung mehrere Male vorsichtig umdrehen.
8. **Testen der externen Kontrollprobe auf dem IB10 sphingotest® NT-proBNP.**
 - Ziehen Sie mit einer Präzisionspipette (fest oder auf 500 µl eingestellt) die gut gemischte externe Qualitätskontrollprobe langsam in die Pipettenspitze.
 - Platzieren Sie die kegelförmige Pipettenspitze in einem Winkel von 45° und durchstechen Sie das X auf dem roten Punkt, um den Probenkanaleingang zu öffnen.
 - Exprimieren Sie langsam die externe Kontrollprobe in den Eingang und üben Sie dabei minimale, aber durchgehende Kraft auf den Pipettenkolben aus.
 - Exprimieren Sie die Probe bis zum ersten Stopp auf der Pipette mit einer Geschwindigkeit, bei der die Flüssigkeit den Kanal vollständig füllen kann und jeglichen Gegendruck beseitigt, der zum Verschütten der Probe oder zur Einführung von Luftblasen führen kann.
 - Drücken Sie auf der Anzeige des Nexus IB10 Analysegeräts auf **QC**.
 - Wenn die Schublade sich öffnet, legen Sie die gefüllte Testdisk in die Schublade und drücken Sie auf **Run** (Start).
 - Die Schublade schließt sich und es wird ein Gültigkeitstest der Disk durchgeführt.
 - Ein Bildschirm zur Auswahl der Qualitätskontrollmaterialien wird angezeigt (siehe bitte den Abschnitt **Qualitätskontrolleinstellungen** der **Gebrauchsanweisung des Nexus IB10 Analysegeräts**, um Informationen darüber zu erhalten, wie Qualitätskontrollmaterial [externe Kontrollen] aktualisiert wird).
 - Wählen Sie das Qualitätskontrollmaterial, das getestet werden soll.
 - Drücken Sie auf der Anzeige des Nexus IB10 Analysegeräts auf **OK**.
 - Nach 20 Minuten zeigt das Nexus IB10 Analysegerät die Ergebnisse auf dem Bildschirm an.
 - Die Ergebnisse werden automatisch ausgedruckt (wenn dies bei der Einrichtung so ausgewählt wurde) oder nach Drücken von **Print** (Drucken).
 - Wenn der Test abgeschlossen ist, analysieren und vergleichen Sie das Ergebnis mit dem Sollwert, der in der Gebrauchsanweisung der externen Kontrolle als externer Kontrollwert bei Messung mit dem IB10 sphingotest® NT-proBNP aufgeführt ist.
 - Nehmen Sie die Testdisk heraus und entsorgen Sie sie in einem passenden Sammelgefäß.
 - Wenn das externe Kontrollergebnis außerhalb des Sollbereichs liegt, lesen Sie den Abschnitt Qualitätskontrolle unten.
Hinweis: Wird der Testlauf abgebrochen, bevor ein Testergebnis angezeigt wird, kann die Testdisk nicht wiederverwendet werden und sollte angemessen entsorgt werden.

TESTEN VON PATIENTENPROBEN AUF DEM NEXUS IB10 ANALYSEGERÄT

1. Nehmen Sie einen ungeöffneten Testbeutel aus dem Kühlgerät und lassen Sie ihn mindestens 15 Minuten vor dem Test bei Raumtemperatur (19 bis 25 °C/66 bis 77 °F) liegen.
 2. Öffnen Sie den Beutel und entnehmen Sie die Testdisk.
 3. Legen Sie die Testdisk auf eine gerade Oberfläche.
 4. Drücken Sie auf dem Nexus IB10 Analysegerät auf **New Analysis** (Neue Analyse).
 5. Das Analysegerät führt eine allgemeine Systemprüfung durch.
 6. Geben Sie die Patientenkennung manuell ein (bis zu 20 Zeichen können für die Kennung verwendet werden) oder geben Sie die Patientenkennung mit dem Strichcodeleser ein.
 7. Vermischen Sie das Röhrchen mit der Vollblutprobe des Patienten, indem Sie das Röhrchen vor dem Test mehrere Male umdrehen.
 8. **Testen der Patientenprobe auf dem IB10 sphingotest® NT-proBNP.**
 - Ziehen Sie mit einer Präzisionspipette (fest oder festgestellt auf 500 µl) langsam die gut gemischte Patientenprobe in die Pipettenspitze.
 - Platzieren Sie die kegelförmige Pipettenspitze in einem Winkel von 45° und durchstechen Sie das X auf dem roten Punkt, um den Probenkanaleingang zu öffnen.
 - Exprimieren Sie langsam die Patientenprobe in den Eingang und üben Sie dabei minimale, aber durchgehende Kraft auf den Pipettenkolben aus.
 - Exprimieren Sie die Probe bis zum ersten Stopp auf der Pipette mit einer Geschwindigkeit, bei der die Flüssigkeit den Kanal vollständig füllen kann und jeglichen Gegendruck beseitigt, der zum Verschütten der Probe oder zur Einführung von Luftblasen führen kann.
 - Drücken Sie auf der Anzeige des Nexus IB10 Analysegeräts auf **OK**.
 - Wenn die Schublade sich öffnet, legen Sie die gefüllte Testdisk in die Schublade und drücken Sie auf **Run** (Start).
 - Nach 20 Minuten zeigt das Nexus IB10 Analysegerät die Ergebnisse auf dem Bildschirm an.
 - Die Ergebnisse werden automatisch ausgedruckt (wenn dies bei der Einrichtung so ausgewählt wurde) oder nach Drücken von **Print** (Drucken).
 - Nehmen Sie die Testdisk heraus und entsorgen Sie sie in einem passenden Sammelgefäß.
- Hinweis: Wird der Testlauf abgebrochen, bevor ein Testergebnis angezeigt wird, kann die Testdisk nicht wiederverwendet werden und sollte angemessen entsorgt werden.*

INTERPRETATION DER ERGEBNISSE

Der von dem Nexus IB10 Analysegerät angezeigte Bereich der NT-proBNP Konzentration beträgt 30 pg/ml bis 5.000 pg/ml. Die Ergebnisse unterhalb oder oberhalb dieses Bereichs werden jeweils als „<30 pg/ml“ bzw. „>5.000 pg/ml“ angezeigt.

- **Empfohlene Entscheidungsschwellenwerte:**
 - Patienten unter 75 Jahre alt: 125 pg/ml
 - Patienten mit 75 und über 75 Jahre alt: 450 pg/ml
- NT-proBNP-Ergebnisse unter oder gleich den Entscheidungsschwellenwerten werden als normale Werte angesehen, die für Patienten ohne CHF gelten.
- Ergebnisse über den empfohlenen Entscheidungsschwellenwerten werden als unnormal angesehen und weisen bei Patienten auf CHF hin.
- NT-proBNP-Ergebnisse über 5.000 pg/ml werden als sehr hohe Werte für NT-proBNP angesehen und überschreiten die obere Grenze des IB10 sphingotest® NT-proBNP.

Qualitätskontrolle

EXTERNE KONTROLLEN

Gute Laborpraxis umfasst den Gebrauch von externen Kontrollen, um die korrekte Leistung des Tests zu gewährleisten. Vor dem Gebrauch einer neuen Charge oder Sendung von IB10 sphingotest® NT-proBNP sollte die Leistung der Charge überprüft werden, indem sie mit externen Kontrollen (siehe Abschnitt **Erforderliche, jedoch nicht bereitgestellte Materialien/Geräte**) getestet wird, um sicherzustellen, dass der Test das korrekte Ergebnis liefert. Die Häufigkeit der Qualitätskontrolltests sollte gemäß den üblichen Qualitätskontrollverfahren für jedes einzelne Labor bestimmt werden. Nach Überprüfung der erwarteten Ergebnisse sind die Testdisks bereit für den Gebrauch mit Patientenproben. Kontrollen sollten immer durchgeführt werden, wenn die Testergebnisse fragwürdig sind. Wenn externe Kontrollen nicht die erwartete Leistung erbringen, verwenden Sie den IB10 sphingotest® NT-proBNP nicht und wenden Sie sich an den Händler in Ihrem Bereich, um technische Hilfe zu erhalten.

INTERNE KONTROLLE

Der IB10 sphingotest® NT-proBNP hat eine eingebaute 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 nicht durchgeführt wird oder wenn sie vom Analysegerät nicht erkannt wird, wird das Testergebnis als „ungültig“ angesehen und der Test muss wiederholt werden.

BESCHRÄNKUNGEN

Die Ergebnisse des IB10 sphingotest® NT-proBNP sollten zusammen mit anderen Labor- und klinischen Informationen eingesetzt werden. Beurteilungen von Lithiumheparin-Plasmaproben zeigten einen mittleren Anstieg von 13 % der beobachteten Werte im Vergleich zu EDTA-Plasmaproben. Ein Vergleich von 48 gepaarten EDTA- und Lithiumheparin-Plasmaproben ergab eine Passing-Bablok-Regressionslinie mit der folgenden Gleichung:

$$\text{Lithiumheparin-Plasma} = 1,16 \text{ (EDTA-Plasma)} - 2,38 \text{ pg/ml}$$

Korrelationskoeffizient, $r = 0,96$

Es wird nicht empfohlen, dass Lithiumheparin- und antikoagulierte EDTA-Proben vom selben Patienten abwechselnd mit diesem Test verwendet werden. Für die Beurteilung von Lithiumheparin-Proben und für EDTA-Proben sollten Referenzbereiche erstellt werden.

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 zur Verwendung für ihren jeweiligen Verwendungszweck an. Siehe die spezifische Produktliteratur für die Angaben zum Verwendungszweck für jedes Produkt. Produktansprüche unterliegen Änderungen. Die ausdrücklichen und stillschweigenden Garantien von Nexus Dx, Inc. (einschließlich stillschweigender Garantien der Markttauglichkeit und Eignung für einen besonderen Zweck) hängen von der Einhaltung bzw. Beachtung der von Nexus Dx, Inc. veröffentlichten Anweisungen hinsichtlich der Verwendung der Produkte von Nexus Dx, Inc. ab. Nexus Dx, Inc. ist unter keinen Umständen haftbar für jegliche indirekten oder Folgeschäden.

Wenden Sie sich für technische Unterstützung bitte an einen Händler in Ihrer Nähe.

Der IB10 sphingotest® NT-proBNP wird unter Lizenz von Roche Diagnostics GmbH hergestellt.

Leistungsmerkmale

MESSBEREICH

Es wurde nachgewiesen, dass der IB10 sphingotest® NT-proBNP messbare Ergebnisse bei NT-proBNP-Pegeln von 30 pg/ml bis 5.000 pg/ml liefert.

ANALYTISCHE EMPFINDLICHKEIT

Die LoD (Nachweisgrenze) des IB10 sphingotest® NT-proBNP ist 30 pg/ml, die gemäß der Richtlinie EP17-A2 des Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI, früher NCCLS) bestimmt wurde.¹² Der Anteil von falschen positiven (α) und falschen negativen (β) Ergebnissen liegt bei unter 5 % (Leerwert-Obergrenze = 18 pg/ml).

Die LoQ (Bestimmungsgrenze) ist die niedrigste NT-proBNP-Konzentration, die mit einem Gesamt-Variationskoeffizienten von höchstens 15 % reproduzierbar gemessen werden kann. Sie wurde mit 50 pg/ml bestimmt.

KREUZREAKTIVITÄT UND STÖRENDE SUBSTANZEN

Medikamente

Die folgenden Medikamente wurden auf mögliche Interferenzen im IB10 sphingotest® NT-proBNP (Tabelle 1) getestet. Die Liste der Medikamente umfasst handelsübliche verschreibungspflichtige und frei verkäufliche Bestandteile, sowie Medikationen in einer Population mit Herzpatienten. Die Medikamente wurden bei Konzentrationen getestet, die in der von der CLSI genehmigten Richtlinie EP7-A2 „Interference Testing in Clinical Chemistry“¹³ empfohlen werden oder einer Konzentration, die mindestens drei Mal höher ist als eine therapeutische Dosis. Es wurden bei den in der Tabelle unten aufgeführten Medikamenten keine erheblichen Störungen mit dem IB10 sphingotest® NT-proBNP festgestellt.

Tabelle 1.

Medikament	Medikament	Medikament
Acetaminophen	Koffein	Methyl-DOPA
Acetylsalicylsäure (Aspirin)	Captopril	Nifedipin
Allopurinol	Digoxin	Phenytoin

Medikament	Medikament	Medikament
Ampicillin	Dopamin	Theophyllin
Ascorbinsäure (Vitamin C)	Erythromycin	Verapamil
Atenolol	Furosemid	

PROTEINE, PEPTIDE UND ENDOGENE SUBSTANZEN

Die folgenden Proteine, Peptide und endogenen Substanzen wurden auf mögliche Kreuzreaktivität und Interferenzen im IB10 sphingotest® NT-proBNP bei maximaler Konzentration der angezeigten Substanzen (Tabelle 2) getestet. Keine Substanz zeigte erhebliche Kreuzreaktivität oder Interferenzen mit der Methode, die in CLSI EP7-A2 angegeben wird.

Tabelle 2.

Substanz	Maximale Konzentration
Proteine und Peptide	
BNP-32	3,5 µg/ml
Atriales natriureisches Polypeptid (ANP) (1-28)	3,1 µg/ml
NT-ProANP (1-30)	3,5 µg/ml
NT-Pro-ANP (31-67)	1,0 µg/ml
NT-Pro-ANP (79-98)	1,0 µg/ml
C-Typ natriureisches Peptid-53 (CNP-53)	2,2 µg/ml
Endothelin I	20 pg/ml
Endogene Substanzen	
Albumin	5 g/dl
Hämoglobin	1,4 g/dl
Rheumatoidefaktor (RF)	1 500 IU/ml
Creatinin	2 mg/dl
Bilirubin	60 mg/dl
Triglyzeride	5 g/dl
Urea	18 mg/dl
Cholesterin	250 mg/dl
Biotin	400 ng/ml

HOOK-EFFEKT

Kein Hook-Effekt bei hohen Dosen wurde bei NT-proBNP-Konzentrationen bis 300.000 pg/ml beobachtet.

PRÄZISION

Die Präzision des IB10 sphingotest® NT-proBNP wurde mit Proben bestimmt, denen rekombinantes NT-proBNP zu normalem Humanplasma in drei Konzentrationen hinzugefügt wurde (Tabelle 3). Die Präzision innerhalb eines Durchlaufs und die Gesamtpräzision wurden in zwei Durchläufen pro Tag bei fünf Wiederholungen pro Durchlauf für jede Konzentration 20 Tage lang mit einer Gesamt wiederholungszahl von 200 für jede Konzentration durchgeführt. Die Within-Run- und Gesamt-Variationskoeffizienten (VKs) wurden gemäß CLSI-Richtlinie EP05-A3 berechnet.¹⁴

Tabelle 3.

Probe	Mittelwert (pg/ml)	Präzision in Durchlauf		Gesamtpräzision	
		Std.-abw. (pg/ml)	VK (%)	Std.-abw. (pg/ml)	VK (%)
1	130,07	16,65	12,8	17,95	13,8
2	434,19	51,23	11,8	53,84	12,4
3	1615,8	184,20	11,4	187,43	11,6

VERGLEICH VOLLBLUT Vs. PLASMA

Eine Vergleichsstudie wurde mit Vollblut- und Plasmaproben durchgeführt. Wenn eine Passing-Bablok-Regressionsanalyse als Vergleich zwischen Vollblutkonzentrationen gegenüber den entsprechenden Plasmakonzentrationen von den gleichen Probandenproben durchgeführt wurde, wurden ein Anstieg von 1,01 (95 % C.I. = [0,97-1,06]), ein Achsenabschnitt von 2,72 pg/ml und ein Korrelationskoeffizient von $r = 0,99$ erreicht.

Sollwerte

EMPFOHLENE ENTSCHEIDUNGSSCHWELLENWERTE

Aus Kalibrierungen basierend auf dem Roche Elecsys® proBNP II Assay als Referenz sind die empfohlenen Entscheidungsschwellenwerte für den IB10 sphingotest® NT-proBNP wie folgt:

- Patienten unter 75 Jahre alt: 125 pg/ml
- Patienten mit 75 und über 75 Jahre alt: 450 pg/ml

Jedes Labor sollte einen Referenzbereich festlegen, der die Patientenpopulation darstellt, die beurteilt werden soll.

METHODENVERGLEICH

Es wurde eine Äquivalenzstudie zwischen dem IB10 sphingotest® NT-proBNP unter Verwendung des Nexus IB10 Analysegeräts und dem Roche Elecsys® proBNP II Assay durchgeführt. Insgesamt wurden 321 Proben im Bereich 30-5 000 pg/ml getestet. Die Passing-Bablok-Regression war:

$$\text{IB10 sphingotest}^{\circledast} \text{ NT-proBNP} = 0,97 \text{ (Roche Elecsys}^{\circledast} \text{ proBNP II Assay}) - 11,81 \text{ pg/ml}$$

Korrelationskoeffizient, $r = 0,96$

REFERENZEN

1. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, on behalf of the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics—2012 update: a report from the American Heart Association. Circulation 2012;125: e2-e220.
2. Consensus Recommendations for the Management of Chronic Heart Failure. Am J Cardiol 1999; 83(2A):1A-38A.
3. de Bold AJ. Heart atria granularity effects of changes in water-electrolyte balance. Proc Soc Exp Biol Med 1979;161:508-11.
4. de Bold AJ, Borenstein HB, Veress AT, et al. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extracts in rats. Life Sci 1981;28:89-94.
5. Hall, C. Essential biochemistry and physiology of (NT-pro) BNP. Eur J Heart Fail 2004;6:257-60.
6. Gotze JP, Kastrup J. Plasma pro-brain natriuretic peptides are strong biochemical markers in clinical cardiology. Scan J Clin Lab Invest 2001;61, Suppl 234:47-51.
7. The Criteria Committee of the New York Heart Association. Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels. 9th ed. Boston, Mass: Little, Brown and Co; 1994:253-256.
8. Costello-Boerrigter LC, Burnett JC. The prognostic value of N-terminal proB-type natriuretic peptide. Nat Clin Pract Cardiovasc Med 2005;2:194-201.
9. Cowie MR, Jourdain P, Maisel A, et al. Clinical applications of B-type natriuretic peptide (BNP) testing. Eur Heart J 2003;24:1710-18.
10. Mair J, Hammerer-Lercher A, Puschendorf B. The Impact of cardiac natriuretic peptide determination on the diagnosis and management of heart failure. Clin Chem Lab Med 2001;39:571-88.
11. McDonagh TA, Holmer S, Raymond I, et al. NT-proBNP and the diagnosis of heart failure: a pooled analysis of three European epidemiological studies. Eur J Heart Fail 2004;6:269-73.
12. 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.
13. 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.
14. 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® NT-proBNP

Pour déterminer la quantité de NT-proBNP et de EDTA dans le sang total et le plasma traités à l'héparine-lithium

Signification des abréviations

	Marquage de conformité CE
	Fabricant
	Référence catalogue
	Date d'expiration/utiliser avant le
	Numéro de lot
	Dispositif médical de diagnostic <i>in vitro</i>
	Voir la notice d'utilisation
	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® NT-proBNP

Pour usage diagnostique *in vitro*

APPLICATION

Le IB10 sphingotest® NT-proBNP est un test rapide pour la détermination quantitative *in vitro* de la fraction N-terminale du peptide natriurétique de type B (NT-proBNP) dans le sang total et le plasma traités à l'anticoagulant EDTA ou à l'héparine-lithium. Le test NT-proBNP est conçu pour être utilisé conjointement à l'analyseur Nexus IB10 et fournit des résultats quantitatifs en 20 minutes.

Ce test est destiné à un usage professionnel uniquement et peut être utilisé dans les laboratoires hospitaliers ainsi que dans d'autres établissements de santé tels que les services d'urgence, les unités de soins intensifs ainsi que dans tous les établissements de proximité où des tests sont réalisés.

La détermination du NT-proBNP permet de faciliter le diagnostic et la prise en charge de l'insuffisance cardiaque congestive (ICC).

RESUME ET EXPLICATION DU TEST

L'insuffisance cardiaque congestive (ICC) est une maladie invalidante qui affecte plus de 6 millions de personnes aux États-Unis avec 280 000 décès associés tous les ans.¹ Aux États-Unis, c'est la maladie cardiovasculaire qui connaît la croissance la plus rapide et il a été estimé qu'environ 20 millions d'américains supplémentaires pourraient souffrir de troubles cardiaques asymptomatiques.²

La classe des neurohormones cardiaques a été décrite pour la première fois par de Bold *et al.*^{3,4} Cette famille de structure similaire mais comprenant des molécules génétiquement différentes inclut le BNP, le peptide auriculaire natriurétique (ANP) et le peptide natriurétique de type C (CNP).

Ces trois peptides natriurétiques (NP) sont synthétisés sous la forme de précurseurs à poids moléculaire élevé. Le NT-proBNP est un produit de clivage issu d'un peptide cérébral natriurétique (proBNP). La molécule du précurseur proBNP est un peptide qui se compose de 108 acides aminés.^{5,6}

Au cours de la maturation intracellulaire du peptide, le clivage de la molécule de ce précurseur par une endoprotéinase aboutit à la formation du peptide biologiquement actif BNP et du fragment biologiquement inactif N-terminal de 76 acides aminés, NT-proBNP.⁷

Les peptides natriurétiques possèdent de puissantes propriétés diurétique, natriurétique et vasodilatatrice et ont été signalés comme étant des marqueurs précieux autant pour le diagnostic que pour le pronostic de la maladie cardiovasculaire, notamment chez les patients des classes I à IV selon la classification de l'Association pour le cœur de New York (NYHA).^{8,9} En particulier, la mesure des concentrations de NT-proBNP dans le plasma est un outil extrêmement utile pour faciliter le diagnostic et l'évaluation du niveau de sévérité de l'ICC chez les patients.^{10,11}

PRINCIPE

Le système d'immunochimie Nexus Dx combine la microfluidique au débit 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 débit actif et d'action capillaire, l'échantillon de test est prêt pour être mesuré quantitativement en 20 minutes avec un niveau de signal optique proportionnel à la concentration d'analyte(s).

Une fois l'échantillon 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 débit centrifuge, le mélange, le temps d'incubation, la mesure de signal final, la quantification et le rapport des résultats. Le disque de test comprend un contrôle interne positif pour vérifier que le test s'est correctement déroulé. Chaque lot est calibré de manière à garantir la minimisation de la variabilité entre les lots. 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. Il est recommandé de tester les contrôles externes en respectant des intervalles temporelles adéquates afin de confirmer que le système et le lot de test fonctionnent dans des limites acceptables.

REACTIFS

Le IB10 sphingotest® NT-proBNP contient tous les réactifs nécessaires pour évaluer le niveau de NT-proBNP, y compris l'anticorps polyclonal anti-NT-proBNP conjugué à biotine, l'anticorps monoclonal anti-NT-proBNP conjugué au colorant et la streptavidine, immobilisée au niveau de la bande de détection située sur le disque.

MATERIEL FOURNI

Chaque boîte contient les éléments suivants :

- Des disques de IB10 sphingotest® NT-proBNP, chacun emballé dans un sachet en aluminium hermétique contenant un déshydratant.
- Mode d'emploi.

ARTICLES/EQUIPEMENTS NECESSAIRES NON FOURNIS

1. Analyseur Nexus IB10 - Modèle #BCA-IB10.
2. Contrôles NT-pro-BNP pour le contrôle de qualité (CQ) externe disponibles à l'achat. **Veuillez contacter le distributeur de votre région** pour les articles de CQ externe recommandés ou pour une assistance technique à ce sujet.
3. Auxiliaire de pipetage étalonné réutilisable à volume fixe ou variable de haute précision, capable de fournir 500 µl de sang total ou de plasma.
4. Pointes de pipette jetables capables de contenir et de délivrer 500 µl de sang total ou de plasma.

PRÉCAUTIONS ET MISES EN GARDE

- Pour diagnostic *in vitro* uniquement.
- Respecter le mode d'emploi.
- Avant de tester les contrôles ou les échantillons du patient, s'assurer que le logiciel de l'analyseur est à jour et possède la dernière version. (Se referer au manuel Nexus IB10 pour des instructions spécifiques).
- 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 concernant les matériaux comportant des risques biologiques.
- Se laver soigneusement les mains après toute manipulation du produit.
- Le résultat obtenu grâce au IB10 sphingotest® NT-proBNP ne constitue pas un diagnostic définitif et doit être interprété par un médecin conjointement à d'autres résultats de test appropriés ainsi qu'aux observations cliniques faites sur le patient.
- Conserver le test dans son sachet hermétique jusqu'à son utilisation.
- Ne pas utiliser un test si le sachet est endommagé ou s'il n'est plus hermétique.
- Ne pas utiliser le test au-delà de la date d'expiration imprimée sur le sachet.
- Avant l'utilisation, placer le sachet encore fermé à température ambiante (entre 19 °C et 25 °C / 66 °F et 77 °F) pendant au moins 15 minutes.
- Toujours faire attention à la propreté lors de la manipulation du 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.
- Le disque de test doit être inséré, avec l'étiquette 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 IB10 sphingotest® NT-proBNP entre 2°C et 8°C (35°F et 46°F) jusqu'à la date de péremption imprimée sur le sachet.
- Le IB10 sphingotest® NT-proBNP, emballé dans son sachet hermétique, est stable de 18°C à 30°C (64°F à 86°F) pendant 30 jours, à condition que la date de péremption imprimée sur le sachet ne soit pas dépassée.

COLLECTE ET PRÉPARATION DES ÉCHANTILLONS

- Le IB10 sphingotest® NT-proBNP doit utiliser des échantillons de sang total ou de plasma humain traités à l'EDTA ou à l'héparine-lithium.
- Les protéines cardiaques étant relativement instables, il est recommandé de tester cet échantillon le plus tôt possible, toutefois le sang total doit être testé dans les 24 heures suivant son prélèvement.
- Les échantillons de sang total peuvent être transportés et conservés jusqu'à 24 heures à température ambiante.
- Les échantillons de plasma doivent être conservés congelés à -20°C (-4°F) ou à une température inférieure lorsqu'une conservation prolongée est nécessaire.
- Avant d'être testés, les échantillons doivent être ramenés à température ambiante (entre 19°C et 25°C / 66°F et 77°F).
- Le même type d'échantillon (sang total ou plasma traité à l'EDTA ou à l'héparine-lithium) doit être utilisé pour les tests en série sur un même patient.

PROCEDURE

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 l'analyseur 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.

VERIFICATION DU SYSTEME ET ETALONNAGE DU DISQUE

Une auto-vérification démarre automatiquement à chaque fois que l'analyseur Nexus IB10 est allumé. Le code QR apposé sur chaque disque de test contient des informations concernant l'étalonnage du disque qui sont automatiquement lues par l'analyseur lorsque celui-ci effectue le test.

EXECUTION DU CQ AVEC CONTROLES EXTERNES

Le fabricant recommande l'utilisation des contrôles NT-pro-BNP disponibles à la vente (veuillez consulter le paragraphe **Articles/équipements nécessaires mais non fournis**). S'assurer que les contrôles NT-proBNP sont bien manipulés et préparés conformément au mode d'emploi correspondant.

1. Retirer un sachet, toujours fermé, du réfrigérateur et le laisser à température ambiante (entre 19°C et 25°C / 66°F et 77°F) pendant au moins 15 minutes avant le test.
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) de l'écran de l'analyseur Nexus IB10.
5. L'analyseur procédera alors à une vérification générale du système.
6. Saisir manuellement l'identifiant du contrôle externe (l'identifiant peut contenir jusqu'à 20 caractères) ou saisir l'identifiant du contrôle externe à l'aide du scanner à code barre.
7. Mélanger le flacon du CQ externe, en le retournant plusieurs fois délicatement, avant de procéder à l'échantillonnage.

8. Test de l'échantillon de contrôle externe sur le IB10 sphingotest® NT-proBNP.

- En utilisant une pipette de précision (à volume fixe ou réglé à 500 µl), prélever délicatement dans la pointe de la pipette l'échantillon de contrôle de qualité externe bien mélangé.
- À l'aide de la pointe conique de la pipette orientée à 45°, percer le X situé sur le point rouge pour ouvrir le canal d'entrée de l'échantillon.
- Vider lentement l'échantillon de contrôle externe 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 permettant 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 **QC** de 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).
- Le plateau se fermera et effectuera une vérification de la validité du disque.
- Un écran apparaît pour sélectionner les produits de contrôle de la qualité (se référer à la section **Paramètres de contrôle de la qualité** du **Manuel d'utilisation de l'analyseur Nexus IB10**, qui indique comment mettre à jour les produits de contrôle de la qualité [contrôles externes]).
- Sélectionner le produit de contrôle de la qualité à tester.
- Appuyer sur le bouton **OK** de l'écran de l'analyseur Nexus IB10.
- 20 minutes plus tard, 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), sinon, appuyer sur **Print** (imprimer).
- Lorsque le test est terminé, analyser et comparer le résultat avec les valeurs attendues figurant dans le mode d'emploi du contrôle externe au paragraphe concernant la concentration du contrôle externe quand elle est mesurée par le IB10 sphingotest® NT-proBNP.
- Retirer le disque de test et le jeter dans le conteneur approprié.
- Si les résultats du contrôle externe sont en dehors de la plage attendue, consulter le paragraphe Contrôle de qualité ci-dessous.
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.

TEST DES ÉCHANTILLONS PATIENT SUR L'ANALYSEUR NEXUS IB10

1. Retirer un sachet de test, encore fermé, du réfrigérateur et le laisser à température ambiante (entre 19°C et 25°C / 66°F 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) de l'écran de l'analyseur Nexus IB10.
 5. L'analyseur procédera alors à une vérification générale du système.
 6. Saisir manuellement l'identifiant du patient (l'identifiant peut contenir jusqu'à 20 caractères) ou saisir l'identifiant du patient à l'aide du scanner à code barre.
 7. Avant le test, mélanger le tube d'échantillon de sang total du patient, en le reversant délicatement vers le haut et vers le bas plusieurs fois.
- 8. Test de l'échantillon patient sur le IB10 sphingotest® NT-proBNP.**
- En utilisant une pipette de précision (à volume fixe ou réglé sur 500 µl), prélever délicatement l'échantillon patient, bien mélangé, dans la pointe de pipette.
 - À l'aide de la pointe conique de la pipette orientée à 45°, percer le X situé sur le point rouge pour ouvrir le canal d'entrée de l'échantillon.
 - Vider lentement l'échantillon du patient 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 permettant 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** de 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).
 - 20 minutes plus tard, 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), sinon, 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.

INTERPRETATION DES RESULTATS

La plage de concentration de NT-ProBNP rapportée par l'analyseur Nexus IB10 est de 30 pg/mL à 5 000 pg/mL. Les résultats se situant en-dessous ou au-dessus de cette plage s'affichent respectivement de la manière suivante : <30 pg/ml ou >5 000 pg/ml.

- **Valeurs de seuil de décision recommandées :**
 - Patients âgés de moins de 75 ans : 125 pg/mL
 - Patients âgés de 75 ans et plus : 450 pg/mL
- Les concentrations de NT-proBNP inférieures ou égales aux valeurs de seuil de décision sont considérées comme des valeurs normales, représentatives des patients ne souffrant pas d'ICC.
- Les résultats supérieurs aux valeurs de seuil de décision recommandées sont considérées comme anormales et suggèrent une ICC chez le patient.
- Les concentrations de NT-proBNP supérieures à 5000 pg/ml sont considérées comme des valeurs très élevées pour le NT-proBNP et dépassent les limites du IB10 sphingotest® NT-proBNP.

Contrôle de qualité

CONTROLES EXTERNES

Les bonnes pratiques de laboratoire intègrent l'utilisation de contrôles externes afin de garantir l'efficacité du test. Avant l'utilisation d'un nouveau lot ou envoi de IB10 sphingotest® NT-proBNP, il est recommandé de confirmer la performance du lot en le testant à l'aide de contrôles externes (voir le paragraphe **Articles/équipements nécessaires non fournis**) afin de s'assurer que le test fournira des résultats corrects. La fréquence des tests de contrôle de qualité doit être déterminée en fonction des procédures de contrôle de qualité standard propres au laboratoire. Une fois que les résultats attendus sont confirmés, les disques de test sont prêts à être utilisés avec des échantillons patient. Les contrôles doivent également être utilisés chaque fois que la validité des résultats du test est incertaine. Si les contrôles externes ne donnent pas les résultats prévus, ne pas utiliser le IB10 sphingotest® NT-proBNP et contacter le distributeur local pour une assistance technique.

CONTROLE INTERNE

Le IB10 sphingotest® NT-proBNP est doté d'un procédé de contrôle 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 « invalide » et le test doit être répété.

LIMITES

Les résultats du IB10 sphingotest® NT-proBNP doivent être utilisés conjointement aux autres informations disponibles, qu'elles proviennent d'examens cliniques ou d'autres analyses de laboratoire. Les évaluations d'échantillons de plasma traité à l'héparine-lithium ont montré une augmentation moyenne de 13% des valeurs observées par rapport aux échantillons de plasma traité à l'EDTA. Une comparaison des valeurs de 48 paires d'échantillons de plasma traités à l'EDTA et à l'héparine-lithium a produit une ligne de régression Passing-Bablok présentant l'équation suivante :

$$\text{Plasma traité à l'héparine lithium} = 1,16 \text{ (plasma traité à l'EDTA)} - 2,38 \text{ pg/mL}$$

Coefficient de corrélation, $r = 0,96$

Il n'est pas recommandé d'utiliser des échantillons anticoagulés à l'héparine lithium et à l'EDTA de façon interchangeable pour le même patient avec ce test. Les plages de référence doivent être établies pour l'évaluation des échantillons d'héparine-lithium et les échantillons traités à l'EDTA. D'autre 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 documentation spécifique au produit pour une description de l'utilisation prévue relative au produit. La responsabilité liée au produit est soumise à modifications. Les garanties explicites et implicites (y compris les garanties implicites de valeur marchande et d'adaptation) de Nexus Dx, Inc. 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 être tenu responsable d'aucun dommage direct ou indirect, quelles que soient les circonstances.

Pour toute assistance technique, veuillez contacter le distributeur de votre région.

Le IB10 sphingotest® NT-proBNP est fabriqué sous une licence de Roche Diagnostics GmbH.

Caractéristiques de performance

PLAGE DE MESURE

Le IB10 sphingotest® NT-proBNP fournit des résultats mesurables de concentrations du NT-pro-BNP allant de 30 pg/ml à 5 000 pg/ml.

SENSIBILITE ANALYTIQUE

La limite de détection (LD) (LoD) du IB10 sphingotest® NT-proBNP est de 30 pg/ml et a été déterminée conformément à la directive EP17-A2 du Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI autrefois NCCLS).¹² Les proportions de faux positifs (α) et faux négatifs (β) sont inférieures à 5% (limite des blancs = 18 pg/ml).

La limite de quantification (LQ) (LoQ) correspond à la concentration de NT-proBNP la plus basse pouvant être mesurée de façon reproductible avec un coefficient de variation de 15% maximum. Cette limite a été évaluée à 50 pg/ml.

REACTIVITE CROISEE ET INTERFERENCE DE SUBSTANCES

Médicaments

Les médicaments suivants ont été testés pour évaluer les interférences potentielles susceptibles de se produire avec le IB10 sphingotest® NT-proBNP (tableau 1). La liste des médicaments englobe les médicaments sous ordonnance les plus courants et les produits délivrés sans ordonnance ainsi que les médicaments très souvent prescrits aux patients atteints de troubles cardiaques. Les produits ont été testés aux concentrations recommandées dans la directive EP7-A2, Test sur les interférences en chimie clinique,¹³ approuvées par le CLSI ou à des concentrations au moins trois fois supérieures à la concentration prescrite d'un dosage thérapeutique. Aucune interférence significative avec les mesures du IB10 sphingotest® NT-proBNP n'a été observée.

Tableau 1.

Médicament	Médicament	Médicament
Paracétamol	Caféine	Méthyldopa
Acide Acétylsalicylique (aspirine)	Captopril	Nifédipine
Allopurinol	Digoxine	Phénytoïne

Médicament	Médicament	Médicament
Ampicilline	Dopamine	Théophylline
Acide ascorbique (vitamine C)	Érythromycine	Vérapamil
Aténolol	Furosémide	

PROTÉINES, PEPTIDES, SUBSTANCES ENDOGÈNES

Les protéines, peptides et substances endogènes suivants ont été testés pour une réactivité croisée et les interférences potentielles dans le IB10 sphingotest® NT-proBNP à la concentration maximale indiquée (tableau 2). Aucune substance n'a montré de réactivité croisée ou d'interférence importante avec l'emploi de la méthode fournie dans CLSI EP7-A2.

Tableau 2.

Substance	Concentration maximale
Protéines et peptides	
BNP-32	3,5 µg/ml
Peptide auriculaire natriurétique (ANP) (1-28)	3,1 µg/ml
NT-ProANP (1-30)	3,5 µg/ml
NT-Pro-ANP (31-67)	1,0 µg/ml
NT-Pro-ANP (79-98)	1,0 µg/ml
Peptide natriurétique de type C-53 (CNP-53)	2,2 µg/ml
Endothéline I	20 pg/ml
Substances endogènes	
Albumine	5 g/dl
Hémoglobine	1,4 g/dl
Facteur rhumatoïde (FR)	1 500 IU/ml
Créatinine	2 mg/dl
Bilirubine	60 mg/dl
Triglycérides	5 g/dl
Urée	18 mg/dl
Cholestérol	250 mg/dl
Biotine	400 ng/ml

EFFET CROCHET

Aucun effet crochet à forte dose n'a été observé pour les concentrations de NT-proBNP jusqu'à 300 000 pg/ml.

PRÉCISION

La précision du IB10 sphingotest® NT-proBNP a été déterminée à l'aide d'échantillons dans lesquels a été ajouté du NT-proBNP recombiné au plasma humain normal à trois concentrations différentes (tableau 3). La précision au sein d'une série en cours et la précision totale ont été calculées sur deux séries de test par jour, par répétitions de 5 par série, à chaque niveau de concentration sur une période de 20 jours, pour un nombre total de 200 répétitions à chaque niveau de concentration. Les résultats au sein d'une série en cours, les variations totales et les coefficients de variation (CV) ont été calculés conformément à la directive EP05-A3 du CLSI.¹⁴

Tableau 3.

Échantillon	Niveau seuil (pg/ml)	Précision de la série en cours		Précision totale	
		dev. std. (pg/ml)	CV (%)	dev. std. (pg/ml)	CV (%)
1	130,07	16,65	12,8	17,95	13,8
2	434,19	51,23	11,8	53,84	12,4
3	1615,8	184,20	11,4	187,43	11,6

COMPARAISON ENTRE SANG TOTAL ET PLASMA

Une étude comparative a été menée avec des échantillons de sang total et de plasma. Lors d'une analyse de régression Passing-Bablok comparant les concentrations du sang total et les concentrations correspondantes du plasma sur les échantillons d'un même sujet, une courbe de 1,01 (95% C.I. = [0,97-1,06]), un point d'intersection à 2,72 pg/ml et un coefficient de corrélation de $r = 0,99$ ont été obtenus.

Valeurs attendues

VALEURS DE SEUIL DE DECISION RECOMMANDÉES

À partir de l'étalonnage basé sur le dosage de référence du proBNP Roche Elecsys® II, les valeurs de seuil de décision recommandées pour le IB10 sphingotest® NT-proBNP sont les suivantes :

- Patients âgés de moins de 75 ans : 125 pg/ml
- Patients âgés de 75 ans et plus : 450 pg/ml

Chaque laboratoire doit établir sa propre plage de référence représentant la population du patient devant être évalué.

MÉTHODE DE COMPARAISON

Une étude d'équivalence de l'utilisation de l'analyseur Nexus IB10 et du Roche Elecsys® proBNP II avec le IB10 sphingotest® NT-proBNP a été effectuée. Un total de 321 échantillons ont été testés dans la plage allant de 30 à 5 000 pg/ml. La régression Passing-Bablok correspondait à :

$$\text{IB10 sphingotest}^{\circledast} \text{ NT-proBNP} = 0,97 \text{ (Roche Elecsys}^{\circledast} \text{ proBNP II)} - 11,81 \text{ pg/ml}$$

Coefficient de corrélation, $r = 0,96$

RÉFÉRENCES

1. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, on behalf of the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics—2012 update: a report from the American Heart Association. Circulation 2012;125: e2-e220.
2. Consensus Recommendations for the Management of Chronic Heart Failure. Am J Cardiol 1999; 83(2A):1A-38A.
3. de Bold AJ. Heart atria granularity effects of changes in water-electrolyte balance. Proc Soc Exp Biol Med 1979;161:508-11.
4. de Bold AJ, Borenstein HB, Veress AT, et al. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extracts in rats. Life Sci 1981;28:89-94.
5. Hall, C. Essential biochemistry and physiology of (NT-pro) BNP. Eur J Heart Fail 2004;6:257-60.
6. Gotze JP, Kastrup J. Plasma pro-brain natriuretic peptides are strong biochemical markers in clinical cardiology. Scan J Clin Lab Invest 2001;61, Suppl 234:47-51.
7. The Criteria Committee of the New York Heart Association. Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels. 9th ed. Boston, Mass: Little, Brown and Co; 1994:253-256.
8. Costello-Boerigter LC, Burnett JC. The prognostic value of N-terminal proB-type natriuretic peptide. Nat Clin Pract Cardiovasc Med 2005;2:194-201.
9. Cowie MR, Jourdain P, Maisel A, et al. Clinical applications of B-type natriuretic peptide (BNP) testing. Eur Heart J 2003;24:1710-18.
10. Mair J, Hammerer-Lercher A, Puschendorf B. The Impact of cardiac natriuretic peptide determination on the diagnosis and management of heart failure. Clin Chem Lab Med 2001;39:571-88.
11. McDonagh TA, Holmer S, Raymond I, et al. NT-proBNP and the diagnosis of heart failure: a pooled analysis of three European epidemiological studies. Eur J Heart Fail 2004;6:269-73.
12. 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.
13. 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.
14. 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® NT-proBNP

Per la determinazione quantitativa dell'NT-proBNP in sangue e plasma umano intero in EDTA e in litio eparina

Legenda dei simboli

	Marchio di conformità CE
	Produttore
	Codice di catalogo
	Data di scadenza/Utilizzare non oltre
	Numero di lotto
	Presidio medico per uso diagnostico <i>in vitro</i>
	Consultare le istruzioni per l'uso
	Conservare tra 2 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® NT-proBNP

Per uso diagnostico *in vitro*

DESTINAZIONE D'USO

L'IB10 sphingotest® NT-proBNP è un test rapido per la determinazione quantitativa *in vitro* del frammento N-terminale del proBNP (NT-proBNP) in sangue umano intero o plasma utilizzando EDTA o litio eparina come anticoagulante. Il test NT-proBNP è previsto per l'uso unitamente con l'analizzatore Nexus IB10 e fornisce risultati quantitativi in 20 minuti.

Questo test è previsto esclusivamente per l'uso professionale e può essere usato 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.

Le determinazioni di NT-proBNP sono di ausilio nella diagnosi e nel trattamento dell'insufficienza cardiaca congestizia (ICC).

RIEPILOGO E PRESENTAZIONE DEL TEST

L'insufficienza cardiaca congestizia (ICC) è una patologia debilitante che colpisce attualmente oltre 6 milioni di persone negli Stati Uniti con circa 280.000 decessi ad essa imputabili ogni anno.¹ Negli Stati Uniti è la patologia cardiovascolare a più rapido accrescimento e secondo le stime, altri 20 milioni circa di cittadini americani sono attualmente affetti da compromissioni cardiache asintomatiche.²

La classe dei neuro-ormoni cardiaci è stata descritta per la prima volta da de Bold *et al.*^{3,4} Questa famiglia di molecole strutturalmente simili, ma geneticamente distinte comprende il BNP (peptide natriuretico cerebrale), l'ANP (peptide natriuretico atriale) e il CNP (peptide natriuretico C). Questi tre peptidi natriuretici (PN) vengono sintetizzati come precursori a elevato peso molecolare. L'NT-proBNP è un prodotto dell'idrolisi del pro-peptide natriuretico cerebrale (proBNP). La molecola precursore proBNP è un peptide costituito da 108 aminoacidi.^{5,6} Durante la maturazione intracellulare del peptide, l'idrolisi della molecola precursore ad opera di un'endoproteinasina induce la formazione del peptide BNP attivo e del frammento N-terminale biologicamente inattivo composto da 76 aminoacidi, l'NT-proBNP.⁷

I peptidi natriuretici hanno potenti proprietà diuretiche, natriuretiche e vasodilatatorie e sono validi marcatori diagnostici e prognostici della patologia vascolare, soprattutto nei pazienti inclusi nelle classi ICC I-IV della New York Heart Association (NYHA).⁸⁻⁹ In particolare, la misurazione delle concentrazioni plasmatiche dell'NT-proBNP si è dimostrata uno strumento valido ai fini della diagnosi e della valutazione della gravità dei pazienti colpiti da ICC.^{10,11}

PRINCIPIO

Il sistema di immunochimica Nexus Dx 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 immunocongiunti liofilizzati. Mediante una combinazione di flusso attivo e azione capillare, il test è pronto per essere 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, il flusso centrifugo, la miscelazione, il tempo di incubazione, la misurazione del segnale finale, la quantitazione e la refertazione dei risultati. Il disco di test comprende anche un controllo interno positivo atto a garantire che il test abbia funzionato correttamente. Ogni lotto è calibrato per garantire che la variabilità da lotto a lotto sia ridotta al minimo. La calibrazione lotto-specifica associata ad informazioni aggiuntive quali la data di scadenza del lotto, sono contenute in un'etichetta recante il codice QR affissa a ciascun disco. Si consiglia, a determinati intervalli di tempo, di eseguire l'analisi di controlli esterni per confermare che il sistema e il lotto di test stiano funzionando entro limiti accettabili.

REAGENTI

L'IB10 sphingotest® NT-proBNP contiene tutti i reagenti occorrenti per valutare il livello di NT-proBNP, compreso l'anticorpo polyclonale anti-NT-proBNP coniugato a biotina, l'anticorpo monoclonale anti-NT-proBNP coniugato a colorante e la streptavidina legata all'area di rilevamento sul disco.

MATERIALI FORNITI

Il contenuto di ogni scatola è il seguente:

- Dischi dell'IB10 sphingotest® NT-proBNP, ciascuno confezionato singolarmente in un sacchetto di alluminio con sostanza igroscopica.
- Istruzioni per l'uso.

MATERIALI/APPARECCHIATURE OCCORRENTI, MA NON FORNITI

1. Analizzatore Nexus IB10 – Modello n. BCA-IB10.
2. Controlli per NT-proBNP disponibili in commercio per controllo di qualità (QC) esterno. **Contattare il distributore di zona** per i materiali consigliati per il QC esterno o la relativa assistenza tecnica.
3. Pistola di dosaggio a volume fisso o variabile calibrata riutilizzabile, a precisione e accuratezza elevate, in grado di erogare 500 µl di sangue intero o plasma.
4. 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 controlli o i campioni dei pazienti, assicurarsi che il software dell'analizzatore sia aggiornato alla versione più recente. (Consultare il manuale Nexus IB10 per istruzioni specifiche).
- Nel maneggiare i campioni, indossare guanti monouso.
- Maneggiare i campioni con cura. I campioni e i dischi del test devono essere trattati come materiali potenzialmente infetti e devono essere eliminati come materiali a rischio biologico in conformità delle disposizioni locali vigenti.
- Lavarsi bene le mani dopo la manipolazione.
- Il risultato ottenuto dall'IB10 sphingotest® NT-proBNP non fornisce una diagnosi definitiva e deve essere interpretato da un medico unitamente ad altri risultati di test appropriati e ai risultati clinici del paziente.
- Conservare il test nel sacchetto sigillato fino al momento dell'uso.
- Non utilizzare il test se il sacchetto è danneggiato o se il sigillo è compromesso.
- Non utilizzare il test oltre la data di scadenza stampata sul sacchetto.
- Prima dell'uso, tenere il sacchetto chiuso a temperatura ambiente (19 - 25 °C/66 - 77 °F) per almeno 15 minuti.
- Nel maneggiare il test, prestare 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.
- Il disco di 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 disco dell'IB10 sphingotest® NT-proBNP a temperature comprese tra 2 e 8 °C (35 - 46 °F) fino alla data di scadenza stampata sul sacchetto.
- L'IB10 sphingotest® NT-proBNP nel sacchetto sigillato è stabile a temperature comprese tra 18 e 30 °C/64 - 86 °F per 30 giorni, purché non sia stata superata la data di scadenza stampata sul sacchetto.

RACCOLTA E PREPARAZIONE DEL CAMPIONE

- L'IB10 sphingotest® NT-proBNP è destinato all'uso con campioni di sangue intero e plasma in EDTA o litio eparina.
- Poiché le proteine cardiache sono relativamente instabili, si raccomanda di analizzare il campione al più presto; tuttavia, il sangue intero deve essere analizzato entro 24 ore dal prelievo.
- I campioni di sangue intero e plasma possono essere trasportati e conservati al massimo per 24 ore a temperatura ambiente.
- I campioni di plasma devono essere conservati congelati a -20 °C (-4 °F) o temperature inferiori se è necessaria una conservazione prolungata.
- Attendere che i campioni raggiungano la temperatura ambiente (19 - 25 °C/66 - 77 °F) prima dell'analisi.
- Per serie di test sullo stesso paziente, utilizzare lo stesso tipo di campione (sangue intero o plasma in EDTA o litio eparina).

PROCEDURA

Analizzatore Nexus IB10

Consultare il manuale d'uso dell'analizzatore Nexus IB10

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

ESECUZIONE DEL CONTROLLO DI SISTEMA E DELLA CALIBRAZIONE DEL DISCO

Ogni volta che si accende l'analizzatore Nexus IB10, viene eseguita automaticamente un'autodiagnosi. Il codice QR su ciascun disco di test contiene le informazioni per la calibrazione del disco, che l'analizzatore legge automaticamente quando esegue un test.

ESECUZIONE DEL QC CON CONTROLLI ESTERNI

Il produttore raccomanda di usare i controlli per NT-proBNP disponibili in commercio (consultare la sezione **Materiali/apparecchiature occorrenti ma non forniti**). I controlli per NT-proBNP devono essere manipolati e preparati secondo le corrispondenti istruzioni per l'uso.

1. Togliere dal frigorifero il sacchetto chiuso e tenerlo a temperatura ambiente (19 - 25 °C/66 - 77 °F) per almeno 15 minuti prima dell'analisi.
2. Aprire il sacchetto ed estrarre il disco di test.
3. Collocare il disco di 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 del controllo esterno (per l'ID si possono usare massimo 20 caratteri) o immettere l'ID del controllo esterno mediante un lettore di codici a barre.
7. Miscelare la fiala del controllo di qualità esterno capovolgendola con delicatezza diverse volte prima del campionamento.
8. **Analisi del campione di controllo esterno con IB10 sphingotest® NT-proBNP.**
 - Con una pipetta di precisione (fissa o regolata a 500 µl) aspirare lentamente il campione di controllo di qualità esterno ben miscelato nel puntale della pipetta.
 - Con la punta della pipetta affusolata 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 continua 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 elimini una eventuale contropressione che potrebbe causare la fuoriuscita di campione o la formazione di bolle d'aria.
 - Premere **QC** sul display dell'analizzatore Nexus IB10.
 - Quando il vassoio si apre, inserirvi il disco di test con il campione e premere **Run** (Esegui).
 - Il vassoio si chiude ed esegue una verifica di validità del disco.
 - Appare una schermata per la selezione di materiali di controllo di qualità (consultare la sezione **Impostazioni di controllo della qualità del Manuale d'uso dell'analizzatore Nexus IB10** per la procedura di aggiornamento del materiale di controllo di qualità [controlli esterni]).
 - Selezionare il materiale di controllo della qualità da analizzare.
 - Premere **OK** sul display dell'analizzatore Nexus IB10.
 - Dopo 20 minuti, l'analizzatore Nexus IB10 visualizzerà i risultati sullo schermo.
 - I risultati vengono stampati automaticamente (se selezionato durante l'impostazione), in caso contrario premere **Print** (Stampa).
 - Al termine del test, analizzare e confrontare il risultato con il valore atteso riportato nelle istruzioni per l'uso del controllo esterno per il livello del controllo esterno misurato usando l'IB10 sphingotest® NT-proBNP.
 - Rimuovere il disco di test e gettarlo nell'apposito contenitore.
 - Se il risultato del controllo esterno non rientra nell'intervallo atteso, consultare la sezione Controllo di qualità in basso.
Nota: se l'esecuzione del test viene annullata prima della visualizzazione del risultato, il disco di test non può essere riutilizzato e deve essere smaltito nel modo opportuno.

ANALISI DEI CAMPIONI DEL PAZIENTE SULL'ANALIZZATORE NEXUS IB10

1. Togliere dal frigorifero un sacchetto chiuso e tenerlo a temperatura ambiente (19 - 25 °C/66 - 77 °F) per almeno 15 minuti.
 2. Aprire il sacchetto ed estrarre il disco di test.
 3. Collocare il disco di 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 (per l'ID si possono usare massimo 20 caratteri) o immettere l'ID paziente mediante un lettore di codici a barre.
 7. Prima dell'analisi, miscelare la provetta con il campione di sangue intero del paziente capovolgendola con delicatezza più volte.
 - 8. Analisi del campione del paziente con IB10 sphingotest® NT-proBNP.**
 - 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 della pipetta affusolata 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 paziente nell'ingresso applicando una forza minima, ma continua 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 elimini 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 selezionato durante l'impostazione), in caso contrario premere **Print** (Stampa).
 - Rimuovere il disco di test e gettarlo nell'apposito contenitore.
- Nota: se l'esecuzione del test viene annullata prima della visualizzazione del risultato, il disco di test non può essere riutilizzato e deve essere smaltito nel modo opportuno.*

INTERPRETAZIONE DEI RISULTATI

L'intervallo della concentrazione di NT-proBNP riportato dall'analizzatore Nexus IB10 è compreso tra 30 pg/ml e 5.000 pg/ml. Risultati inferiori o superiori a questo intervallo saranno indicati rispettivamente con "**<30 pg/ml**" o "**>5.000 pg/ml**".

- **Valori di soglia decisionale raccomandati:**
 - Pazienti di età inferiore a 75 anni: 125 pg/ml
 - Pazienti di età pari o superiore a 75 anni: 450 pg/ml
- I risultati dell'NT-proBNP inferiori o uguali ai valori di soglia sono considerati al pari di valori normali, rappresentativi di pazienti non affetti da ICC.
- I risultati superiori ai valori di soglia decisionali raccomandati sono considerati anomali e rappresentativi di pazienti affetti da ICC.
- I risultati dell'NT-proBNP superiori a 5.000 pg/ml sono considerati valori molto alti per l'NT-proBNP ed eccedenti i limiti superiori dell'IB10 sphingotest® NT-proBNP.

Controllo qualità

CONTROLLI ESTERNI

La buona pratica di laboratorio prevede l'uso di controlli esterni atti a garantire il corretto funzionamento del disco di test. Prima di usare un nuovo lotto o fornitura di IB10 sphingotest® NT-proBNP, si consiglia di confermare il funzionamento del lotto effettuando l'analisi con controlli esterni (consultare la sezione **Materiali/apparecchiature occorrenti ma non forniti**) per assicurarsi che il test produrrà il risultato corretto. La frequenza dei test di controllo di qualità deve essere determinata in base alle procedure di controllo di qualità standard dei singoli laboratori. Alla conferma dei risultati attesi, i dischi di test sono pronti per l'uso con i campioni del paziente. I controlli devono essere usati, inoltre, ogni volta si abbiano dubbi sulla validità dei risultati del test. Se i controlli esterni non funzionano come previsto, non usare l'IB10 sphingotest® NT-proBNP e contattare il distributore di zona per assistenza tecnica.

CONTROLLO INTERNO

L'IB10 sphingotest® NT-proBNP contiene un controllo procedurale positivo. L'analizzatore Nexus IB10 determina automaticamente la presenza di questo controllo confermando 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

I risultati dell'IB10 sphingotest® NT-proBNP devono essere usati in combinazione con altre informazioni cliniche e di laboratorio. Le valutazioni dei campioni di plasma in litio eparina hanno evidenziato un aumento medio del 13% nei valori osservati rispetto ai campioni di plasma in EDTA. Un confronto di 48 campioni di plasma in EDTA e in litio eparina accoppiati ha prodotto una linea di regressione Passing-Bablok con la seguente equazione:

$$\text{Plasma in litio eparina} = 1,16 \text{ (plasma in EDTA)} - 2,38 \text{ pg/ml}$$

Coefficiente di correlazione, $r = 0,96$

Si sconsiglia di utilizzare in modo interscambiabile con questo test campioni dello stesso paziente trattati con litio eparina ed EDTA come anticoagulante. Occorre stabilire intervalli di riferimento per la valutazione dei campioni in litio eparina e per quelli in EDTA.

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

Nexus Dx, Inc. offre prodotti idonei per l'uso previsto. Consultare la letteratura specifica, relativa al prodotto, contenente le dichiarazioni sulla destinazioni 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 prodotti Nexus Dx, Inc. In nessun caso Nexus Dx, Inc. si riterrà responsabile per danni indiretti o consequenziali.

Per assistenza tecnica, rivolgersi al distributore di zona.

L'IB10 sphingotest® NT-proBNP è prodotto su licenza di Roche Diagnostics GmbH.

Caratteristiche prestazionali

INTERVALLO DI MISURAZIONE

È stato dimostrato che l'IB10 sphingotest® NT-proBNP fornisce risultati misurabili a livelli di NT-proBNP compresi tra 30 pg/ml a 5.000 pg/ml.

SENSIBILITÀ ANALITICA

Il LoD (Limite di rilevazione) per l'IB10 sphingotest® NT-proBNP è di 30 pg/ml, determinato secondo le linee guida EP17-A2 del Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI, ex NCCLS).¹² La proporzione di falsi positivi (α) e di falsi negativi (β) è inferiore al 5% (limite di bianco = 18 pg/ml).

Il limite di quantitazione (LoQ) è la concentrazione minima di NT-proBNP che può essere misurata in modo riproducibile con un coefficiente totale di variazione pari a massimo il 15%. È stato determinato essere pari a 50 pg/ml.

CROSS-REATTIVITÀ E SOSTANZE INTERFERENTI

Farmaci

Sono stati analizzati i seguenti farmaci per rilevarne potenziali interferenze nell'IB10 sphingotest® NT-proBNP (Tabella 1). L'elenco di farmaci comprende comuni medicinali che richiedono la prescrizione e da banco, nonché farmaci di sovente prescritti in una popolazione di pazienti cardiaci. I farmaci sono stati analizzati alle concentrazioni raccomandate nelle linee guida EP7-A2 approvate da CLSI "Interference Testing in Clinical Chemistry",¹³ o a concentrazioni almeno tre volte superiori alla concentrazione massima riportata dopo un dosaggio terapeutico. Non sono state osservate interferenze significative con l'IB10 sphingotest® NT-proBNP per i farmaci riportati nella tabella sottostante.

Tabella 1.

Farmaco	Farmaco	Farmaco
Paracetamolo	Caffeina	Metil-DOPA
Acido acetilsalicilico (aspirina)	Captopril	Nifedipina
Allopurinolo	Digossina	Fenitoina
Ampicillina	Dopamina	Teofillina
Acido ascorbico (vitamina C)	Eritromicina	Verapamil
Atenololo	Furosemide	

PROTEINE, PEPTIDI E SOSTANZE ENDOGENE

Sono state analizzate le seguenti proteine, peptidi e sostanze endogene per verificare l'interferenza e la cross-reattività potenziali nell'IB10 sphingotest® NT-proBNP alla concentrazione massima della sostanza indicata (Tabella 2). Nessuna sostanza ha dimostrato significativa cross-reattività o interferenza con il metodo fornito in CLSI EP7-A2.

Tabella 2.

Sostanza	Concentrazione massima
Proteine e peptidi	
BNP-32	3,5 µg/ml
Polipeptide natriuretico atriale (ANP) (1-28)	3,1 µg/ml
NT-ProANP (1-30)	3,5 µg/ml
NT-Pro-ANP (31-67)	1,0 µg/ml
NT-Pro-ANP (79-98)	1,0 µg/ml
Peptide natriuretico-53 di tipo C (CNP-53)	2,2 µg/ml
Endotelina I	20 pg/ml
Sostanze endogene	
Albumina	5 g/dl
Emoglobina	1,4 g/dl
Fattore reumatoide (FR)	1 500 IU/ml
Creatinina	2 mg/dl
Bilirubina	60 mg/dl
Trigliceridi	5 g/dl
Urea	18 mg/dl
Colesterolo	250 mg/dl
Biotina	400 ng/ml

EFFETTO GANCIO

Non è stato osservato un effetto gancio a dose elevata per concentrazioni di NT-proBNP fino a 300.000 pg/ml.

PRECISIONE

La precisione dell'IB10 sphingotest® NT-proBNP è stata determinata utilizzando campioni in cui normale plasma umano è stato addizionato con NT-proBNP ricombinante a tre concentrazioni (Tabella 3). La precisione intra-analisi e totale è stata ottenuta in due analisi al giorno, in replicati di 5 per ciascuna analisi a ciascun livello di concentrazione nell'arco di un periodo di 20 giorni per un numero totale di 200 ripetizioni a ciascun livello di concentrazione. I coefficienti di variazione (CV) intra-analisi e totali sono stati calcolati secondo le linee guida CLSI EP05-A3.¹⁴

Tabella 3.

Campione	Livello medio (pg/ml)	Precisione intra-analisi		Precisione totale	
		Dev. std. (pg/ml)	CV (%)	Dev. std. (pg/ml)	CV (%)
1	130,07	16,65	12,8	17,95	13,8
2	434,19	51,23	11,8	53,84	12,4
3	1615,8	184,20	11,4	187,43	11,6

CORRELAZIONE SANGUE INTERO Vs. PLASMA

È stato condotto uno studio di confronto nel corso del quale sono stati utilizzati campioni di sangue intero e plasma. Durante la conduzione 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, sono stati ottenuti una pendenza di 1,01 (95% C.I. = [0,97-1,06]), un'intercetta di 2,72 pg/ml e un coefficiente di correlazione di $r = 0,99$.

Valori attesi

VALORI DI SOGLIA DECISIONALE RACCOMANDATI

In seguito alla calibrazione basata sul test Roche Elecsys® proBNP II di riferimento, i valori di soglia decisionale raccomandati per l'IB10 sphingotest® NT-proBNP sono i seguenti:

- Pazienti di età inferiore a 75 anni: 125 pg/ml
- Pazienti di età pari o superiore a 75 anni: 450 pg/ml

Ogni laboratorio deve stabilire un intervallo di riferimento che rappresenta la popolazione di pazienti da sottoporre a valutazione.

CONFRONTO TRA METODI

È stato svolto uno studio sull'equivalenza tra l'IB10 sphingotest® NT-proBNP utilizzando l'analizzatore Nexus IB10 e il test Roche Elecsys® proBNP II. Sono stati analizzati in totale 321 campioni entro l'intervallo compreso tra 30 e 5.000 pg/ml. L'analisi di regressione Passing-Bablok ha registrato i seguenti risultati:

IB10 sphingotest® NT-proBNP = 0,97 (test Roche Elecsys® proBNP II) - 11,81 pg/ml

Coefficiente di correlazione, $r = 0,96$

RIFERIMENTI

1. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, on behalf of the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics—2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2012;125: e2-e220.
2. Consensus Recommendations for the Management of Chronic Heart Failure. *Am J Cardiol* 1999; 83(2A):1A-38A.
3. de Bold AJ. Heart atria granularity effects of changes in water-electrolyte balance. *Proc Soc Exp Biol Med* 1979;161:508-11.
4. de Bold AJ, Borenstein HB, Veress AT, et al. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extracts in rats. *Life Sci* 1981;28:89-94.
5. Hall, C. Essential biochemistry and physiology of (NT-pro) BNP. *Eur J Heart Fail* 2004;6:257-60.
6. Gotze JP, Kastrup J. Plasma pro-brain natriuretic peptides are strong biochemical markers in clinical cardiology. *Scan J Clin Lab Invest* 2001;61, Suppl 234:47-51.
7. The Criteria Committee of the New York Heart Association. Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels. 9th ed. Boston, Mass: Little, Brown and Co; 1994:253-256.
8. Costello-Boerrigter LC, Burnett JC. The prognostic value of N-terminal proB-type natriuretic peptide. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2005;2:194-201.
9. Cowie MR, Jourdain P, Maisel A, et al. Clinical applications of B-type natriuretic peptide (BNP) testing. *Eur Heart J* 2003;24:1710-18.
10. Mair J, Hammerer-Lercher A, Puschendorf B. The Impact of cardiac natriuretic peptide determination on the diagnosis and management of heart failure. *Clin Chem Lab Med* 2001;39:571-88.
11. McDonagh TA, Holmer S, Raymond I, et al. NT-proBNP and the diagnosis of heart failure: a pooled analysis of three European epidemiological studies. *Eur J Heart Fail* 2004;6:269-73.
12. 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.
13. 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.
14. 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.

Português

IB10 sphingotest® NT-proBNP

Para a determinação quantitativa de NT-proBNP em
sangue total e plasma humano com EDTA ou heparina lítica

Explicação dos símbolos

	Marca de conformidade CE
	Fabricante
	Número de catálogo
	Data de validade/Usar até
	Número do lote
	Dispositivo médico de diagnóstico <i>in vitro</i>
	Consultar as instruções de uso
	Conservar entre 2 °C e 8 °C
	Representante europeu autorizado
	Contém o suficiente para <n> testes
	Não reutilizar
	Número de série
	Inserir disco com a etiqueta voltada para cima

IB10 sphingotest® NT-proBNP

Para uso em diagnóstico *in vitro*

USO PREVISTO

O IB10 sphingotest® NT-proBNP é um teste rápido para a determinação quantitativa *in vitro* da fração n-terminal do pró-peptídeo natriurético cerebral (NT-proBNP) em sangue total ou plasma humano utilizando EDTA ou heparina lítica como anticoagulante. O teste de NT-proBNP se destina ao uso em conjunto com o Analisador Nexus IB10 e fornece resultados quantitativos em 20 minutos.

Este Teste foi elaborado para uso exclusivamente profissional e pode ser utilizado em laboratórios centrais hospitalares e em outros ambientes de cuidados de saúde, como serviços de emergência de prontos-socorros, unidades de terapia intensiva e outros locais onde se realizam testes laboratoriais remotos.

As determinações de NT-proBNP ajudam no diagnóstico e na gestão de insuficiência cardíaca congestiva (ICC).

RESUMO E EXPLICAÇÃO DO TESTE

A insuficiência cardíaca congestiva (ICC) é uma doença debilitante que afeta atualmente mais de 6 milhões de pessoas nos Estados Unidos, com aproximadamente 280.000 mortes associadas por ano.¹ Nos Estados Unidos, é a doença cardiovascular de crescimento mais rápido, tendo sido estimado que aproximadamente 20 milhões de americanos podem apresentar comprometimento cardíaco assintomático.²

A classe de neuro-hormônios cardíacos foi descrita pela primeira vez por de Bold *et al.*^{3,4} Essa família de moléculas estruturalmente semelhantes, mas geneticamente distintas inclui o peptídeo natriurético cerebral (BNP), o peptídeo natriurético atrial (ANP) e peptídeo natriurético tipo C (CNP). Esses três peptídeos natriuréticos (NPs) são sintetizados como precursores de peso molecular elevado. O NT-proBNP é um produto de clivagem de pró-peptídeo natriurético cerebral (proBNP). O proBNP da molécula precursora é um peptídeo composto por 108 aminoácidos.^{5,6} Durante a maturação intracelular do peptídeo, a clivagem dessa molécula precursora por uma endoproteinase resulta na formação do peptídeo BNP biologicamente ativo e do fragmento N-terminal com 76 aminoácidos biologicamente inativo, o NT-proBNP.⁷

Os NPs possuem potentes propriedades diuréticas, natriuréticas e vasodilatadoras e observou-se que são valiosos marcadores de diagnóstico e prognóstico em doença cardiovascular, particularmente em pacientes de ICC classes I-IV da NYHA (New York Heart Association).^{8,9} Em particular, a medição das concentrações plasmáticas de NT-proBNP é um recurso útil e valioso como auxílio no diagnóstico e na avaliação da gravidade em pacientes de ICC.^{10,11}

PRINCÍPIO

O sistema de imunoquímica da Nexus Dx combina química com microfluídica e fluxo centrífugo para preparar rapidamente plasma isento das células do sangue total, que, então, pode ser passado por um canal para ser reidratado, solubilizado e misturado com imunoconjungados desidratados e congelados. Usando uma combinação de fluxo ativo e ação capilar, a amostra de teste é medida quantitativamente em 20 minutos, com um nível de sinal ótico proporcional à concentração do(s) analito(s).

Após a adição da amostra do paciente, todo o teste é realizado no Analisador Nexus IB10, que fornece o controle da temperatura do disco, bem como a sequência, o fluxo centrífugo, a mistura, o tempo de incubação, a medição do sinal final, a quantificação e o relatório dos resultados. O disco de Teste inclui um controle interno positivo para garantir que o teste tenha sido executado corretamente. Cada lote é calibrado para garantir que a variabilidade entre lotes seja minimizada. A calibração específica ao lote e informações adicionais, como a data de validade do lote, encontram-se em uma etiqueta de código QR afixada em cada disco. É recomendável que os controles externos sejam testados a intervalos apropriados para confirmar que o sistema e o lote de teste estejam dentro dos limites aceitáveis.

REAGENTES

O IB10 sphingotest® NT-proBNP contém todos os reagentes necessários para avaliar o nível de NT-proBNP, incluindo anticorpos anti-NT-proBNP policlonais conjugados biotinilados, anticorpos anti-NT-proBNP monoclonais conjugados com corante e estreptavidina imobilizada na área de detecção do disco.

MATERIAIS FORNECIDOS

Cada caixa contém o seguinte:

- Discos de IB10 sphingotest® NT-proBNP, selados individualmente numa bolsa de folha de alumínio com um dessecante.
- Instruções de Uso.

MATERIAIS/EQUIPAMENTOS NECESSÁRIOS, MAS NÃO FORNECIDOS

1. Analisador Nexus IB10 – Modelo nº BCA-IB10.
2. Controles de NT-proBNP disponíveis comercialmente, para o Controle de Qualidade (CQ) externo. **Entre em contato com o distribuidor local** para obter os materiais recomendados para o CQ externo ou a assistência técnica relacionada.
3. Pistola de pipetas calibrada e reutilizável de volume fixo ou variável, de alta precisão e exatidão, capaz de administrar 500 µl de sangue total ou plasma.
4. Pontas de pipetas descartáveis capazes de aceitar e distribuir 500 µl de sangue total ou plasma.

PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS

- Exclusivamente para uso em diagnóstico *in vitro*.
- Siga atentamente as Instruções de Uso.
- Antes de testar controlos ou amostras de doentes, garantir que o software do Analisador esta actualizado com a versao mais recente. (Consultar o manual do Nexus IB10 para obter instrucoes específicas.)
- Use luvas descartáveis ao manusear as amostras.
- Manuseie as amostras com cuidado. As amostras e os discos de Teste usados devem ser tratados como potencialmente infecciosos e devem ser eliminados como materiais biologicamente perigosos em conformidade com os regulamentos locais.
- Lave bem as mãos após o manuseio.
- O resultado obtido pelo IB10 sphingotest® NT-proBNP não caracteriza um diagnóstico definitivo e deve ser interpretado pelo médico em conjunto com os resultados de outros de testes apropriados e com os achados clínicos do paciente.
- Mantenha o Teste na bolsa lacrada até que esteja pronto para uso.
- Não use o Teste se a bolsa estiver danificada ou se o lacre estiver rompido.
- Não use o Teste após a data de validade impressa na bolsa.
- Antes de usar, coloque a bolsa fechada à temperatura ambiente (19 a 25 °C/66 a 77 °F) por pelo menos 15 minutos.
- Sempre preste atenção à limpeza ao manusear o Teste. Evite contaminação por impressões digitais ou substâncias estranhas. Não contamine a entrada do canal da amostra.
- Não deixe cair nem danifique o disco.
- O disco de Teste deve ser inserido com o lado da etiqueta para cima na bandeja do Analisador Nexus IB10 imediatamente após a injeção da amostra no disco.
- Não vire o disco ao contrário.
- Este é um teste quantitativo; por isso, não deve ser feita nenhuma interpretação visual do resultado.

ARMAZENAMENTO E ESTABILIDADE

- Armazene o IB10 sphingotest® NT-proBNP entre 2 e 8 °C (35 a 46 °F) até a data de validade impressa na bolsa.
- O IB10 sphingotest® NT-proBNP é estável a 18-30 °C (64-86 °F) por 30 dias, quando mantido em sua bolsa lacrada e dentro do prazo de validade.

COLETA E PREPARAÇÃO DAS AMOSTRAS

- O IB10 sphingotest® NT-proBNP deve ser realizado com o uso de amostras de sangue total ou plasma com EDTA ou heparina lítica.
- Como as proteínas cardíacas são relativamente instáveis, recomenda-se testar as amostras assim que possível; todavia, sangue total deve ser testado em até 24 horas da coleta.
- As amostras de sangue total podem ser transportadas e armazenadas por até 24 horas à temperatura ambiente.
- As amostras de plasma devem ser mantidas congeladas a -20 °C (-4 °F) ou menos se for necessário armazenar por mais tempo.
- Permita que as amostras atinjam a temperatura ambiente (19 a 25 °C/66 a 77 °F) antes de realizar o teste.
- Para a realização de testes em série no mesmo paciente, deve-se usar o mesmo tipo de amostra (sangue total ou plasma com EDTA ou heparina lítica).

PROCEDIMENTO

Analisador Nexus IB10

Consulte o Manual do Usuário do Analisador Nexus IB10

Para saber como instalar, inicializar e obter instruções completas sobre o Analisador, consulte o **Manual do Usuário do Analisador Nexus IB10**. O operador deve consultar o Manual do Usuário antes do uso para se familiarizar com a correta operação e os procedimento de controle de qualidade.

EXECUÇÃO DA VERIFICAÇÃO DO SISTEMA E DA CALIBRAÇÃO DO DISCO

Toda vez que o Analisador Nexus IB10 é ligado, uma Verificação Automática é realizada automaticamente. O código QR em cada disco de Teste contém informações para a calibração do disco, as quais são lidas automaticamente pelo Analisador ao executar um teste.

EXECUÇÃO DO CQ COM CONTROLES EXTERNOS

O fabricante recomenda o uso de Controles de NT-proBNP disponíveis comercialmente (consulte a seção **Materiais/equipamentos necessários, mas não fornecidos**). Assegure que os controles de NT-proBNP sejam manuseados e preparados de acordo com as Instruções de Uso correspondentes.

1. Retire uma bolsa fechada da refrigeração e coloque-a à temperatura ambiente (19 a 25 °C/66 a 77 °F) por, pelo menos, 15 minutos antes de realizar o teste.
2. Abra a bolsa e retire o disco de Teste.
3. Coloque o disco de Teste em uma superfície plana.
4. No Analisador Nexus IB10, pressione **New Analysis** (Nova Análise).
5. O Analisador executará uma verificação geral do sistema.
6. Insira o número de identificação (ID) do controle externo (podem ser usados até 20 caracteres) manualmente ou por meio de um leitor de códigos de barras.
7. Misture o frasco do controle de qualidade externo, invertendo o frasco várias vezes, com delicadeza, antes da amostragem.
8. **Teste da amostra de controle externo com o IB10 sphingotest® NT-proBNP.**
 - Usando uma pipeta de precisão (fixa ou ajustada para 500 µl), extraia lentamente a amostra bem misturada do controle de qualidade externo para a ponta da pipeta.
 - Posicionando a ponta afunilada da pipeta a um ângulo de 45°, perfure o X no ponto vermelho para expor a entrada do canal da amostra.
 - Pressione lentamente para que a amostra do controle externo passe para a entrada, aplicando força mínima, porém contínua, sobre o êmbolo da pipeta.
 - Pressione a amostra até o primeiro ponto de parada na pipeta, a um ritmo que permita ao líquido preencher o canal completamente, e elimine qualquer pressão de retorno que possa resultar em respingamento da amostra ou na introdução de bolhas de ar.
 - No visor do Analisador Nexus IB10, pressione **QC**.
 - Quando a bandeja se abrir, insira o disco de Teste preenchido na bandeja e pressione **Run** (Executar).
 - A bandeja se fechará e executará uma verificação da validade do disco.
 - Uma tela para a seleção dos materiais de controle de qualidade é exibida (consulte a seção **Configurações do controle de qualidade no Manual do Usuário do Analisador Nexus IB10** para saber como atualizar o material de controle de qualidade [controles externos]).
 - Selecione o material do controle de qualidade a ser testado.
 - No visor do Analisador Nexus IB10, pressione **OK**.
 - Em 20 minutos, o Analisador Nexus IB10 exibirá os resultados na tela.
 - Os resultados serão impressos automaticamente (se definido na Configuração); caso contrário, pressione **Print** (Imprimir).
 - Quando o teste estiver concluído, analise e compare o resultado com o Valor Esperado informado nas Instruções de Uso do controle externo correspondente ao nível de controle externo que foi medido com o uso do IB10 sphingotest® NT-proBNP.
 - Retire o disco de Teste e descarte-o em um recipiente apropriado.
 - Se o resultado do controle externo estiver fora da faixa esperada, consulte a seção Controle de qualidade, abaixo.

Nota: se a execução do Teste for cancelada antes da exibição do resultado, o disco de Teste não poderá ser reutilizado e deverá ser devidamente descartado.

TESTE DE AMOSTRAS DE PACIENTES COM O ANALISADOR NEXUS IB10

1. Retire uma bolsa de Teste fechada da refrigeração e coloque-a à temperatura ambiente (19 a 25 °C/66 a 77 °F) por, pelo menos, 15 minutos.
2. Abra a bolsa e retire o disco de Teste.
3. Coloque o disco de Teste em uma superfície plana.
4. No Analisador Nexus IB10, pressione **New Analysis** (Nova Análise).
5. O Analisador executará uma verificação geral do sistema.
6. Insira o número de identificação de paciente (ID do Paciente; podem ser usados até 20 caracteres) manualmente ou por meio de um leitor de códigos de barras.
7. Misture o tubo de amostra de sangue total do paciente, invertendo o tubo várias vezes, com delicadeza, antes da realização do teste.
8. **Teste da amostra do paciente com o IB10 sphingotest® NT-proBNP.**
 - Usando uma pipeta de precisão (fixa ou ajustada para 500 µl), extraia lentamente a amostra bem misturada do paciente para a ponta da pipeta.
 - Posicionando a ponta afunilada da pipeta a um ângulo de 45°, perfure o X no ponto vermelho para expor a entrada do canal da amostra.
 - Pressione lentamente para que a amostra do paciente passe para a entrada, aplicando força mínima, porém contínua, sobre o êmbolo da pipeta.
 - Pressione a amostra até o primeiro ponto de parada na pipeta, a um ritmo que permita ao líquido preencher o canal completamente, e elimine qualquer pressão de retorno que possa resultar em respingamento da amostra ou na introdução de bolhas de ar.
 - No visor do Analisador Nexus IB10, pressione **OK**.
 - Quando a bandeja se abrir, insira o disco de Teste preenchido na bandeja e pressione **Run** (Executar).
 - Em 20 minutos, o Analisador Nexus IB10 exibirá os resultados na tela.
 - Os resultados serão impressos automaticamente (se definido na Configuração); caso contrário, pressione **Print** (Imprimir).
 - Retire o disco de Teste e descarte-o em um recipiente apropriado.

Nota: se a execução do Teste for cancelada antes da exibição do resultado, o disco de Teste não poderá ser reutilizado e deverá ser devidamente descartado.

INTERPRETAÇÃO DOS RESULTADOS

A faixa de concentração de NT-proBNP informada pelo Analisador Nexus IB10 é de 30 pg/ml a 5.000 pg/ml. Resultados acima ou abaixo dessa faixa serão exibidos como "<30 pg/ml" ou ">5.000 pg/ml", respectivamente.

- **Valores de limiares de decisão recomendados:**
 - Pacientes com menos de 75 anos de idade: 125 pg/ml
 - Pacientes com 75 anos de idade ou mais: 450 pg/ml
- Resultados com NT-proBNP inferior ou igual aos valores do limiar de decisão são considerados valores normais, representativos de pacientes sem ICC.
- Resultados superiores aos valores de limiares de decisão recomendados são considerados anormais e sugestivos de pacientes com ICC.
- Resultados com NT-proBNP superior a 5.000 pg/ml são considerados valores muito altos de NT-proBNP e excedem os limites superiores do IB10 sphingotest® NT-proBNP.

Controle de qualidade

CONTROLES EXTERNOS

Uma boa prática laboratorial inclui o uso de controles externos que garantam a correta execução do teste. Recomenda-se que, antes de usar um novo lote ou remessa de IB10 sphingotest® NT-proBNP, o desempenho do lote seja confirmado por um teste com controles externos (consulte a seção **Materiais/equipamentos necessários, mas não fornecidos**) para garantir que o teste produza o resultado correto. A frequência dos testes de controle de qualidade deve ser determinada de acordo com os procedimentos padrão de controle de qualidade de cada laboratório.

Após a confirmação dos resultados esperados, os discos de teste estão prontos para serem usados com amostras de pacientes. Os controles também deverão ser usados sempre que a validade dos resultados dos testes for questionável. Se os controles externos não tiverem o desempenho esperado, não use o IB10 sphingotest® NT-proBNP e entre em contato com seu distribuidor local para obter assistência técnica.

CONTROLE INTERNO

O IB10 sphingotest® NT-proBNP tem um controle integrado de procedimento positivo. O Analisador Nexus IB10 determina automaticamente a presença desse controle, confirmando, assim, que a execução do teste produziu um resultado válido. Se o controle não se formar ou se não for reconhecido pelo Analisador, o resultado do teste será considerado "inválido" e o teste deverá ser repetido.

LIMITAÇÕES

The Os resultados do IB10 sphingotest® NT-proBNP devem ser usados em conjunto com outras informações laboratoriais e clínicas disponíveis. As avaliações das amostras de plasma com heparina lítica demonstraram um aumento médio de 13% nos valores observados, em comparação com as amostras de plasma com EDTA. Uma comparação de 48 amostras de plasma com EDTA e heparina lítica produziu uma linha de regressão de Passing-Bablok com a seguinte equação:

$$\text{Plasma com heparina lítica} = 1,16 \text{ (plasma com EDTA)} - 2,38 \text{ pg/mL}$$

Coefficiente de correlação, $r = 0,96$

Não é recomendável utilizar alternadamente amostras anticoaguladas com heparina lítica e EDTA do mesmo paciente com este Teste. Faixas de referência devem ser estabelecidas para a avaliação das amostras com heparina lítica e das amostras com EDTA.

Outras substâncias e/ou fatores não mencionados, como erros técnicos ou de procedimento, podem interferir no teste e causar resultados inexatos.

A Nexus Dx, Inc. oferece os produtos para o seu uso previsto. Consulte a literatura específica do produto para verificar o uso previsto declarado de cada produto. As declarações do produto estão sujeitas a alteração. As garantias expressas e implícitas da Nexus Dx, Inc. (inclusive as garantias implícitas de comercialização e adequação) dependem do cumprimento ou observância das instruções publicadas pela Nexus Dx, Inc. para o uso dos produtos da Nexus Dx, Inc. A Nexus Dx, Inc. não se responsabilizará, sob circunstância alguma, por nenhum dano indireto ou consequente.

Para obter assistência técnica, consulte seu distribuidor local.

O IB10 sphingotest® NT-proBNP é fabricado sob licença da Roche Diagnostics GmbH.

Características de desempenho

FAIXA DE MEDAÇÃO

O IB10 sphingotest® NT-proBNP demonstrou produzir resultados mensuráveis em níveis de NT-proBNP de 30 a 5.000 pg/ml.

SENSIBILIDADE ANALÍTICA

O limite de detecção (LoD) do IB10 sphingotest® NT-proBNP é de 30 pg/ml, determinado de acordo com a diretriz EP17-A2 do (CSLI antigo NCCLS)¹². A proporção de falsos positivos (α) e falsos negativos (β) é inferior a 5% (limite de branco = 18 pg/ml).

O limite de quantificação (LoQ) é a concentração mais baixa de NT-proBNP que pode ser medida de forma reproduzível com um coeficiente de variação total de, no máximo, 15%. Determinou-se como sendo de 50 pg/ml.

REATIVIDADE CRUZADA E SUBSTÂNCIAS INTERFERENTES

Fármacos

Os fármacos a seguir foram testados quanto à sua potencial interferência no IB10 sphingotest® NT-proBNP (Tabela 1). A lista de fármacos abrange medicamentos prescritos e de venda livre comuns, bem como aqueles frequentemente prescritos para a população de pacientes cardíacos.

Os fármacos foram testados às concentrações recomendadas pela Diretriz EP7-A2 aprovada do CLSI, 'Interference Testing in Clinical Chemistry'¹³ (Testes de interferência em química clínica), ou, no mínimo, a três vezes a concentração mais alta relatada após uma dose terapêutica. Não foi observada nenhuma interferência significativa dos fármacos relacionados na tabela abaixo no uso do IB10 sphingotest® NT-proBNP.

Tabela 1.

Fármaco	Fármaco	Fármaco
Acetaminofeno	Cafeína	Metildopa
Ácido acetilsalicílico (aspirina)	Captopril	Nifedipina
Alopurinol	Digoxina	Fenitoína
Ampicilina	Dopamina	Teofilina
Ácido ascórbico (vitamina C)	Eritromicina	Verapamil
Atenolol	Furosemida	

PROTEÍNAS, PEPTÍDEOS E SUBSTÂNCIAS ENDÓGENAS

As proteínas, peptídeos e substâncias endógenas a seguir foram testados quanto à potencial reatividade cruzada e interferência no IB10 sphingotest® NT-proBNP à concentração máxima da substância indicada (Tabela 2). Nenhuma substância demonstrou reatividade cruzada ou interferência significativa com o uso do método disposto pela Diretriz EP7-A2 do CLSI.

Tabela 2.

Substância	Concentração máxima
Proteínas e peptídeos	
BNP-32	3,5 µg/ml
Peptídeo natriurético atrial (ANP) (1-28)	3,1 µg/ml
NT-ProANP (1-30)	3,5 µg/ml
NT-Pro-ANP (31-67)	1,0 µg/ml
NT-Pro-ANP (79-98)	1,0 µg/ml
Peptídeo natriurético tipo C 53 (CNP-53)	2,2 µg/ml
Endotelina I	20 pg/ml
Substâncias endógenas	
Albumina	5 g/dl
Hemoglobina	1,4 g/dl
Fator reumatoide (FR)	1.500 IU/ml
Creatinina	2 mg/dl
Bilirrubina	60 mg/dl
Triglicérides	5 g/dl
Ureia	18 mg/dl
Colesterol	250 mg/dl
Biotina	400 ng/ml

EFEITO GANCHO

Não se observou efeito de gancho de dose elevada para as concentrações de NT-proBNP de até 300.000 pg/ml.

PRECISÃO

A precisão do IB10 sphingotest® NT-proBNP foi determinada utilizando amostras nas quais adicionou-se NT-proBNP recombinante ao plasma humano normal em três concentrações (Tabela 3). A precisão interserial e a precisão total foram realizadas em duas execuções por dia, em réplicas de 5 por execução em cada nível de concentração ao longo de um período de 20 dias, para um número total de 200 repetições em cada nível de concentração. Os coeficientes de variação (CVs) interserais e totais foram calculados de acordo com a Diretriz EP05-A3 do CLSI.¹⁴

Tabela 3.

Amostra	Nível médio (pg/ml)	Precisão interserial		Precisão total	
		DP (pg/ml)	CV (%)	DP (pg/ml)	CV (%)
1	130,07	16,65	12,8	17,95	13,8
2	434,19	51,23	11,8	53,84	12,4
3	1615,8	184,20	11,4	187,43	11,6

COMPARAÇÃO SANGUE TOTAL Vs. PLASMA

Foi realizado um estudo de comparação utilizando amostras de sangue total e plasma. Realizando uma análise de regressão de Passing-Bablok comparando as concentrações de sangue total com as concentrações de plasma correspondentes em amostras do mesmo sujeito, foram obtidos uma inclinação de 1,01 (95% I.C. = [0,97-1,06], uma intercepção de 2,72 pg/ml e um coeficiente de correlação de $r = 0,99$.

Valores esperados

VALORES DE LIMIARES DE DECISÃO RECOMENDADOS

Considerando-se a calibração baseada no ensaio de referência proBNP II da Roche Elecsys®, os valores de limiares de decisão recomendados para o IB10 sphingotest® NT-proBNP são os seguintes:

- Pacientes com menos de 75 anos de idade: 125 pg/ml
- Pacientes com 75 anos de idade ou mais: 450 pg/ml

Cada laboratório deve estabelecer uma faixa de referência que represente a população de pacientes a ser avaliada.

COMPARAÇÃO DE MÉTODOS

Foi realizado um estudo de equivalência entre o IB10 sphingotest® NT-proBNP usando o Analisador Nexus IB10 e o ensaio proBNP II da Roche Elecsys®. Um total de 321 amostras foi testado na faixa de 30-5.000 pg/ml. A regressão de Passing-Bablok foi a seguinte:

IB10 sphingotest® NT-proBNP = 0,97 (ensaio proBNP II da Roche Elecsys®) - 11,81 pg/mL

Coeficiente de correlação, $r = 0,96$

REFERÊNCIAS

1. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, on behalf of the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics—2012 update: a report from the American Heart Association. Circulation 2012;125: e2-e220.
2. Consensus Recommendations for the Management of Chronic Heart Failure. Am J Cardiol 1999; 83(2A):1A-38A.
3. de Bold AJ. Heart atria granularity effects of changes in water-electrolyte balance. Proc Soc Exp Biol Med 1979;161:508-11.
4. de Bold AJ, Borenstein HB, Veress AT, et al. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extracts in rats. Life Sci 1981;28:89-94.
5. Hall, C. Essential biochemistry and physiology of (NT-pro) BNP. Eur J Heart Fail 2004;6:257-60.
6. Gotze JP, Kastrup J. Plasma pro-brain natriuretic peptides are strong biochemical markers in clinical cardiology. Scan J Clin Lab Invest 2001;61, Suppl 234:47-51.
7. The Criteria Committee of the New York Heart Association. Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels. 9th ed. Boston, Mass: Little, Brown and Co; 1994:253-256.
8. Costello-Boerrigter LC, Burnett JC. The prognostic value of N-terminal proB-type natriuretic peptide. Nat Clin Pract Cardiovasc Med 2005;2:194-201.
9. Cowie MR, Jourdain P, Maisel A, et al. Clinical applications of B-type natriuretic peptide (BNP) testing. Eur Heart J 2003;24:1710-18.
10. Mair J, Hammerer-Lercher A, Puschendorf B. The Impact of cardiac natriuretic peptide determination on the diagnosis and management of heart failure. Clin Chem Lab Med 2001;39:571-88.
11. McDonagh TA, Holmer S, Raymond I, et al. NT-proBNP and the diagnosis of heart failure: a pooled analysis of three European epidemiological studies. Eur J Heart Fail 2004;6:269-73.
12. 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.
13. 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.
14. 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.

Español

IB10 sphingotest® NT-proBNP

Para la determinación cuantitativa de NT-proBNP en
sangre total y plasma humano con EDTA y heparina de litio

Explicación de los símbolos

	Marcado CE de conformidad
	Fabricante
	Número de catálogo
	Fecha de caducidad
	Número de lote
	Dispositivo médico para diagnóstico <i>in vitro</i>
	Consulte las instrucciones de uso
	Almacenar entre 2 °C y 8 °C
	Representante europeo autorizado
	Contenido suficiente para <n> pruebas
	No reutilizar
	Número de serie
	Insertar el lado del disco con la etiqueta hacia arriba

IB10 sphingotest® NT-proBNP

Para uso diagnóstico *in vitro*

USO PREVISTO

La prueba IB10 sphingotest® NT-proBNP es una prueba rápida rápida, para la determinación cuantitativa *in vitro* del péptido natriurético pro-cerebral N-terminal (NT-proBNP) en sangre total o plasma con heparina de litio o en EDTA como anticoagulante. La prueba NT-proBNP está destinada para ser utilizada en conjunción con el analizador Nexus IB10 y proporciona resultados cuantitativos en 20 minutos.

Esta prueba está diseñada para uso profesional y solo puede ser utilizada en los laboratorios centrales de los hospitales y en los centros de atención alternativos, tales como los servicios de urgencias, unidades de cuidados intensivos y demás lugares donde se practiquen pruebas a la cabecera del paciente.

Las determinaciones de NT-proBNP son útiles en el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC).

RESUMEN Y EXPLICACIÓN DE LA PRUEBA

La insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) es una enfermedad debilitante, que actualmente afecta a más de 6 millones de personas en Estados Unidos, con aproximadamente 280.000 muertes asociadas cada año.¹ En los Estados Unidos, es la enfermedad cardiovascular que más rápido crece y se ha estimado que aproximadamente 20 millones más de americanos podrían tener una deficiencia cardiaca asintomática.²

La clase de neurohormonas cardiacas se describió por primera vez por de Bold *et al.*^{3,4} Esta familia de moléculas, estructuralmente similares pero genéticamente distintas, incluye PNC, péptido natriurético atrial (PNA) y péptido natriurético de tipo C (CNP). Estos tres péptidos natriuréticos (PN) se sintetizan como precursores del alto peso molecular. NT-proBNP es un producto de la escisión del péptido natriurético pro-cerebral (proBNP).

La molécula precursora proBNP es un péptido que consta de 108 aminoácidos^{5,6}. Durante la maduración del péptido intracelular, la escisión de esta molécula precursora por una endoproteína tiene como resultado la formación del péptido biológicamente activo BNP y el fragmento terminal N aminoácido 76 biológicamente inactivo, NT-proBNP.⁷

Los PN poseen potentes propiedades diuréticas, natriuréticas y vasodilatadoras, y se sabe que son valiosos marcadores de diagnóstico y pronóstico de enfermedades cardiovasculares, en especial en los pacientes con IC de clase I-IV de la New York Heart Association (NYHA).^{8,9} En particular, la medición de concentraciones en plasma de NT-proBNP tiene utilidad como valiosa herramienta para ayudar en el diagnóstico y la evaluación de la gravedad de los pacientes con IC.^{10,11}

PRINCIPIO

El sistema de inmunoquímica de Nexus Dx combina la química con la microfluídica y el flujo centrífugo para preparar rápidamente un plasma libre de células a partir de sangre total, que posteriormente se puede movilizar a través de un canal para rehidratar, solubilizar y mezclar con inmunoconjungados liofilizados. Utilizando una combinación de flujo activo y la acción capilar, la muestra de la prueba está lista para ser medida cuantitativamente en 20 minutos con un nivel de señal óptica proporcional a la concentración del (de los) analito(s).

Después de la incorporación de la muestra del paciente, toda la prueba se realiza dentro del analizador Nexus IB10, que proporciona un control de la temperatura del disco, así como la secuencia, el flujo centrífugo, la mezcla, el tiempo de incubación, la medición final de la señal, la cuantificación y la notificación de los resultados. El disco de prueba incluye un control interno positivo para asegurar que ha funcionado correctamente. Cada lote se calibra para minimizar la variabilidad de lote a lote. Una etiqueta con código QR pegada a cada disco contiene la calibración específica de cada lote junto con información adicional, como la fecha de caducidad del lote. Se recomienda probar controles externos en intervalos de tiempo apropiados para confirmar que el rendimiento del sistema y del lote de prueba se encuentran dentro de los límites aceptables.

REACTIVOS

La prueba IB10 sphingotest® NT-proBNP contiene todos los reactivos necesarios para evaluar los niveles de NT-proBNP, incluido un anticuerpo monoclonal anti-NT-proBNP conjugado con biotina, un anticuerpo monoclonal anti-NT-proBNP conjugado con tinte y estreptavidina inmovilizada en la zona de detección del disco.

MATERIALES INCLUIDOS

Cada caja contiene lo siguiente:

- Discos de prueba IB10 sphingotest® NT-proBNP, cada uno de ellos sellado individualmente en una bolsa de aluminio con un desecante.
- Instrucciones de uso (IFU).

MATERIALES/EQUIPOS NECESARIOS, PERO NO INCLUIDOS

1. Analizador Nexus IB10 – Modelo #BCA-IB10.
2. Controles de NT-proBNP disponibles en el mercado para el control de calidad (CC) externo. **Póngase en contacto con el distribuidor en su área** para recibir materiales de CC externos recomendados o asistencia técnica relacionada.
3. Pistola de pipeta calibrada reutilizable de volumen fijo o variable, de alta precisión y exactitud, capaz de suministrar 500 µl de sangre total o de plasma.
4. Puntas de pipeta desechables capaces de recibir y suministrar 500 µl de sangre total o de plasma.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

- Exclusivamente para uso diagnóstico *in vitro*.
- Siga atentamente las instrucciones de uso.
- Antes de someter a la prueba los controles o las muestras del paciente, asegúrese de que el software del analizador esté actualizado a la última versión. (Consulte el manual de Nexus IB10 si desea instrucciones específicas).
- Lleve guantes desechables cuando manipule las muestras.
- Manipule las muestras con cuidado. Las muestras y los discos de pruebas usados deben tratarse como potencialmente infecciosos y deben desecharse como material biopeligroso siguiendo las normativas locales.
- Lávese bien las manos después de la manipulación.
- El resultado obtenido en la prueba IB10 sphingotest® NT-proBNP no proporciona un diagnóstico definitivo y debe ser interpretado por un médico, en conjunto con otros resultados de pruebas apropiadas y los datos clínicos del paciente.
- Conserve la prueba en la bolsa sellada hasta que esté listo para usarla.
- No use la prueba si la bolsa está dañada o el sello está roto.
- No use la prueba después de la fecha de caducidad impresa en la bolsa.
- Antes de usarla, ponga la bolsa sin abrir a temperatura ambiente (de 19 a 25 °C/de 66 a 77 °F) durante al menos 15 minutos.
- Preste siempre atención a la limpieza cuando manipule la prueba. Evite la contaminación de huellas digitales o sustancias extrañas. No contamine el canal de entrada de la muestra.
- No deje caer ni dañe el disco.
- El disco de prueba debe ser insertado con el lado de la etiqueta hacia arriba en la bandeja del analizador Nexus IB10 inmediatamente después de injectar la muestra en el disco.
- No le dé la vuelta al disco.
- Esta es una prueba cuantitativa, por lo tanto no debe realizarse una interpretación visual de los resultados.

ALMACENAMIENTO Y ESTABILIDAD

- Guarde la prueba IB10 sphingotest® NT-proBNP a una temperatura entre 2 y 8 °C (35 a 46 °F) hasta la fecha de caducidad impresa en la bolsa.
- La prueba IB10 sphingotest® NT-proBNP en su bolsa sellada es estable a una temperatura de 18 ° a 30 °C/64 ° a 86 °F durante 14 días, siempre y cuando no se supere la fecha de caducidad impresa en la bolsa.

RECOGIDA Y PREPARACIÓN DE LAS MUESTRAS

- La prueba IB10 sphingotest® NT-proBNP debe realizarse usando muestras de sangre total o plasma heparinizadas con litio.
- Las proteínas cardíacas son relativamente inestables por lo que se recomienda que se realice la prueba sobre la muestra lo antes posible; no obstante, en sangre total, la prueba puede realizarse en las 24 horas siguientes a su recogida.
- Las muestras de sangre total y plasma pueden transportarse y almacenarse hasta 24 horas a temperatura ambiente.
- Las muestras de plasma deben mantenerse congeladas a -20 °C (-4 °F) o a una temperatura inferior si se requiere más tiempo de almacenamiento.
- Espere hasta que las muestras alcancen la temperatura ambiente (de 19 a 25 °C/de 66 a 77 °F) antes de realizar la prueba.
- Para pruebas en serie del mismo paciente, debe utilizar el mismo tipo de muestra (sangre o plasma citratados o heparinizados con litio).

PROCEDIMIENTO

Analizador Nexus IB10

Consulte el Manual del usuario del analizador Nexus IB10

Para obtener las instrucciones completas sobre la instalación, la puesta en marcha y uso del analizador, consulte el **manual del usuario del analizador Nexus IB10**. El operador debe consultar el manual del usuario antes de su uso para familiarizarse con el funcionamiento y los procedimientos de control de calidad adecuados.

LLEVAR A CABO LA COMPROBACIÓN DEL SISTEMA Y LA CALIBRACIÓN DEL DISCO

Cada vez que se enciende el analizador Nexus IB10, se realiza automáticamente un autochequeo. El código QR en cada disco de prueba contiene información para la calibración del disco que el analizador lee automáticamente cuando se ejecuta una prueba.

EJECUCIÓN DE CONTROL DE CALIDAD CON CONTROLES EXTERNOS

El fabricante recomienda el uso de controles de dímero D disponibles en el mercado (por favor consulte la sección de **Materiales y equipos necesarios, pero no incluidos**). Asegúrese de que los controles de NT-proBNP sean manipulados y preparados de acuerdo con las instrucciones de uso correspondientes.

1. Saque una bolsa cerrada de la cámara de refrigeración y póngala a temperatura ambiente (19 ° a 25 °C/66 ° a 77 °F) durante al menos 15 minutos antes de realizar la prueba.
2. Abra la bolsa y saque el disco de prueba.
3. Coloque el disco de prueba sobre una superficie plana.
4. En el analizador Nexus IB10 pulse **New Analysis** (Nuevo análisis).
5. El analizador llevará a cabo una comprobación general del sistema.
6. Introduzca el ID de control externo de forma manual (se puede utilizar hasta 20 caracteres para la identificación) o introduzca el ID de control externo mediante el uso del escáner de código de barras.
7. Mezcle el vial de control de calidad externo dándole la vuelta varias veces antes de analizar la muestra.
8. **Análisis de la muestra de control externo en el disco de prueba IB10 sphingotest® NT-proBNP.**
 - Usando una pipeta de precisión (fija o ajustada a 500 µl), extraiga lentamente una muestra bien mezclada de control de calidad externo, al interior de la punta de la pipeta.
 - Usando la punta de pipeta cónica en un ángulo de 45 grados, perfore la X en el punto rojo para exponer el canal de entrada de la muestra.
 - Lentamente exprima la muestra de control externo en la entrada, aplicando una fuerza mínima, pero continua, en el émbolo de la pipeta.
 - Exprima la muestra en la primera parada de la pipeta, a una velocidad que permita que el fluido llene el canal por completo y elimine cualquier contrapresión que pueda producir salpicaduras de la muestra o introducir burbujas de aire.
 - En el analizador Nexus IB10 pulse **QC**.
 - Cuando se abra la bandeja, inserte el disco de prueba cargado en la bandeja y pulse **Run** (Ejecutar).
 - La bandeja se cerrará y realizará una comprobación de la validez del disco.
 - Aparece una pantalla para seleccionar los materiales de control de calidad (consulte la sección **Configuración del control de calidad** del **Manual del usuario del analizador Nexus IB10** para obtener información sobre cómo actualizar el material del control de calidad [controles externos]).
 - Seleccione el material del control de calidad que se va a probar.
 - En el display del analizador Nexus IB10 pulse **OK**.
 - En 20 minutos, el analizador Nexus IB10 mostrará los resultados en la pantalla.
 - Los resultados se imprimirán de forma automática (si se selecciona esta opción durante la configuración) o presionando **Print** (Imprimir).
 - Cuando se complete la prueba, analice y compare el resultado con el valor esperado indicado en las instrucciones de uso del control externo correspondientes al nivel de control externo medido por medio del disco de la prueba IB10 sphingotest® NT-proBNP.
 - Retire y deseche el disco de prueba en un recipiente apropiado.
 - Si el resultado del control externo está fuera del rango esperado, consulte la sección de Control de calidad a continuación.
Nota: Si la prueba se cancela antes de que genere un resultado, el disco de prueba no puede ser reutilizado y debe ser desecharlo apropiadamente.

ANÁLISIS DE MUESTRAS DE PACIENTES EN EL ANALIZADOR NEXUS IB10

1. Saque una bolsa de prueba cerrada de la cámara refrigeración y póngala a temperatura ambiente (19 a 25 °C/66 a 77 °F) durante al menos 15 minutos.
2. Abra la bolsa y saque el disco de prueba.
3. Coloque el disco de prueba sobre una superficie plana.
4. En el analizador Nexus IB10 pulse **New Analysis** (Nuevo análisis).
5. El analizador llevará a cabo una comprobación general del sistema.
6. Introduzca el ID del paciente de forma manual (se puede utilizar hasta 20 caracteres para la identificación) o introduzca el ID del paciente mediante el uso del escáner de código de barras.
7. Mezcle el tubo de la muestra de sangre total del paciente invirtiendo el tubo suavemente varias veces antes de realizar la prueba.
8. **Análisis de la muestra de control externo en el disco de prueba IB10 sphingotest® NT-proBNP.**
 - Usando una pipeta de precisión (fija o ajustada a 500 µl), extraiga lentamente una muestra bien mezclada del paciente, al interior de la punta de la pipeta.
 - Usando la punta de pipeta cónica en un ángulo de 45 grados, perfore la **X** en el punto rojo para exponer el canal de entrada de la muestra.
 - Lentamente exprima la muestra del paciente en la entrada, aplicando una fuerza mínima, pero continua, en el émbolo de la pipeta.
 - Exprima la muestra en la primera parada de la pipeta, a una velocidad que permita que el fluido llene el canal por completo y elimine cualquier contrapresión que pueda producir salpicaduras de la muestra o introducir burbujas de aire.
 - En el display del analizador Nexus IB10 pulse **OK**.
 - Cuando se abra la bandeja, inserte el disco de prueba cargado en la bandeja y pulse **Run** (Ejecutar).
 - En 20 minutos, el analizador Nexus IB10 mostrará los resultados en la pantalla.
 - Los resultados se imprimirán de forma automática (si se selecciona esta opción durante la configuración) o presionando **Print** (Imprimir).
 - Retire y deseche el disco de prueba en un recipiente apropiado.

Nota: Si la prueba se cancela antes de que genere un resultado, el disco de prueba no puede ser reutilizado y debe ser desecharlo apropiadamente.

INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

El rango de concentración de NT-proBNP indicado por el analizador Nexus IB10 es de 30 pg/ml a 5 000 pg/ml. Los resultados por debajo o por encima de este rango se mostrarán como “< 30 pg/ml” o “> 5 000 pg/ml”, respectivamente.

- **Valores de umbral de decisión recomendados:**
 - Pacientes menores de 75 años: 125 pg/ml
 - Pacientes mayores de 75 años: 450 pg/ml
- Los resultados de NT-proBNP inferiores o iguales a los valores de umbral de decisión son considerados valores normales, representativos de los pacientes sin ICC.
- Los resultados que superen los valores de umbral de decisión recomendados son considerados anormales y sugieren pacientes con ICC.
- Los resultados de NT-proBNP que superen los 5.000 pg/mL se consideran valores muy altos para NT-proBNP y superan los límites superiores de la prueba IB10 sphingotest® NT-proBNP.

Control de calidad

CONTROLES EXTERNOS

Los principios de prácticas correctas de laboratorio incluyen el uso de controles externos para garantizar el rendimiento adecuado del disco de prueba. Antes de utilizar un nuevo lote de pruebas IB10 sphingotest® NT-proBNP, se recomienda confirmar el rendimiento del lote mediante pruebas con controles externos (véase la sección **Materiales y equipos necesarios, pero no incluidos**) para asegurarse de que la prueba producirá el resultado correcto. La frecuencia de las pruebas de control de calidad se debe determinar de acuerdo con los procedimientos de control de calidad de laboratorio estándar individuales. Tras la confirmación de los resultados esperados, los discos de prueba están listos para su uso con muestras de pacientes. Los controles también deberían utilizarse en cualquier momento en que validez de los resultados sea cuestionable. Si los controles externos no funcionan como se esperaba, no utilice la prueba IB10 sphingotest® NT-proBNP y póngase en contacto con su distribuidor local para obtener asistencia técnica.

CONTROL INTERNO

Cada prueba IB10 sphingotest® NT-proBNP cuenta con un control de procedimiento positivo integrado. El analizador Nexus IB10 determina automáticamente la presencia de este control, lo que confirma que la ejecución de la prueba haya dado un resultado válido. Si el control no se lleva a cabo o no es reconocido por el analizador, el resultado de la prueba se considera "no válido" y la prueba debe repetirse.

LIMITACIONES

Los resultados de la prueba IB10 sphingotest® NT-proBNP se deben utilizar junto con el resto de información de laboratorio y clínica disponible. En las evaluaciones de muestras de plasma con heparina de litio se observa un incremento medio del 13% en comparación con los valores observados en las muestras de plasma EDTA. En un estudio comparativo de 48 muestras pareadas de plasma con heparina de litio y con EDTA se observó una línea de regresión de Passing-Block con la siguiente ecuación:

$$\text{Plasma heparina de litio} = 1,16 \text{ (plasma EDTA)} - 2,38 \text{ pg/ml}$$

Coeficiente de correlación, $r = 0,96$

No se recomienda utilizar en esta prueba de forma intercambiable muestras del mismo paciente anticoaguladas con EDTA y con heparina de litio. Se deben establecer rangos de referencia para la evaluación de muestras con heparina de litio y muestras con EDTA.

Otras sustancias o factores no listados, por ejemplo errores técnicos o de procedimiento, pueden interferir con la prueba y ocasionar resultados imprecisos.

Nexus Dx, Inc. ofrece productos para su uso concebido. Consulte la literatura específica del producto para las declaraciones de uso concebido de cada producto. Las especificaciones del producto pueden cambiar. Las garantías expresas o implícitas de Nexus Dx, Inc. (incluidas las garantías implícitas de comerciabilidad e idoneidad) dependen del respeto de, o cumplimiento de, indicaciones publicadas por Nexus Dx, Inc. respecto al uso de productos de Nexus Dx, Inc. Bajo ningún concepto Nexus Dx, Inc. será responsable de daños indirectos o consecuentes.

Para recibir asistencia técnica contacte con el distribuidor de su zona.

La prueba IB10 sphingotest® NT-proBNP está fabricada bajo licencia de Roche Diagnostics GmbH.

Características de rendimiento

RANGO DE MEDICIÓN

La prueba IB10 sphingotest® NT-proBNP ha demostrado proporcionar resultados mensurables a niveles de NT-proBNP de 30 pg/ml a 5.000 pg/ml.

SENSIBILIDAD ANALÍTICA

El LoD (límite de detección) para la prueba IB10 sphingotest® NT-proBNP es 30 pg/ml, que se determina de acuerdo a la directriz EP17-A2 del (CLSI, antes NCCLS).¹² La proporción de falsos positivos (α) y falsos negativos (β) es menos del 5% (límite de uniformidad = 18 pg/ml).

El LoQ (límite de cuantificación) es la concentración de NT-proBNP más baja que puede medirse de forma reproducible con un coeficiente de variación total máximo del 15%. Se determinó que este límite es de 50 pg/ml.

REACTIVIDAD CRUZADA Y SUSTANCIAS INTERFERENTES

Fármacos

Se analizaron los siguientes fármacos para determinar su posible interferencia con la prueba IB10 sphingotest® NT-proBNP (Tabla 1). La lista de fármacos incluye compuestos comunes recetados y de venta libre, así como medicamentos prescritos con frecuencia para una población de pacientes cardíacos. Los fármacos fueron analizados en concentraciones recomendadas por la directriz EP7-A2, aprobada por el CLSI "Interference Testing in Clinical Chemistry",¹³ o en concentraciones de al menos tres veces la concentración más elevada hallada después de una dosis terapéutica. No se observó una interferencia significativa en la medición de la prueba IB10 sphingotest® NT-proBNP con respecto a los fármacos incluidos en la tabla siguiente.

Tabla 1.

Fármaco	Fármaco	Fármaco
Paracetamol	Cafeína	Metildopa
Ácido acetilsalicílico (aspirina)	Captopril	Nifedipino
Alopurinol	Digoxina	Fenitoína
Ampicilina	Dopamina	Teofilina
Ácido ascórbico (vitamina C)	Eritromicina	Verapamilo
Atenolol	Furosemida	

PROTEÍNAS, PÉPTIDOS Y SUSTANCIAS ENDÓGENAS

Se analizaron las siguientes proteínas, péptidos y sustancias endógenas para determinar su posible reactividad cruzada e interferencia con la prueba IB10 sphingotest® NT-proBNP a la concentración máxima de la sustancia indicada (Tabla 2). Ninguna sustancia presentó un nivel significativo de reactividad cruzada o interferencia, utilizando el método proporcionado por la directriz EP7-A2, del CLSI.

Tabla 2.

Sustancia	Concentración máxima
Proteínas y péptidos	
BNP-32	3,5 µg/ml
Polipéptido natriurético atrial (PNA) (1-28)	3,1 µg/ml
NT-ProANP (1-30)	3,5 µg/ml
NT-Pro-ANP (31-67)	1,0 µg/ml
NT-Pro-ANP (79-98)	1,0 µg/ml
Péptido natriurético de tipo C-53 (PNC-53)	2,2 µg/ml
Endotelina I	20 pg/ml
Sustancias endógenas	
Albúmina	5 g/dl
Hemoglobina	1,4 g/dl
Factor reumatoide (FR)	1 500 IU/ml
Creatinina	2 mg/dl
Bilirrubina	60 mg/dl
Triglicéridos	5 g/dl
Urea	18 mg/dl
Colesterol	250 mg/dl
Biotina	400 ng/ml

EFFECTO DE GANCHO

No se observó el efecto de gancho de dosis altas en las concentraciones de NT-proBNP de hasta 300.000 pg/ml.

PRECISIÓN

La precisión de la prueba IB10 sphingotest® NT-proBNP se determinó utilizando muestras en las que se añadió NT-proBNP recombinante a plasma humano normal en tres concentraciones (Tabla 3). El nivel de precisión perteneciente a un mismo día y el nivel de precisión total se determinó realizando dos pruebas al día, en réplicas de 5 por prueba en cada nivel de concentración, durante un período de 20 días para un número total de 200 repeticiones en cada nivel de concentración. Los coeficientes de variación (CV) dentro de cada ejecución y totales se calcularon de acuerdo con la recomendación EP5-A3 del CLSI.¹⁴

Tabla 3.

Muestra	Nivel medio (pg/ml)	Precisión respecto a cada prueba		Precisión total	
		Desv. est. (pg/ml)	CV (%)	Desv. est. (pg/ml)	CV (%)
1	130,07	16,65	12,8	17,95	13,8
2	434,19	51,23	11,8	53,84	12,4
3	1615,8	184,20	11,4	187,43	11,6

COMPARACIÓN ENTRE SANGRE COMPLETA Y PLASMA

Se realizó un estudio de comparación utilizando muestras de sangre completa y plasma. Al realizar un análisis de regresión de Passing-Bablok para comparar las concentraciones de sangre total con las concentraciones de plasma correspondientes pertenecientes a las muestras de un mismo sujeto, se obtuvo una pendiente de 1,01 (I.C. 95% = [0,97-1,06]), una intersección de 2,72 pg/ml y un coeficiente de correlación de $r = 0,99$.

Valores esperados

VALORES DE UMBRAL DE DECISIÓN RECOMENDADOS

A partir de la calibración basada en la prueba de referencia de proBNP Roche Elecsys® II, los Valores de Umbral de Decisión para la prueba IB10 sphingotest® NT-proBNP son los siguientes:

- Pacientes menores de 75 años: 125 pg/ml
- Pacientes mayores de 75 años: 450 pg/ml

Cada laboratorio debe establecer un rango de referencia que represente la población de pacientes que se va a evaluar.

COMPARACIÓN DE MÉTODO

Se realizó un estudio de equivalencia entre la prueba IB10 sphingotest® NT-proBNP utilizando en analizador Nexus IB10 y la prueba de Roche Elecsys® proBNP II. Se probaron un total de 321 muestras dentro del rango de 30 a 5 000 pg/ml. La regresión de Passing-Bablok fue:

Prueba IB10 sphingotest® NT-proBNP = 0,97 (Prueba Roche Elecsys® proBNP II) - 11,81 pg/ml

Coeficiente de correlación, $r = 0,96$

BIBLIOGRAFÍA

1. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, on behalf of the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics—2012 update: a report from the American Heart Association. Circulation 2012;125: e2-e220.
2. Consensus Recommendations for the Management of Chronic Heart Failure. Am J Cardiol 1999; 83(2A):1A-38A.
3. de Bold AJ. Heart atria granularity effects of changes in water-electrolyte balance. Proc Soc Exp Biol Med 1979;161:508-11.
4. de Bold AJ, Borenstein HB, Veress AT, et al. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extracts in rats. Life Sci 1981;28:89-94.
5. Hall, C. Essential biochemistry and physiology of (NT-pro) BNP. Eur J Heart Fail 2004;6:257-60.
6. Gotze JP, Kastrup J. Plasma pro-brain natriuretic peptides are strong biochemical markers in clinical cardiology. Scan J Clin Lab Invest 2001;61, Suppl 234:47-51.
7. The Criteria Committee of the New York Heart Association. Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels. 9th ed. Boston, Mass: Little, Brown and Co; 1994:253-256.
8. Costello-Boerrigter LC, Burnett JC. The prognostic value of N-terminal proB-type natriuretic peptide. Nat Clin Pract Cardiovasc Med 2005;2:194-201.
9. Cowie MR, Jourdain P, Maisel A, et al. Clinical applications of B-type natriuretic peptide (BNP) testing. Eur Heart J 2003;24:1710-18.
10. Mair J, Hammerer-Lercher A, Puschendorf B. The Impact of cardiac natriuretic peptide determination on the diagnosis and management of heart failure. Clin Chem Lab Med 2001;39:571-88.
11. McDonagh TA, Holmer S, Raymond I, et al. NT-proBNP and the diagnosis of heart failure: a pooled analysis of three European epidemiological studies. Eur J Heart Fail 2004;6:269-73.
12. 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.
13. 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.
14. 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® NT-proBNP

Для количественного анализа ЭДТК и литиево-гепариновой цельной человеческой крови и плазмы на NT-proBNP

Условные обозначения

	Символ соответствия требованиям CE
	Производитель
	Номер по каталогу
	Срок годности/Использовать до
	Номер партии
	Медицинское устройство для диагностики <i>in vitro</i>
	Следуйте инструкциям по применению
	Хранить при температуре от 2 °C до 8 °C
	Уполномоченный представитель в Европейском Союзе
	Содержит достаточное количество для <n> анализов
	Не использовать повторно
	Серийный номер
	Вводите диск наклейкой вверх

IB10 sphingotest® NT-proBNP

Для диагностики *in vitro*

ПРЕДУСМОТРЕННОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

Комплект IB10 sphingotest® NT-proBNP предназначен для проведения экспресс-исследования *in vitro* с целью количественного анализа цельной человеческой крови и плазмы на содержание N-терминального натрийуретического пептида головного мозга (NT-proBNP) с использованием ЭДТК или литий-гепарина в качестве антикоагулянта. Комплект для анализа на NT-proBNP предназначен для совместного использования с анализатором Nexus IB10 и обеспечивает получение количественных результатов через 20 минут.

Данный комплект предназначен для использования только специалистами и может применяться в центральных лабораториях больниц и в других медицинских учреждениях, таких как отделения скорой помощи, отделения интенсивной терапии и другие места, где проводится тестирование у постели больного.

Анализ на наличие NT-proBNP позволяет диагностировать и контролировать развитие хронической сердечной недостаточности.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ И ОБЪЯСНЕНИЕ МЕТОДОВ АНАЛИЗА

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – инвалидизирующее заболевание, от которого страдают свыше 6 миллионов жителей США; с ним связано приблизительно 280 000 смертей ежегодно.¹ Распространенность хронической сердечной недостаточности в США растет быстрее, чем распространенность других сердечно-сосудистых заболеваний, и, по существующим оценкам, возможно, что примерно у 20 миллионов людей в США имеются бессимптомные сердечные заболевания.²

Класс сердечных нейрогормонов был впервые описан в работе de Bold *et al.*^{3,4} В это семейство структурно сходных, но генетически различных молекул входят МНП, натрийуретический пептид предсердия (ANP) и натрийуретический пептид типа С (СНП). Эти три натрийуретических пептида (НП) синтезируются как высокомолекулярные предшественники. N-концевой пептид про-МНП представляет собой продукт расщепления предшественника мозгового натрийуретического пептида (про-МНП). Молекула-предшественник proBNP представляет собой пептид, состоящий из 108 аминокислот.^{5,6} В ходе внутриклеточного созревания пептидов расщепление этой молекулы-предшественника эндопротеиназой приводит к образованию биологически активного МНП и биологически неактивного N-концевого фрагмента из 76 аминокислот, который называется NT-proBNP.⁷

Натрийуретические пептиды обладают мощными диуретическими, натрийуретическими и сосудорасширяющими свойствами и, согласно публикациям, зарекомендовали себя в кардиологической практике как ценные диагностические и прогностические маркеры, в особенности для пациентов, страдающих хронической сердечной недостаточностью класса I–IV по классификации Нью-Йоркская ассоциация кардиологов (NYHA).^{8,9} Замеры концентрации NT-proBNP в плазме крови являются наиболее ценным инструментом при постановке диагноза и оценки тяжести заболевания у пациентов с ХСН.^{10,11}

ПРИНЦИП ДЕЙСТВИЯ

Иммунохимическая система Nexus Dx использует химические процессы, микроструйные технологии и центрифужный поток для быстрого приготовления из цельной крови бесклеточной плазмы, которую затем можно провести через канал для регидратации, придания растворимости и смешивания с лиофилизованными иммуноконъюгатами. Количественная оценка образца, взятого у пациента, проводится за 20 минут при помощи активного потока и капиллярных процессов, по принципу пропорциональности уровня оптического сигнала концентрации анализируемого вещества (веществ).

После добавления образца, взятого у пациента, весь процесс анализа проходит внутри анализатора Nexus IB10, что позволяет контролировать температуру дисков, а также последовательность действий, обработку на центрифуге, смешивание, время инкубации, конечный замер сигнала, численную оценку и выдачу результатов. Диск для анализа содержит положительный контрольный образец, гарантирующий, что анализ был проведен надлежащим образом. Каждая партия проходит калибровку, чтобы минимизировать разницу между партиями. Информация о калибровке партии наряду с дополнительной информацией, такой как срок годности партии, содержится на этикетке каждого диска в виде QR-кода. Рекомендуется время от времени тестировать внешние контрольные образцы, проверяя, функционируют ли система и тестируемая партия в пределах допустимого.

РЕАГЕНТЫ

Комплект для анализа на IB10 sphingotest® NT-proBNP, содержит все необходимые реагенты для определения концентрации NT-proBNP в том числе поликлональное антитело к NT-proBNP, конъюгированное с биотином, моноклональное антитело к NT-proBNP конъюгированное с красителем, и стрептавидин, иммобилизованный на участке обнаружения, расположенным на диске.

МАТЕРИАЛЫ, ПОСТАВЛЯЕМЫЕ В КОМПЛЕКТЕ

В каждой коробке содержится следующее:

- Диски для анализа на IB10 sphingotest® NT-proBNP индивидуально упакованные в пакетик из фольги с влагопоглотителем.
- Инструкция по применению.

НЕОБХОДИМЫЕ МАТЕРИАЛЫ, НЕ ПОСТАВЛЯЕМЫЕ В КОМПЛЕКТЕ

1. Анализатор Nexus IB10 – Модель #BCA-IB10.
2. Имеющиеся в продаже контрольные образцы с NT-proBNP для внешнего контроля качества. Для приобретения рекомендованных материалов внешнего контроля качества и получения технической информации, связанной с контролем качества, **свяжитесь с местным дистрибутором**.
3. Калиброванный пипет-пистолет многоразового использования (фиксированного или настраиваемого объема), способный с высокой точностью отмерить 500 мкл цельной крови или плазмы.
4. Одноразовые микродозаторы на пипетку, позволяющие набрать и перенести 500 мкл цельной крови или плазмы.

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

- Комплект предназначен только для диагностики *in vitro*.
- Страно следуйте инструкции по применению.
- Перед анализом контрольных образцов или образцов крови пациента убедитесь, что программное обеспечение анализатора обновлено до последней версии. (Для получения конкретных инструкций см. руководство пользователя анализатора Nexus IB10).
- При работе с образцами надевайте одноразовые перчатки.
- С образцами следует обращаться осторожно. Образцы и использованные диски для анализа являются потенциально инфицированным материалом, и их следует утилизировать как биологически опасные материалы в соответствии с действующими инструкциями.
- После работы с образцами тщательно вымойте руки.
- Результаты анализа, полученные с помощью комплекта IB10 sphingotest® NT-proBNP не представляют собой окончательного диагноза и подлежат интерпретации врачом в сочетании с результатами других лабораторных анализов и результатами клинического наблюдения пациента.
- Держите комплект для анализа в запечатанном пакете вплоть до момента использования.
- Запрещается использовать комплект для анализа, если упаковка повреждена или герметичность нарушена.
- Запрещается использовать комплект для анализа после истечения срока годности, указанного на упаковке.
- Перед использованием подержите невскрытую упаковку при комнатной температуре (19–25 °C/66–77 °F) не менее 15 минут.
- При обращении с комплектом для анализа соблюдайте его чистоту. Избегайте любого загрязнения отпечатками пальцев или инородными веществами. Не загрязняйте входное отверстие канала для образца.
- Не роняйте и не повреждайте диск для анализа.
- Диск для анализа вводится в лоток анализатора Nexus IB10 этикеткой вверх немедленно после введения образца в диск.
- Не переворачивайте диск верхней стороной вниз.
- Это количественный тест, поэтому визуальная интерпретация результатов не проводится.

ХРАНЕНИЕ И СТАБИЛЬНОСТЬ

- Храните комплект для анализа на IB10 sphingotest® NT-proBNP при температуре 2–8 °C (35–46 °F) не более срока годности, указанного на упаковке.
- Комплект для анализа на IB10 sphingotest® NT-proBNP стабилен при температуре 18–30 °C (64–86 °F) в течение 30 дней при условии, что срок годности, указанный на упаковке, не истек.

ЗАБОР И ПОДГОТОВКА ОБРАЗЦА

- Анализ на IB10 sphingotest® NT-proBNP проводится с использованием ЭДТК или литий-гепариновых образцов цельной крови или плазмы.
- Ввиду того, что сердечные белки являются относительно неустойчивыми, рекомендуется проводить анализ образца как можно быстрее после его забора; однако, анализ цельной крови должен быть проведен в течение 24 часов с момента забора.
- Образцы цельной крови можно транспортировать и хранить до 24 часов при температуре окружающей среды.

- Если требуется более длительное хранение, образцы плазмы следует сохранять замороженными при температуре -20 °C (- 4 °F) или ниже.
- Перед тестированием подержите образцы при комнатной температуре (19-25 °C/66-77 °F), пока их температура не сравняется с комнатной.
- Если проводится серия анализов одного и того же пациента, следует использовать один и тот же тип образца (ЭДТК или литий-гепариновая цельная кровь или плазма).

ПРОЦЕДУРА

Анализатор Nexus IB10

Ознакомьтесь с руководством пользователя анализатора Nexus IB10

Инструкции по установке, запуску и эксплуатации анализатора находятся в документе **Руководство пользователя анализатора Nexus IB10**. Персонал, использующий устройство, должен ознакомиться с руководством пользователя до начала использования анализатора, чтобы освоить правила эксплуатации и процедуры контроля качества.

ПРОВЕРКА СИСТЕМЫ И КАЛИБРОВКА ДИСКА

Каждый раз при включении анализатора Nexus IB10 автоматически проводится самопроверка системы. QR-код, размещенный на каждом диске для анализа, содержит информацию, необходимую для калибровки диска, и анализатор автоматически считывает эту информацию при проведении анализа.

ВЫПОЛНЕНИЕ ПРОЦЕДУР КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ВНЕШНИХ КОНТРОЛЬНЫХ ОБРАЗЦОВ

Производитель рекомендует использовать имеющиеся в продаже контрольные образцы NT-proBNP (см. раздел «**Необходимые материалы, не поставляемые в комплекте**»). Проверьте, выполнялись ли при обращении с контрольными образцами NT-proBNP и их подготовке соответствующие инструкции по применению.

1. Перед проведением анализа извлеките из холодильника невскрытую упаковку комплекта для анализа и выдержите ее при комнатной температуре (19-25 °C/66-77 °F) не менее 15 минут.
2. Вскройте упаковку и извлеките диск для анализа.
3. Поместите диск для анализа на ровную горизонтальную поверхность.
4. Нажмите **New Analysis** (Новый анализ) на панели анализатора Nexus IB10.
5. Анализатор проведет общую проверку системы.
6. Введите идентификатор внешнего контрольного образца вручную или с использованием сканера штрих-кода (длина идентификатора может составлять до 20 символов).
7. Перемешайте пробирку с внешним контрольным образцом, для чего несколько раз переверните пробирку.
8. **Анализ внешнего контрольного образца с помощью комплекта IB10 sphingotest® NT-proBNP.**
 - Используя прецизионную пипетку (фиксированного объема или настроенную на объем 500 мкл), медленно втяните хорошо перемешанный внешний контрольный образец в микродозатор пипетки.
 - Повернув суженный кончик пипетки под углом 45°, проткните в месте, обозначенном X, на красной точке, чтобы открылся канал ввода образца.
 - Медленно введите внешний контрольный образец в канал ввода, используя минимальное, но постоянное давление на плунжер пипетки.
 - Выводите образец из пипетки до первой обозначенной на пипетке точки остановки, с такой скоростью, чтобы жидкость полностью заполнила канал, не вызывая обратного давления, которое может привести к разбрзыванию образца или введению вместе с образцом воздушных пузырей.
 - Нажмите **QC** на дисплее анализатора Nexus IB10.
 - Когда откроется лоток, введите в него заполненный диск для анализа и нажмите **Run** (Пуск).
 - Лоток закроется, и будет проведена проверка работоспособности диска.
 - На дисплее появится экран выбора материалов для контроля качества (инструкции по обновлению материалов контроля качества [внешних контрольных образцов] см. в разделе «**Настройки контроля качества**» в документе «**Руководство пользователя анализатора Nexus IB10**»).
 - Выберите материал для контроля качества, который нужно проверить.
 - Нажмите **OK** на дисплее анализатора Nexus IB10.
 - Через 20 минут анализатор Nexus IB10 покажет результаты на экране.

- Результаты будут распечатаны автоматически, если такая опция была выбрана во время первоначальной настройки системы. Можно также нажать **Print** (Печать).
- Когда анализ закончится, проанализируйте результат (уровень NT-proBNP во внешнем контрольном образце, полученный с помощью комплекта анализа на IB10 sphingotest® NT-proBNP) и сравните его с ожидаемым значением, указанным в инструкции по использованию внешнего контрольного образца.
- Извлеките диск для анализа и поместите в соответствующую емкость для сбора отходов.
- Если результат, полученный для внешнего контрольного образца, лежит вне допустимого диапазона, обратитесь к разделу «Контроль качества» (далее).

Примечание. Если анализ был отменен до вывода результата на экран, диск для анализа не подлежит повторному использованию и должен быть надлежащим образом утилизирован.

АНАЛИЗ ОБРАЗЦОВ, ВЗЯТЫХ У ПАЦИЕНТОВ, НА АНАЛИЗАТОРЕ NEXUS IB10

1. Извлеките из холодильника невскрытую упаковку комплекта для анализа и выдержите ее при комнатной температуре (19-25 °C/66- 77 °F) не менее 15 минут.
2. Вскройте упаковку и извлеките диск для анализа.
3. Поместите диск для анализа на ровную горизонтальную поверхность.
4. Нажмите **New Analysis** (Новый анализ) на панели анализатора Nexus IB10.
5. Анализатор проведет общую проверку системы.
6. Введите идентификатор пациента вручную или с использованием сканера штрих-кода (длина идентификатора пациента может составлять до 20 символов).
7. Перед тестированием перемешайте образец цельной крови пациента в пробирке, для чего несколько раз осторожно переверните пробирку.
8. **Анализ образца, взятого у пациента, с помощью комплекта IB10 sphingotest® NT-proBNP.**
 - Используя прецизионную пипетку (фиксированного объема или настроенную на объем 500 мкл), медленно втяните хорошо перемешанный образец, взятый у пациента, в микродозатор пипетки.
 - Повернув суженный кончик пипетки под углом 45°, проткните в месте, обозначенном **X**, на красной точке, чтобы открылся канал ввода образца.
 - Медленно введите образец, взятый у пациента, в канал ввода, используя минимальное, но постоянное давление на плунжер пипетки.
 - Выводите образец из пипетки до первой обозначенной на пипетке точки остановки, с такой скоростью, чтобы жидкость полностью заполнила канал, не вызывая обратного давления, которое может привести к разбрызгиванию образца или введению вместе с образцом воздушных пузырей.
 - Нажмите **OK** на дисплее анализатора Nexus IB10.
 - Когда откроется лоток, введите в него заполненный диск для анализа и нажмите **Run** (Пуск).
 - Через 20 минут анализатор Nexus IB10 покажет результаты на экране.
 - Результаты будут распечатаны автоматически, если такая опция была выбрана во время первоначальной настройки системы. Можно также нажать **Print** (Печать).
 - Извлеките диск для анализа и поместите в соответствующую емкость для сбора отходов.

Примечание. Если анализ был отменен до вывода результата на экран, диск для анализа не подлежит повторному использованию и должен быть надлежащим образом утилизирован.

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ

Анализатор Nexus IB10 обнаруживает концентрации NT-proBNP в диапазоне от 30 до 5000 пг/мл. Результаты ниже нижней и выше верхней границы этого диапазона будут обозначены как «<30 пг/мл» и «>5 000 пг/мл» соответственно.

- **Рекомендуемые пороговые значения для принятия решений:**
 - Пациенты моложе 75 лет: 125 пг/мл
 - Пациенты в возрасте 75 лет и старше: 450 пг/мл
- Замеренные концентрации NT-proBNP, не превышающие пороговых значений для принятия решения, считаются нормальными и характерными для пациентов, у которых нет хронической сердечной недостаточности.
- Результаты, превышающие пороговые значения для принятия решения, считаются ненормальными и могут свидетельствовать о том, что у данного пациента есть хроническая сердечная недостаточность.
- Замеренные концентрации NT-proBNP, превышающие 5000 пг/мл, считаются очень высокими для NT-proBNP и превышают верхний уровень чувствительности комплекта IB10 sphingotest® NT-proBNP.

Контроль качества

ВНЕШНИЕ КОНТРОЛЬНЫЕ ОБРАЗЫ

Надлежащие лабораторные процедуры включают в себя использование внешних контрольных образцов – это гарантирует, что анализ даст правильные результаты. Перед использованием новой партии или поставки комплектов анализа на IB10 sphingotest® NT-proBNP качество партии следует подтвердить с помощью внешних контрольных образцов (см. раздел «**Необходимые материалы, не поставляемые в комплекте**»), чтобы гарантировать достоверность результатов анализа. Частота тестирования в рамках контроля качества определяется в соответствии с процедурами контроля качества, установленными в конкретной лаборатории. Если ожидаемые результаты подтвердились, диски для анализа можно использовать при анализе образцов, взятых у пациентов. Контрольные образцы следует также использовать каждый раз, когда возникает сомнение в достоверности результатов анализа. Если результаты анализа внешнего контрольного образца не совпадают с ожидаемыми, не используйте панель-тест IB10 sphingotest® NT-proBNP и свяжитесь с местным распространителем для получения технической помощи.

ПРОЦЕДУРЫ ВНУТРЕННЕГО КОНТРОЛЯ

Комплект IB10 sphingotest® NT-proBNP содержит встроенное положительное средство контроля. Аналитатор Nexus IB10 автоматически обнаруживает присутствие средства контроля и таким образом подтверждает, что результат анализа достоверен. Если средство контроля не обнаружено или не опознано анализатором, результат анализа считается непригодным, и анализ следует повторить.

ОГРАНИЧЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ

Результаты анализа на IB10 sphingotest® NT-proBNP должны использоваться в соответствии с другой имеющейся лабораторной и клинической информацией. Анализ образцов литий-гепариновой плазмы показал, что контролируемые параметры в среднем увеличились на 13% по сравнению с анализом образцов плазмы с ЭДТК. Сравнение 48 пар образцов плазмы с ЭДТК и литий-гепарином позволило построить график регрессии по Пассингу-Баблоку с помощью следующего уравнения:

$$\text{Литий-гепариновая плазма} = 1,16 \text{ (плазма с ЭДТК)} - 2,38 \text{ пг/мл}$$

Коэффициент корреляции, $r = 0,96$

При проведении данного исследования не рекомендуется попеременно использовать антикоагулированные образцы плазмы с литий-гепарином и ЭДТК, взятые у одного пациента. Диапазоны эталонных значений должны быть определены для анализа образцов с литий-гепарином и с ЭДТК.

Другие не указанные здесь вещества и/или факторы (например технические или процедурные ошибки) могут повлиять на ход анализа и привести к недостоверности результатов.

Компания Nexus Dx, Inc. предлагает продукцию для использования по предполагаемому назначению. Заявления о предполагаемом назначении для каждого вида продукции можно найти в документации по этому виду продукции. Заявления о назначении видов продукции подвержены изменениям. Явно выраженные и подразумеваемые гарантии, даваемые компанией Nexus Dx, Inc. (в том числе подразумеваемые гарантии пригодности для продажи и годности для определенной цели) действительны при условии выполнения и соблюдения инструкций по использованию продукции Nexus Dx, Inc. опубликованных компанией Nexus Dx, Inc. Компания Nexus Dx, Inc. ни при каких обстоятельствах не несет ответственности за какие бы то ни было побочные или косвенные убытки.

Для получения технической поддержки свяжитесь с ближайшим дистрибутором.

Комплект IB10 sphingotest® NT-proBNP производится по лицензии от компании Roche Diagnostics GmbH.

Рабочие характеристики

ДИАПАЗОН ИЗМЕРЕНИЙ

Комплект IB10 sphingotest® NT-proBNP обнаруживает концентрации NT-proBNP в диапазоне от 30 до 5000 пг/мл.

ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ АНАЛИЗА

Предел обнаружения для комплекта анализа на IB10 sphingotest® NT-proBNP равен 30 пг/мл, что было определено согласно инструкции EP17-A2 Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI, прежнее наименование – NCCLS).¹² Доли ложноположительных (α) и ложноотрицательных (β) результатов – менее 5% (нижний предел = 18 пг/мл).

Предел количественного определения – это самая низкая концентрация NT-проБНР, которую можно воспроизвести образом измерить с общим коэффициентом вариации не более 15%. Для данного теста измеренный предел количественного определения равен 50 пг/мл.

ПЕРЕКРЕСТНАЯ РЕАКТИВНОСТЬ И МЕШАЮЩИЕ ВЕЩЕСТВА

Лекарственные препараты

Перечисленные ниже вещества исследовались на потенциальное вмешательство в анализ на IB10 sphingotest® NT-proBNP (Таблица 1). Список включает распространенные лекарственные препараты, отпускаемые по рецепту и без рецепта, а также лекарственные препараты, часто прописываемые пациентам с заболеваниями сердца. Лекарственные препараты исследовались в концентрациях, рекомендованных инструкцией EP17-A2 Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI) «Проверка интерференции в клинической химии»¹³, или в концентрации, по меньшей мере втрое превышающей самую высокую концентрацию, наблюдавшуюся после приема терапевтической дозы препарата. Исследования не обнаружили значимого влияния перечисленных в таблице лекарственных средств на работу комплекта анализа на IB10 sphingotest® NT-proBNP.

Таблица 1.

Препарат	Препарат	Препарат
Ацетаминофен	Кофеин	Метил-ДОФА
Ацетилсалициловая кислота (аспирин)	Каптоприл	Нифедипин
Аллопуринол	Дигоксин	Фенитоин
Ампициллин	Дофамин	Теофиллин
Аскорбиновая кислота (витамин C)	Эритромицин	Верапамил
Атенолол	Фуросемид	

БЕЛКИ, ПЕПТИДЫ И ЭНДОГЕННЫЕ ВЕЩЕСТВА

Перечисленные ниже белки, пептиды и эндогенные вещества исследовались на потенциальную перекрестную реактивность и вмешательство в анализ на IB10 sphingotest® NT-proBNP (Таблица 2). Ни одно из веществ не показало значимой перекрестной реактивности или интерференции (исследования проводились согласно методу, описанному в инструкции CLSI EP7-A2).

Таблица 2.

Вещество	Максимальная концентрация
Белки и пептиды	
MНР-32	3,5 мкг/мл
Предсердный натрийуретический полипептид (ANP) (1-28)	3,1 мкг/мл
NT-про-ANP (1-30)	3,5 мкг/мл
NT-про-ANP (31-67)	1,0 мкг/мл
NT-про-ANP (79-98)	1,0 мкг/мл
Натрийуретический пептид типа C (СНП-53)	2,2 мкг/мл
Эндотелин I	20 пг/мл
Эндогенные вещества	
Альбумин	5 г/дл
Гемоглобин	1,4 г/дл
Ревматоидный фактор (РФ)	1500 МЕ/мл
Креатинин	2 мг/дл
Билирубин	60 мг/дл
Триглицериды	5 г/дл
Мочевина	18 мг/дл
Холестерол	250 мг/дл
биотин	400 нг/мл

ХУК-ЭФФЕКТ

Хук-эффект (эффект искажения результатов при высоких концентрациях) не был обнаружен при концентрациях NT-proBNP до 300000 пг/мл.

ТОЧНОСТЬ

Точность анализа на IB10 sphingotest® NT-proBNP определялась с помощью образцов, полученных добавлением рекомбинантного NT-proBNP к нормальной человеческой плазме в трех концентрациях (Таблица 3). Внутрисерийная точность и общая точность вычислялись по данным двух серий анализов в день, причем каждая серия состояла из 5 повторений анализа для каждого уровня концентрации; за 20-дневный период общее число повторений составило 200 для каждого уровня концентрации. Стандартные отклонения и коэффициенты вариации для каждой серии тестов, а также общие значения стандартного отклонения и коэффициента вариации (CV) вычислялись по инструкции CLSI EP05-A3.¹⁴

Таблица 3.

Образец	Средний уровень (пг/мл)	Точность по серии		Точность по всем результатам	
		Стандартное отклонение (пг/мл)	Коэффициент вариации, %	Стандартное отклонение (пг/мл)	Коэффициент вариации, %
1	130,07	16,65	12,8	17,95	13,8
2	434,19	51,23	11,8	53,84	12,4
3	1615,8	184,20	11,4	187,43	11,6

СРАВНЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ДЛЯ ЦЕЛЬНОЙ КРОВИ И ДЛЯ ПЛАЗМЫ

Проводились сравнительные исследования плазмы крови и цельной крови. Сравнение концентраций цельной крови с соответствующей концентрацией плазмы из образцов одного и того же пациента методом регрессионного анализа Пассингга-Баблока дало следующие результаты: уклон 1,01 (95% С.И. = [0,97-1,06]), пересечение 2,72 пг/мл и коэффициент корреляции $r = 0,99$.

Ожидаемые результаты

РЕКОМЕНДУЕМЫЕ ПОРОГОВЫЕ ЗНАЧЕНИЯ ДЛЯ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЙ

По результатам калибровки, проведенной с использованием контрольных образцов proBNP II компании Roche Elecsys®, были определены следующие рекомендуемые пороговые значения для принятия решений для комплекта для анализа на IB10 sphingotest® NT-proBNP:

- Пациенты моложе 75 лет: 125 пг/мл
- Пациенты в возрасте 75 лет и старше: 450 пг/мл

Каждая лаборатория должна установить референтный диапазон, представляющий популяцию пациентов, которые обследуются в данном медицинском учреждении.

СРАВНЕНИЕ МЕТОДОВ

Исследование эквивалентности было проведено для анализа на IB10 sphingotest® NT-proBNP с использованием анализатора Nexus IB10 и анализа с использованием контрольных образцов proBNP II компании Roche Elecsys®. Всего был проанализирован 321 образец со значением концентрации в диапазоне 30-5000 пг/мл. Регрессия Пассингга-Баблока имела следующий вид:

Анализ с помощью комплекта IB10 sphingotest® NT-proBNP = 0,97 (анализ с использованием контрольных образцов proBNP II компании Roche Elecsys®) - 11,81 пг/мл

Коэффициент корреляции, $r = 0,96$

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, on behalf of the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics—2012 update: a report from the American Heart Association. Circulation 2012;125: e2-e220.
2. Consensus Recommendations for the Management of Chronic Heart Failure. Am J Cardiol 1999; 83(2A):1A-38A.
3. de Bold AJ. Heart atria granularity effects of changes in water-electrolyte balance. Proc Soc Exp Biol Med 1979;161:508-11.
4. de Bold AJ, Borenstein HB, Veress AT, et al. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extracts in rats. Life Sci 1981;28:89-94.

5. Hall, C. Essential biochemistry and physiology of (NT-pro) BNP. *Eur J Heart Fail* 2004;6:257-60.
6. Gotze JP, Kastrup J. Plasma pro-brain natriuretic peptides are strong biochemical markers in clinical cardiology. *Scan J Clin Lab Invest* 2001;61, Suppl 234:47-51.
7. The Criteria Committee of the New York Heart Association. Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels. 9th ed. Boston, Mass: Little, Brown and Co; 1994:253-256.
8. Costello-Boerrigter LC, Burnett JC. The prognostic value of N-terminal proB-type natriuretic peptide. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2005;2:194-201.
9. Cowie MR, Jourdain P, Maisel A, et al. Clinical applications of B-type natriuretic peptide (BNP) testing. *Eur Heart J* 2003;24:1710-18.
10. Mair J, Hammerer-Lercher A, Puschendorf B. The Impact of cardiac natriuretic peptide determination on the diagnosis and management of heart failure. *Clin Chem Lab Med* 2001;39:571-88.
11. McDonagh TA, Holmer S, Raymond I, et al. NT-proBNP and the diagnosis of heart failure: a pooled analysis of three European epidemiological studies. *Eur J Heart Fail* 2004;6:269-73.
12. 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.
13. 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.
14. 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® NT-proBNP

Για τον ποσοτικό προσδιορισμό του NT-proBNP σε
EDTA και ανθρώπινο ολικό αίμα και πλάσμα με ηπαρίνη λιθίου.

Επεξήγηση συμβόλων

	Σήμανση συμμόρφωσης CE
	Παρασκευαστής
	Αριθμός καταλόγου
	Ημερομηνία λήξης/Χρήση έως
	Αριθμός παρτίδας
	Ιατρική συσκευή για διαγνώσεις <i>in vitro</i>
	Συμβουλευτείτε τις οδηγίες χρήσης
	Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεταξύ 2°C και 8°C.
	Εξουσιοδοτημένος αντιπρόσωπος στην Ευρώπη
	Περιέχει επαρκή ποσότητα για < n > δοκιμασίες
	Να μην επαναχρησιμοποιείται
	Αριθμός σειράς
	Τοποθέτηση με την ετικέτα του δίσκου προς τα επάνω

IB10 sphingotest® NT-proBNP

Για διαγνωστική χρήση *in vitro*

ΠΡΟΒΛΕΠΟΜΕΝΗ ΧΡΗΣΗ

Η IB10 sphingotest® NT-proBNP είναι μια ταχεία εξέταση για τον *in vitro* ποσοτικό προσδιορισμό του αμινοτελικού άκρου του πρόδρομου εγκεφαλικού νατριουρητικού πεπτίδου (NT-proBNP) σε ανθρώπινο ολικό αίμα ή πλάσμα χρησιμοποιώντας EDTA ή ηπαρίνη λιθίου ως αντιπηκτικό. Η δοκιμασία NT-proBNP, προορίζεται για χρήση σε συνδυασμό με τον αναλυτή Nexus IB10 και παρέχει ποσοτικά αποτελέσματα σε 20 λεπτά.

Αυτή η δοκιμασία προορίζεται αποκλειστικά για επαγγελματική χρήση και μπορεί να χρησιμοποιείται σε κεντρικά εργαστήρια νοσοκομείων καθώς επίσης και σε εναλλακτικές μονάδες φροντίδας, όπως τμήματα επειγόντων περιστατικών, μονάδες εντατικής θεραπείας και άλλους χώρους όπου διενεργούνται δοκιμασίες πλησίον του ασθενούς.

Οι προσδιορισμοί NT-proBNP βοηθούν στη διάγνωση και τη διαχείριση της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας (ΣΚΑ).

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΚΑΙ ΕΠΕΞΗΓΗΣΗ ΤΗΣ ΔΟΚΙΜΑΣΙΑΣ

Η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (ΣΚΑ) είναι μια εξουθενωτική ασθένεια που πλήττει σήμερα περισσότερα από 6 εκατομμύρια άτομα στις Ηνωμένες Πολιτείες με περίπου 280.000 σχετιζόμενους θανάτους ετησίως.¹ Στις Ηνωμένες Πολιτείες, είναι το ταχύτερα αναπτυσσόμενο καρδιαγγειακό νόσημα και έχει υπολογιστεί ότι περίπου 20 εκατομμύρια Αμερικανοί μπορεί να έχουν ασυμπτωματική καρδιακή βλάβη.²

Η κατηγορία των καρδιακών νευροορμονών περιγράφηκε για πρώτη φορά από τους de Bold *et al.*^{3,4}. Αυτή η οικογένεια δομικά παρόμοιων αλλά γενετικά διακριτών μορίων περιλαμβάνει το εγκεφαλικό νατριουρητικό πεπτίδιο (BNP), το κολπικό νατριουρητικό πεπτίδιο (ANP) και το νατριουρητικό πεπτίδιο τύπου C (CNP). Αυτά τα τρία νατριουρητικά πεπτίδια (NP) συντίθενται ως πρόδρομες ουσίες υψηλού μοριακού βάρους. Το NT-proBNP είναι ένα προϊόν διάσπασης του πρόδρομου εγκεφαλικού νατριουρητικού πεπτίδου (proBNP). Το πρόδρομο μόριο proBNP είναι ένα πεπτίδιο που αποτελείται από 108 αμινοξέα.^{5,6} Κατά τη διάρκεια της ενδοκυτταρικής ωρίμανσης του πεπτίδου, η διάσπαση αυτού του προδρόμου μορίου από μια ενδοπρωτεΐναση έχει ως αποτέλεσμα τον σχηματισμό του βιολογικά δραστικού πεπτίδου BNP και του βιολογικά αδρανούς αμινοτελικού θραύσματος 76 αμινοξέων NT-proBNP.⁷

Τα NP έχουν ισχυρές διουρητικές, νατριουρητικές και αγγειοδιασταλτικές ιδιότητες και έχουν αναφερθεί ως πολύτιμοι διαγνωστικοί και προγνωστικοί δείκτες καρδιαγγειακής νόσου, ιδιαίτερα για ασθενείς των κατηγοριών I-IV ΣΚΑ της Καρδιολογικής Ένωσης της Νέας Υόρκης (New York Heart Association - NYHA).^{8,9} Ειδικότερα, η μέτρηση των συγκεντρώσεων του NT-proBNP στο πλάσμα έχει χρησιμότητα ως ένα πολύτιμο εργαλείο που βοηθά στη διάγνωση και την αξιολόγηση της σοβαρότητας της κατάστασης των ασθενών με ΣΚΑ.^{10,11}

ΑΡΧΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ

Το σύστημα ανοσοχημείας Nexus Dx συνδυάζει τη χημεία με τη μικρορρευστονική και τη φυγοκεντρική ροή για την ταχεία προετοιμασία πλάσματος χωρίς κύτταρα από το ολικό αίμα που μπορεί στη συνέχεια να μετακινηθεί μέσω ενός καναλιού για να επανυδατωθεί, να διαλυτοποιηθεί και να αναμειχθεί με λυσιφιλιωμένα ανοσοσυμπλέγματα. Χρησιμοποιώντας συνδυασμό ενεργού ροής και τριχοειδούς δράσης, το δείγμα δοκιμής μετριέται ποσοτικά σε 20 λεπτά με στάθμη οπτικού σήματος ανάλογη προς τη συγκέντρωση του αναλύτη/των αναλυτών.

Μετά την προσθήκη του δείγματος ασθενούς, πραγματοποιείται ολόκληρη η δοκιμασία εντός του αναλυτή Nexus IB10, ο οποίος παρέχει τον έλεγχο της θερμοκρασίας του δίσκου, καθώς και της ακολουθίας, της φυγοκεντρικής ροής, της ανάμειξης, του χρόνου επώασης, της τελικής μέτρησης σήματος, της ποσοτικοποίησης και της αναφοράς των αποτελεσμάτων. Ο δίσκος δοκιμής περιλαμβάνει έναν θετικό εσωτερικό μάρτυρα για να εξασφαλίζεται ότι η δοκιμασία έχει λειτουργήσει σωστά. Κάθε παρτίδα βαθμονομείται για να εξασφαλιστεί η ελαχιστοποίηση της μεταβλητότητας από παρτίδα σε παρτίδα. Η ειδική για την κάθε παρτίδα βαθμονόμηση, μαζί με πρόσθετες πληροφορίες όπως η ημερομηνία λήξης παρτίδας, περιέχονται σε μια ετικέτα κώδικα QR που είναι επικολλημένη σε κάθε δίσκο. Συνιστάται οι εξωτερικοί μάρτυρες να δοκιμάζονται σε κατάλληλα χρονικά διαστήματα για να επιβεβαιώνεται ότι η απόδοση του συστήματος και της παρτίδας δοκιμασίας είναι εντός των αποδεκτών ορίων.

ΑΝΤΙΔΡΑΣΤΗΡΙΑ

Η δοκιμασία IB10 sphingotest® NT-proBNP περιέχει όλα τα απαιτούμενα αντιδραστήρια για την αξιολόγηση του επιπέδου NT-proBNP συμπεριλαμβανομένου του συζευγμένου με βιοτίνη πολυκλωνικού αντι-NT-proBNP αντισώματος, του συζευγμένου με χρωστική μονοκλωνικού αντι-NT-proBNP αντισώματος και της ακινητοποιημένης στρεπταβιδίνης στην περιοχή ανίχνευσης επί του δίσκου.

ΠΑΡΕΧΟΜΕΝΑ ΥΛΙΚΑ

Κάθε κουτί περιέχει τα ακόλουθα:

- Δίσκους IB10 sphingotest® NT-proBNP, ο καθένας ατομικά σφραγισμένος σε μια θήκη αλουμινίου με αποξηραντικό.
- Οδηγίες χρήσης.

ΥΛΙΚΑ/ΕΞΟΠΛΙΣΜΟΣ ΠΟΥ ΑΠΑΙΤΟΥΝΤΑΙ ΆΛΛΑ ΔΕΝ ΠΑΡΕΧΟΝΤΑΙ

1. Αναλυτής Nexus IB10 – Μοντέλο #BCA-IB10.
2. Διαθέσιμοι στο εμπόριο μάρτυρες NT-proBNP για εξωτερικό έλεγχο ποιότητας (QC). **Επικοινωνήστε με το τοπικό εμπορικό αντιπρόσωπο** για τα συνιστώμενα υλικά εξωτερικού ελέγχου ποιότητας ή σχετική τεχνική βοήθεια.
3. Πιστόλι πιπέτας βαθμονομημένο, επαναχρησιμοποιήσιμο, σταθερού ή μεταβλητού όγκου με υψηλή ακρίβεια και ορθότητα, ικανό να παρέχει 500 μL ολικού αίματος ή πλάσματος.
4. Ρύγχη πιπετών μίας χρήσης ικανά να δέχονται και να παρέχουν 500 μL ολικού αίματος ή πλάσματος.

ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΚΑΙ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΕΙΣ

- Μόνο για διαγνωστική χρήση *in vitro*.
- Ακολουθήστε προσεκτικά τις οδηγίες χρήσης.
- Πριν από τη δοκιμασία μαρτύρων ή δειγμάτων ασθενών, βεβαιωθείτε ότι το λογισμικό του αναλυτή είναι ενημερωμένο με την τελευταία έκδοση. Ανατρέξτε στο εγχειρίδιο Nexus IB10 για συγκεκριμένες οδηγίες.
- Φοράτε γάντια μίας χρήσης όταν χειρίζεστε δείγματα.
- Να χειρίζεστε τα δείγματα με προσοχή. Δείγματα και μεταχειρισμένοι δίσκοι δοκιμής θα πρέπει να αντιμετωπίζονται ως δυνητικά μολυσματικά και πρέπει να απορρίπτονται ως βιολογικά επικίνδυνα υλικά σύμφωνα με τους τοπικούς κανονισμούς.
- Πλύνετε σχολαστικά τα χέρια μετά τον χειρισμό.
- Το αποτέλεσμα που προκύπτει από τη δοκιμασία IB10 sphingotest® NT-proBNP δεν παρέχει οριστική διάγνωση και πρέπει να ερμηνεύεται από τον ιατρό σε συνδυασμό με τα αποτελέσματα άλλων κατάλληλων εξετάσεων και τα κλινικά ευρήματα του ασθενούς.
- Φυλάξτε τη δοκιμασία στη σφραγισμένη θήκη μέχρι να είναι έτοιμη για χρήση.
- Μη χρησιμοποιείτε τη δοκιμασία εάν η θήκη έχει ζημιά ή το πώμα έχει σπάσει.
- Μη χρησιμοποιείτε τη δοκιμασία μετά την ημερομηνία λήξης που αναγράφεται στη θήκη.
- Πριν από τη χρήση, τοποθετήστε την κλειστή θήκη σε θερμοκρασία δωματίου (19 έως 25 °C/66 έως 77 °F) για τουλάχιστον 15 λεπτά.
- Πάντοτε, να δίνετε προσοχή στην καθαριότητα κατά το χειρισμό της δοκιμασίας. Αποφύγετε οποιαδήποτε μόλυνση από δακτυλικά αποτυπώματα ή ξένες ουσίες. Μη μολύνετε το σημείο εισόδου του καναλιού δείγματος.
- Μη ρίχνετε ή καταστρέφετε τον δίσκο δοκιμασίας.
- Ο δίσκος δοκιμασίας πρέπει να τοποθετηθεί με την πλευρά της ετικέτας προς τα επάνω, στη θήκη δίσκου του αναλυτή Nexus IB10 αμέσως μετά την έγχυση του δείγματος μέσα στον δίσκο.
- Μην αναποδογυρίζετε τον δίσκο.
- Η παρούσα δοκιμασία είναι ποσοτική. Ως εκ τούτου, δεν πρέπει να γίνεται οπτική ερμηνεία του αποτελέσματος.

ΑΠΟΘΗΚΕΥΣΗ ΚΑΙ ΣΤΑΘΕΡΟΤΗΤΑ

- Αποθηκεύστε τον δίσκο IB10 sphingotest® NT-proBNP μεταξύ 2 και 8 °C (35 έως 46 °F) μέχρι την ημερομηνία λήξης που αναγράφεται πάνω στη θήκη.
- Η IB10 sphingotest® NT-proBNP στη σφραγισμένη θήκη της είναι σταθερή στους 18 έως 30 °C (64 έως 86 °F) για 30 ημέρες, αρκεί να μην έχει παρέλθει η ημερομηνία λήξης που αναγράφεται στη θήκη.

ΣΥΛΛΟΓΗ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΕΤΟΙΜΑΣΙΑ

- Η IB10 sphingotest® NT-proBNP προορίζεται για χρήση με δείγματα ολικού αίματος ή πλάσματος με EDTA ή ηπαρίνη λιθίου.
- Καθώς οι καρδιακές πρωτεΐνες είναι σχετικά ασταθείς, συνιστάται η υποβολή του δείγματος στη δοκιμασία το συντομότερο δυνατόν. Ωστόσο, το ολικό αίμα πρέπει να υποβάλλεται στη δοκιμασία εντός 24 ωρών από τη συλλογή του.
- Τα δείγματα ολικού αίματος μπορούν να μεταφερθούν και να αποθηκευτούν έως και 24 ώρες σε θερμοκρασία περιβάλλοντος.
- Τα δείγματα πλάσματος πρέπει να διατηρούνται σε κατάψυξη στους -20 °C (4 °F) ή χαμηλότερη θερμοκρασία, εάν απαιτείται μεγαλύτερη διάρκεια αποθήκευσης.
- Αφήστε τα δείγματα να ισορροπήσουν σε θερμοκρασία δωματίου (19 έως 25 °C/66 έως 77 °F) πριν από τη δοκιμασία.
- Για διαδοχικές δοκιμασίες του ίδιου ασθενούς θα πρέπει να χρησιμοποιείται ο ίδιος τύπος δείγματος (ολικό αίμα ή πλάσμα με EDTA ή ηπαρίνη λιθίου).

ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ

Αναλυτής Nexus IB10

Συμβουλευτείτε το εγχειρίδιο χρήσης του αναλυτή Nexus IB10

Για την εγκατάσταση του αναλυτή, την εκκίνηση και πλήρεις οδηγίες χρήσης ανατρέξτε στην ενότητα **Εγχειρίδιο χρήσης αναλυτή Nexus IB10**. Ο χειριστής πρέπει να ανατρέξει στο εγχειρίδιο χρήσης πριν από τη χρήση για να εξοικειωθεί με τις κατάλληλες διαδικασίες λειτουργίας και ελέγχου ποιότητας.

ΔΙΕΝΕΡΓΕΙΑ ΕΛΕΓΧΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΡΥΘΜΙΣΗΣ ΔΙΣΚΟΥ

Κάθε φορά που ενεργοποιείται ο αναλυτής Nexus IB10, διενεργείται αυτόματα αυτοέλεγχος. Ο κωδικός QR σε κάθε δίσκο δοκιμασίας περιέχει πληροφορίες για τη βαθμονόμηση του δίσκου που ο αναλυτής διαβάζει αυτόματα κατά την εκτέλεση μιας δοκιμασίας.

ΔΙΕΝΕΡΓΕΙΑ ΕΛΕΓΧΟΥ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ ΜΕ ΕΞΩΤΕΡΙΚΟΥΣ ΜΑΡΤΥΡΕΣ

Ο κατασκευαστής συνιστά τη χρήση των διαθέσιμων στο εμπόριο μαρτύρων NT-proBNP (ανατρέξτε στην ενότητα **Υλικά/εξοπλισμός που απαιτούνται αλλά δεν παρέχονται**). Βεβαιωθείτε ότι ο χειρισμός και η προετοιμασία των μαρτύρων NT-proBNP γίνεται σύμφωνα με τις αντίστοιχες οδηγίες χρήσης.

1. Βγάλτε μια κλειστή θήκη από το ψυγείο και τοποθετήστε τη σε θερμοκρασία δωματίου (19 έως 25 °C/66 έως 77 °F) για τουλάχιστον 15 λεπτά πριν από τη δοκιμασία.
2. Ανοίξτε τη θήκη και αφαιρέστε τον δίσκο δοκιμασίας.
3. Τοποθετήστε τον δίσκο δοκιμασίας πάνω σε μια επίπεδη επιφάνεια.
4. Στον αναλυτή Nexus IB10 πατήστε **New Analysis** (Νέα Ανάλυση).
5. Ο αναλυτής θα εκτελέσει ένα γενικό έλεγχο του συστήματος.
6. Πληκτρολογήστε το αναγνωριστικό εξωτερικού μάρτυρα (έως 20 χαρακτήρες μπορούν να χρησιμοποιηθούν για το αναγνωριστικό) ή εισαγάγετε το αναγνωριστικό εξωτερικού μάρτυρα χρησιμοποιώντας τον σαρωτή γραμμοκώδικα.
7. Αναμείξτε το φιαλίδιο εξωτερικού μάρτυρα έλεγχου ποιότητας αναστρέφοντας απαλά το φιαλίδιο αρκετές φορές πριν από τη δειγματοληψία.
8. **Δοκιμασία δείγματος εξωτερικού μάρτυρα στην IB10 sphingotest® NT-proBNP.**
 - Χρησιμοποιώντας μια πιπέτα ακριβείας (σταθερή ή ρυθμισμένη στα 500 µL) ανασύρατε αργά το καλά αναμεμειγμένο δείγμα εξωτερικού μάρτυρα έλεγχου ποιότητας μέσα στο ρύγχος της πιπέτας.
 - Τοποθετώντας το κωνικό ρύγχος της πιπέτας σε γωνία 45°, τρυπήστε το **X** στην κόκκινη κουκκίδα για να αποκαλύψετε το σημείο εισόδου του καναλιού δείγματος.
 - Αντλήστε σιγά σιγά το δείγμα εξωτερικού μάρτυρα μέσα στο στόμιο εφαρμόζοντας ελάχιστη αλλά συνεχόμενη δύναμη επί του εμβόλου της πιπέτας.
 - Αντλήστε το δείγμα μέχρι το πρώτο στοπ της πιπέτας, με ρυθμό που να επιτρέπει το υγρό να γεμίσει πλήρως το κανάλι και να εξαλείψει οποιαδήποτε πίεση επιστροφής θα μπορούσε να οδηγήσει σε πιτσίλισμα του δείγματος ή εισαγωγή φυσαλίδων αέρα.
 - Πατήστε **QC** (Έλεγχος ποιότητας) στην οθόνη του αναλυτή Nexus IB10.
 - Όταν ανοίξει η θήκη του δίσκου, τοποθετήστε τον γεμάτο δίσκο δοκιμασίας στη θήκη και πατήστε **Run** (Εκτέλεση).
 - Η θήκη του δίσκου θα κλείσει και θα εκτελεστεί ο έλεγχος εγκυρότητας του δίσκου.
 - Εμφανίζεται μια οθόνη για την επιλογή υλικών έλεγχου ποιότητας (ανατρέξτε στην ενότητα **Quality Control Settings** (Ρυθμίσεις Έλεγχου Ποιότητας) του **Εγχειρίδιου Χρήσης του Αναλυτή Nexus IB10** για τον τρόπο ενημέρωσης του υλικού έλεγχου ποιότητας [εξωτερικοί μάρτυρες]).
 - Επιλέξτε το υλικό έλεγχου ποιότητας που πρόκειται να ελεγχθεί.
 - Πατήστε **OK** στην οθόνη του αναλυτή Nexus IB10.
 - Σε 20 λεπτά, ο αναλυτής Nexus IB10 θα εμφανίσει τα αποτελέσματα στην οθόνη.
 - Τα αποτελέσματα θα εκτυπωθούν αυτόματα (αν έχετε προβεί σε αυτή την επιλογή κατά τη διάρκεια της εγκατάστασης) διαφορετικά πατήστε **Print** (Εκτύπωση).
 - Όταν ολοκληρωθεί η δοκιμασία, αναλύστε και συγκρίνετε το αποτέλεσμα με την αναμενόμενη τιμή που αναφέρθηκε στις οδηγίες χρήσης του εξωτερικού μάρτυρα για το επίπεδο εξωτερικού μάρτυρα όπως μετρήθηκε χρησιμοποιώντας την IB10 sphingotest® NT-proBNP.
 - Αφαιρέστε τον δίσκο δοκιμασίας και απορρίψτε τον στο κατάλληλο δοχείο.
 - Αν το αποτέλεσμα εξωτερικού μάρτυρα είναι εκτός του αναμενόμενου εύρους, ανατρέξτε στην ενότητα Έλεγχου ποιότητας παρακάτω. Σημείωση: Εάν η δοκιμαστική λειτουργία ακυρωθεί πριν εμφανιστεί το αποτέλεσμα της δοκιμασίας, ο δίσκος της δοκιμασίας δεν μπορεί να επαναχρησιμοποιηθεί και θα πρέπει να απορριφθεί καταλλήλως.

ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ ΔΕΙΓΜΑΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΣΤΟΝ ΑΝΑΛΥΤΗ NEXUS IB10

1. Βγάλτε μια κλειστή θήκη δοκιμασίας από το ψυγείο και τοποθετήστε τη σε θερμοκρασία δωματίου (19 έως 25 °C/66 έως 77 °F) για τουλάχιστον 15 λεπτά.
2. Ανοίξτε τη θήκη και αφαιρέστε τον δίσκο δοκιμασίας.
3. Τοποθετήστε τον δίσκο δοκιμασίας πάνω σε μια επίπεδη επιφάνεια.
4. Στον αναλυτή Nexus IB10 πατήστε **New Analysis** (Νέα Ανάλυση).
5. Ο αναλυτής θα εκτελέσει ένα γενικό έλεγχο του συστήματος.
6. Πληκτρολογήστε το αναγνωριστικό ασθενούς (έως 20 χαρακτήρες μπορούν να χρησιμοποιηθούν για το αναγνωριστικό) ή εισαγάγετε το αναγνωριστικό ασθενούς χρησιμοποιώντας τον σαρωτή γραμμοκώδικα.
7. Αναμείξτε το δείγμα ασθενούς ολικού αίματος αναστρέφοντας απαλά τον σωλήνα αρκετές φορές πριν από τη δοκιμασία.
8. **Δοκιμασία δείγματος ασθενούς στην IB10 sphingotest® NT-proBNP.**
 - Χρησιμοποιώντας μια πιπέτα ακριβείας (σταθερή ή ρυθμισμένη στα 500 µL) ανασύρατε αργά το καλά αναμεμειγμένο δείγμα ασθενούς μέσα στο ρύχος της πιπέτας.
 - Τοποθετώντας το κωνικό ρύχος της πιπέτας σε γωνία 45°, τρυπήστε το **X** στην κόκκινη κουκκίδα για να αποκαλύψετε το σημείο εισόδου του καναλιού δείγματος.
 - Αντλήστε σιγά σιγά το δείγμα ασθενούς μέσα στο στόμιο εφαρμόζοντας ελάχιστη αλλά συνεχόμενη δύναμη επί του εμβόλου της πιπέτας.
 - Αντλήστε το δείγμα μέχρι το πρώτο στοπ της πιπέτας, με ρυθμό που να επιτρέπει το υγρό να γεμίσει πλήρως το κανάλι και να εξαλείψει οποιαδήποτε πίεση επιστροφής θα μπορούσε να οδηγήσει σε πιτσίλισμα του δείγματος ή εισαγωγή φυσαλίδων αέρα.
 - Πατήστε **OK** στην οθόνη του αναλυτή Nexus IB10.
 - Όταν ανοίξει η θήκη του δίσκου, τοποθετήστε τον γεμάτο δίσκο δοκιμασίας στη θήκη και πατήστε **Run** (Εκτέλεση).
 - Σε 20 λεπτά, ο αναλυτής Nexus IB10 θα εμφανίσει τα αποτελέσματα στην οθόνη.
 - Τα αποτελέσματα θα εκτυπωθούν αυτόμata (αν έχετε προβεί σε αυτή την επιλογή κατά τη διάρκεια της εγκατάστασης) διαφορετικά πατήστε **Print** (Εκτύπωση).
 - Αφαιρέστε τον δίσκο δοκιμασίας και απορρίψτε τον στο κατάλληλο δοχείο.

Σημείωση: Εάν η δοκιμαστική λειτουργία ακυρωθεί πριν εμφανιστεί το αποτέλεσμα της δοκιμασίας, ο δίσκος της δοκιμασίας δεν μπορεί να επαναχρησιμοποιηθεί και θα πρέπει να απορριφθεί καταλλήλως.

ΕΡΜΗΝΕΙΑ ΤΩΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ

Το εύρος της συγκέντρωσης NT-proBNP που αναφέρθηκε από τον αναλυτή Nexus IB10 είναι 30 pg/mL έως 5.000 pg/mL. Αποτελέσματα κάτω ή πάνω από αυτό το εύρος θα εμφανίζονται ως «< 30 pg/mL» ή «> 5.000 pg/mL», αντίστοιχα.

- **Συνιστώμενες τιμές κατωφλίου απόφασης:**
 - Ασθενείς κάτω των 75 ετών: 125 pg/mL
 - Ασθενείς ηλικίας 75 ετών και άνω: 450 pg/mL
- Αποτελέσματα NT-proBNP μικρότερα ή ίσα με τις τιμές κατωφλίου απόφασης θεωρούνται φυσιολογικές τιμές, αντιπροσωπευτικές ασθενών χωρίς συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (ΣΚΑ).
- Αποτελέσματα μεγαλύτερα από τις συνιστώμενες τιμές κατωφλίου απόφασης θεωρούνται μη φυσιολογικές και είναι ενδεικτικές ασθενών με ΣΚΑ.
- Αποτελέσματα NT-proBNP μεγαλύτερα από 5.000 pg/mL θεωρούνται πολύ υψηλές τιμές για NT-proBNP και υπερβαίνουν τα ανώτερα όρια της IB10 sphingotest® NT-proBNP.

Έλεγχος ποιότητας

ΕΞΩΤΕΡΙΚΟΙ ΜΑΡΤΥΡΕΣ

Η ορθή εργαστηριακή πρακτική περιλαμβάνει τη χρήση των εξωτερικών μαρτύρων για να διασφαλιστεί η ορθή απόδοση της δοκιμασίας. Συνιστάται πριν από τη χρήση μιας νέας παρτίδας ή αποστολής IB10 sphingotest® NT-proBNP, να επιβεβαιώνεται η απόδοση της παρτίδας πραγματοποιώντας δοκιμασία με εξωτερικούς μάρτυρες (βλέπε ενότητα **Υλικά/εξοπλισμός που απαιτούνται αλλά δεν παρέχονται**) για να εξασφαλιστεί ότι η δοκιμασία θα δώσει το σωστό αποτέλεσμα. Η συχνότητα των δοκιμών ελέγχου ποιότητας θα πρέπει να καθορίζεται σύμφωνα με τις διαδικασίες ελέγχου ποιότητας του εκάστοτε εργαστηρίου. Μετά την επιβεβαίωση των αναμενόμενων αποτελεσμάτων, οι δίσκοι δοκιμασίας είναι έτοιμοι για χρήση με δείγματα ασθενών. Οι μάρτυρες πρέπει επίσης να χρησιμοποιούνται κάθε φορά που η εγκυρότητα των αποτελεσμάτων των δοκιμασιών είναι υπό αμφισβήτηση. Αν οι εξωτερικοί μάρτυρες δεν αποδίδουν τα αναμενόμενα, μη χρησιμοποιείτε την IB10 sphingotest® NT-proBNP και επικοινωνήστε με τον τοπικό εμπορικό αντιπρόσωπο για τεχνική βοήθεια.

ΕΣΩΤΕΡΙΚΟΣ ΜΑΡΤΥΡΑΣ

Η IB10 sphingotest® NT-proBNP έχει ενσωματωμένο θετικό διαδικαστικό μάρτυρα. Ο αναλυτής Nexus IB10 προσδιορίζει αυτόμata την παρουσία αυτού του μάρτυρα, επιβεβαιώνοντας κατ' αυτόν τον τρόπο ότι η δοκιμαστική λειτουργία απέδωσε ένα έγκυρο αποτέλεσμα. Αν ο μάρτυρας δεν σχηματιστεί ή αν δεν αναγνωρίζεται από τον αναλυτή, το αποτέλεσμα της δοκιμασίας θεωρείται «άκυρο» και η δοκιμασία πρέπει να επαναλαμβάνεται.

ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ

Τα αποτελέσματα της IB10 sphingotest® NT-proBNP πρέπει να χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με άλλα διαθέσιμα εργαστηριακά και κλινικά δεδομένα. Οιαξιολογήσεις των δειγμάτων πλάσματος με ηπαρίνη λιθίου κατέδειξαν μία μέση αύξηση 13% στις παρατηρούμενες τιμές σε σύγκριση με τα δείγματα πλάσματος με EDTA. Μια σύγκριση 48 ζευγαρωμένων δειγμάτων πλάσματος με EDTA και ηπαρίνη λιθίου απέδωσαν μια γραμμή παλινδρόμησης Passing-Bablok με την ακόλουθη εξίσωση:

Πλάσμα με ηπαρίνη λιθίου = 1,16 (πλάσμα με EDTA) - 2,38 pg/mL

Συντελεστής συσχέτισης, $r = 0,96$

Δεν συνιστάται η χρήση δειγμάτων με αντιπηξία ηπαρίνης λιθίου και EDTA από τον ίδιο ασθενή να χρησιμοποιούνται εναλλάξιμα στην παρούσα δοκιμασία. Θα πρέπει να καθοριστούν εύρη αναφοράς για την αξιολόγηση των δειγμάτων ηπαρίνης λιθίου και των δειγμάτων EDTA.

Άλλες ουσίες ή/και παράγοντες που δεν αναφέρονται, π.χ. διαδικαστικά ή τεχνικά σφάλματα, ενδέχεται να παρεμποδίσουν τη δοκιμασία και να οδηγήσουν σε ανακριβή αποτέλεσματα.

Η Nexus Dx, Inc. προσφέρει προϊόντα για την προβλεπόμενη χρήση τους. Ανατρέξτε στο πληροφοριακό υλικό του συγκεκριμένου προϊόντος για τις δηλώσεις προβλεπόμενης χρήσης για κάθε προϊόν. Οι αξιώσεις του προϊόντος υπόκεινται σε αλλαγές. Οι ρητές και σιωπηρές εγγυήσεις της Nexus Dx, Inc (συμπεριλαμβανομένων των σιωπηρών εγγυήσεων εμπορευσιμότητας και καταλληλότητας) εξαρτώνται από την πιστή τήρηση των δημοσιευμένων οδηγιών της Nexus Dx, Inc. H Nexus Dx, Inc. δεν φέρει ευθύνη σε καμία περίπτωση για οποιαδήποτε έμμεση ή αποθετική ζημία.

Για τεχνική βοήθεια παρακαλούμε να επικοινωνήσετε με το τοπικό εμπορικό αντιπρόσωπο.

Η IB10 sphingotest® NT-proBNP παρασκευάζεται κατόπιν αδείας από τη Roche Diagnostics GmbH.

Χαρακτηριστικά απόδοσης

ΕΥΡΟΣ ΜΕΤΡΗΣΕΩΝ

Η IB10 sphingotest® NT-proBNP έχει αποδειχθεί ότι παρέχει μετρήσιμα αποτελέσματα σε επίπεδα NT-proBNP από 30 pg/mL έως 5.000 pg/mL.

ΑΝΑΛΥΤΙΚΗ ΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑ

Το όριο ανίχνευσης (LoD) της IB10 sphingotest® NT-proBNP είναι 30 pg/mL, το οποίο προσδιορίζεται σύμφωνα με την κατευθυντήρια γραμμή EP17-A2 του Ινστιτούτου Κλινικών και Εργαστηριακών Προτύπων (CLSI, πρώην NCCLS)¹². Το ποσοστό των ψευδοθετικών (α) και ψευδοαρνητικών (β) αποτελεσμάτων είναι μικρότερο από 5% (όριο τυφλού = 18 pg/mL).

Το όριο ποσοτικοποίησης (LoQ) είναι η χαμηλότερη συγκέντρωση NT-proBNP που μπορεί να μετρηθεί αναπαραγώγιμα με συνολικό συντελεστή διακύμανσης το πολύ 15%. Προσδιορίστηκε ότι είναι 50 pg/mL.

ΔΙΑΣΤΑΥΡΟΥΜΕΝΗ ΑΝΤΙΔΡΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΟΥΣΙΕΣ ΠΑΡΕΜΒΟΛΗΣ

Φάρμακα

Τα ακόλουθα φάρμακα δοκιμάστηκαν για πιθανή παρεμβολή στην IB10 sphingotest® NT-proBNP (Πίνακας 1). Ο κατάλογος των φαρμάκων περιλαμβάνει κοινά συνταγογραφούμενα και μη συνταγογραφούμενα φάρμακα, καθώς και εκείνα που συνταγογραφούνται συχνά σε καρδιοπαθείς. Τα φάρμακα δοκιμάστηκαν σε συγκεντρώσεις που συνιστώνται στην εγκεκριμένη κατευθυντήρια γραμμή EP7-A2 «Έλεγχος παρεμβολών στην Κλινική Χημεία»¹³ του CLSI ή τουλάχιστον τρεις φορές την υψηλότερη συγκέντρωση που αναφέρθηκε μετά από μια θεραπευτική δόση. Δεν παρατηρήθηκε σημαντική παρεμβολή για τις μετρήσιες IB10 sphingotest® NT-proBNP για τα φάρμακα που αναφέρονται στον παρακάτω πίνακα.

Πίνακας 1.

Φάρμακο	Φάρμακο	Φάρμακο
Ακεταμινοφαίνη	Καφεΐνη	Μεθυλντόπα
Ακετυλοσαλικυλικό οξύ (ασπιρίνη)	Καπτοπρίλη	Νιφεδιπίνη
Αλλοπουρινόλη	Διγοξίνη	Φαινυτοΐνη

Φάρμακο	Φάρμακο	Φάρμακο
Αμπικιλίνη	Ντοπαμίνη	Θεοφυλλίνη
Ασκορβικό οξύ (βιταμίνη C)	Ερυθρομυκίνη	Βεραπαμίλη
Ατενολόλη	Φουροσεμίδη	

ΠΡΩΤΕΪΝΕΣ, ΠΕΠΤΙΔΙΑ ΚΑΙ ΕΝΔΟΓΕΝΕΙΣ ΟΥΣΙΕΣ

Οι ακόλουθες πρωτεΐνες, πεπτίδια και ενδογενείς ουσίες δοκιμάστηκαν για πιθανή διασταυρούμενη αντιδραστικότητα και παρεμβολή στην IB10 sphingotest® NT-proBNP στη μέγιστη συγκέντρωση της υποδεικνυόμενης ουσίας (Πίνακας 2). Καμία ουσία δεν επέδειξε σημαντική διασταυρούμενη αντιδραστικότητα ή παρεμβολή χρησιμοποιώντας τη μέθοδο που προβλέπεται στο CLSI EP7-A2.

Πίνακας 2.

Ουσία	Μέγιστη συγκέντρωση
Πρωτεΐνες και πεπτίδια	
BNP-32	3,5 µg/mL
Κολπικό νατριουρητικό πολυπεπτίδιο (ANP) (1-28)	3,1 µg/mL
NT-ProANP (1-30)	3,5 µg/mL
NT-Pro-ANP (31-67)	1,0 µg/mL
NT-Pro-ANP (79-98)	1,0 µg/mL
Νατριουρητικό πεπτίδιο τύπου C-53 (CNP-53)	2,2 µg/mL
Ενδοθηλίνη I	20 pg/mL
Ενδογενείς ουσίες	
Λευκωματίνη	5 g/dL
Αιμοσφαιρίνη	1,4 g/dL
Ρευματοειδής παράγοντας (ΡΠ)	1500 IU/mL
Κρεατινίνη	2 mg/dL
Χολερυθρίνη	60 mg/dL
Τριγλυκερίδια	5 g/dL
Ουρία	18 mg/dL
Χοληστερίνη	250 mg/dL
Βιοτίνη	400 ng/mL

ΦΑΙΝΟΜΕΝΟ ΑΓΚΙΣΤΡΟΥ

Δεν παρατηρήθηκε φαινόμενο αγκίστρου υψηλής δόσης για τις συγκεντρώσεις NT-proBNP έως 300.000 pg/mL.

ΑΚΡΙΒΕΙΑ

Η ακρίβεια της δοκιμασίας IB10 sphingotest® NT-proBNP προσδιορίστηκε χρησιμοποιώντας δείγματα όπου σε φυσιολογικό ανθρώπινο πλάσμα προστέθηκε ανασυνδυασμένο NT-proBNP σε τρεις συγκεντρώσεις (Πίνακας 3). Οι μετρήσεις ακρίβειας εντός ενός κύκλου και ολικής ακρίβειας διεξήχθησαν σε δύο κύκλους ανά ημέρα, σε επαναλήψεις των 5 ανά κύκλο σε κάθε επίπεδο συγκέντρωσης κατά τη διάρκεια μιας περιόδου 20 ημερών για έναν συνολικό αριθμό 200 επαναλήψεων για κάθε επίπεδο συγκέντρωσης. Οι συντελεστές διακύμανσης (CV) ενός κύκλου και συνολικά υπολογίστηκαν σύμφωνα με την κατευθυντήρια γραμμή CLSI EP05-A3.¹⁴

Πίνακας 3.

Δείγμα	Μέσο επίπεδο (pg/mL)	Ακρίβεια στο πλαίσιο ενός κύκλου		Ολική ακρίβεια	
		Τυπική απόκλιση (pg/mL)	Συντελεστής διακύμανσης (%)	Τυπική απόκλιση (pg/mL)	Συντελεστής διακύμανσης (%)
1	130,07	16,65	12,8	17,95	13,8
2	434,19	51,23	11,8	53,84	12,4
3	1615,8	184,20	11,4	187,43	11,6

ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΟΛΟΚΛΗΡΟΥ ΑΙΜΑΤΟΣ ΕΝΑΝΤΙ ΤΟΥ ΠΛΑΣΜΑΤΟΣ

Διεξήχθη συγκριτική μελέτη χρησιμοποιώντας δείγματα ολικού αίματος και πλάσματος. Κατά την πραγματοποίηση ανάλυσης παλινδρόμησης Passing-Bablok για τη σύγκριση των συγκεντρώσεων στο ολικό αίμα έναντι των αντίστοιχων συγκεντρώσεων στο πλάσμα από δείγματα ίδιου ατόμου, προέκυψε κλίση 1,01 (95% C.I. = [0,97-1,06]), τομή των 2,72 pg/ml και συντελεστής συσχέτισης $r = 0,99$.

Αναμενόμενες τιμές

ΣΥΝΙΣΤΩΜΕΝΕΣ ΤΙΜΕΣ ΚΑΤΩΦΛΙΟΥ ΑΠΟΦΑΣΗΣ

Από βαθμονόμηση που βασίζεται στη δοκιμασία αναφοράς Roche Elecsys® proBNP II, οι συνιστώμενες τιμές κατωφλίου απόφασης για την IB10 sphingotest® NT-proBNP είναι οι εξής:

- Ασθενείς κάτω των 75 ετών: 125 pg/mL
- Ασθενείς ηλικίας 75 ετών και άνω: 450 pg/mL

Κάθε εργαστήριο πρέπει να καθορίσει ένα εύρος αναφοράς που αντιπροσωπεύει τον πληθυσμό ασθενών που πρόκειται να αξιολογηθεί.

ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΜΕΘΟΔΩΝ

Διενεργήθηκε μελέτη ισοδυναμίας μεταξύ της δοκιμασίας IB10 sphingotest® NT-proBNP χρησιμοποιώντας τον αναλυτή Nexus IB10 και της δοκιμασίας Roche Elecsys® proBNP II. Ελέγχθηκε ένα σύνολο 321 δειγμάτων εντός του εύρους 30-5000 pg/mL. Η παλινδρόμηση Passing-Bablok ήταν:

$$\text{IB10 sphingotest}^{\circledR} \text{ NT-proBNP} = 0,97 \text{ (δοκιμασία Roche Elecsys}^{\circledR} \text{ proBNP II}) - 11,81 \text{ pg/mL}$$

Συντελεστής συσχέτισης, $r = 0,96$

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

1. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, on behalf of the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics—2012 update: a report from the American Heart Association. Circulation 2012;125: e2-e220.
2. Consensus Recommendations for the Management of Chronic Heart Failure. Am J Cardiol 1999; 83(2A):1A-38A.
3. de Bold AJ. Heart atria granularity effects of changes in water-electrolyte balance. Proc Soc Exp Biol Med 1979;161:508-11.
4. de Bold AJ, Borenstein HB, Veress AT, et al. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extracts in rats. Life Sci 1981;28:89-94.
5. Hall, C. Essential biochemistry and physiology of (NT-pro) BNP. Eur J Heart Fail 2004;6:257-60.
6. Gotze JP, Kastrup J. Plasma pro-brain natriuretic peptides are strong biochemical markers in clinical cardiology. Scan J Clin Lab Invest 2001;61, Suppl 234:47-51.
7. The Criteria Committee of the New York Heart Association. Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels. 9th ed. Boston, Mass: Little, Brown and Co; 1994:253-256.
8. Costello-Boerrigter LC, Burnett JC. The prognostic value of N-terminal proB-type natriuretic peptide. Nat Clin Pract Cardiovasc Med 2005;2:194-201.
9. Cowie MR, Jourdain P, Maisel A, et al. Clinical applications of B-type natriuretic peptide (BNP) testing. Eur Heart J 2003;24:1710-18.
10. Mair J, Hammerer-Lercher A, Puschendorf B. The Impact of cardiac natriuretic peptide determination on the diagnosis and management of heart failure. Clin Chem Lab Med 2001;39:571-88.
11. McDonagh TA, Holmer S, Raymond I, et al. NT-proBNP and the diagnosis of heart failure: a pooled analysis of three European epidemiological studies. Eur J Heart Fail 2004;6:269-73.
12. 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.
13. 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.
14. 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.