

English

IB10 sphingotest® bio-ADM®

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

Explanation of Symbols

	CE Mark of Conformity
	Manufacturer
	Catalog Number
	Expiry date/Use by
	Lot number
	<i>In Vitro</i> Diagnostic medical device
	Consult instructions for use
	Store between 2 °C and 8 °C
	European Authorized Representative
	Contains sufficient for <n> 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



022-00076 REV D

IB10 sphingotest® bio-ADM®

For *In Vitro* Diagnostic Use

INTENDED USE

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

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

SUMMARY AND EXPLANATION OF THE TEST

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

BIOACTIVE ADRENOMEDULLIN

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

PRINCIPLE

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

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

REAGENTS

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

MATERIALS PROVIDED

Each box contains the following:

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

MATERIALS/EQUIPMENT REQUIRED BUT NOT PROVIDED

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

PRECAUTIONS AND WARNINGS

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

STORAGE AND STABILITY

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

SAMPLE COLLECTION AND PREPARATION

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

PROCEDURE

Nexus IB10 Analyzer

 Consult the Nexus IB10 Analyzer User Manual

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

PERFORMING SYSTEM CHECK AND DISC CALIBRATION

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

TESTING PATIENT SAMPLES ON THE NEXUS IB10 ANALYZER

1. Remove an unopened Test pouch from refrigeration and place it at room temperature (19 to 25 °C/66 to 77 °F) for at least 15 minutes.
2. Open the pouch and remove the Test disc.
3. Place the Test disc on a level surface.
4. On the Nexus IB10 Analyzer press **New Analysis**.
5. The Analyzer will perform a general system check.
6. Enter the Patient ID manually (up to 20 characters can be used for the ID) or enter the Patient ID by using the barcode scanner.
7. Mix the whole blood patient sample tube by gently inverting the tube several times before testing.

8. Testing Patient Samples on the IB10 sphingotest® bio-ADM®

- Using a precision pipette (fixed or adjusted to 500 µL), slowly draw well-mixed patient sample into the pipette tip.
- Positioning the tapered pipette tip at a 45° angle, pierce the X on the red dot to expose the sample channel inlet.
- Slowly express the patient sample into the inlet applying minimum, but continuous force, on the pipette plunger.
- Express sample to the first stop on the pipette, at a rate that allows the fluid to fill the channel completely and eliminates any back pressure that could result in sample splatter or the introduction of air bubbles.
- Press **OK** on the Nexus IB10 Analyzer display.
- When the tray opens, insert the filled Test disc into the tray and press **Run**.
- Within 20 minutes, the Nexus IB10 Analyzer will display the results on the screen.
- Results will print automatically (if selected during Set Up) or press **Print**.
- Remove the test disc and discard in appropriate receptacle.

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

INTERPRETATION OF RESULTS

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

Quality Control

INTERNAL CONTROL

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

LIMITATIONS

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

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

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

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

For Technical Assistance please contact your local Distributor.

Performance Characteristics

MEASURING RANGE

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

ANALYTICAL SENSITIVITY

The LoD (Limit of Detection) of the IB10 sphingotest® bio-ADM® is 45 pg/mL, determined according to Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) Approved Guideline EP17-A2.¹⁴ LoQ (Limit of Quantitation) is the lowest Bioactive Adrenomedullin concentration that can be reproducibly measured with a total coefficient of variation of at most 20%. It was determined to be 45 pg/mL.

INTERFERING SUBSTANCES AND CROSS-REACTIVITY

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

Table 1.

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

HOOK EFFECT

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

PRECISION

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

Table 2.

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

WHOLE BLOOD Vs. PLASMA COMPARISON

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

METHOD COMPARISON

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

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

Correlation coefficient, rho = 0.90

REFERENCES

1. Geven C et al. Vascular effects of adrenomedullin and the anti-adrenomedullin antibody Adrecizumab in sepsis; Shock. 2018 Aug;50(2):132-140. doi: 10.1097
2. Mebazaa A et al. Circulating adrenomedullin estimates survival and reversibility of organ failure in sepsis: the prospective observational multinational Adrenomedullin and Outcome in Sepsis and Septic Shock-1 (AdrenOSS-1) study; Crit Care. 2018 Dec 21;22(1):354. doi: 10.1186/s13054-018-2243-2
3. Caiaroni P et al. Circulating biologically active adrenomedullin (bio-ADM) predicts hemodynamic support requirement and mortality during sepsis; Chest. 2017 Aug;152(2):312-320. doi: 10.1016/j.chest.2017.03.035
4. Marino R et al. Plasma adrenomedullin is associated with short-term mortality and vasopressor requirement in patients admitted with sepsis; Crit Care. 2014 Feb 17;18(1):R34. doi: 10.1186/cc13731
5. Gayat E et al. Determinants of long-term outcome in ICU survivors results from the FROG-ICU study; Crit Care. 2018 Jan 18;22(1):8. doi: 10.1186/s13054-017-1922-8
6. Kim H et al. Circulating biologically active adrenomedullin predicts organ failure and mortality in sepsis; Ann Lab Med. 2019 Sep;39(5):454-463. doi: 10.3343/alm.2019.39.5.454
7. Pandhi P et al. Clinical value of pre-discharge bio-adrenomedullin as a marker of residual congestion and high risk of heart failure hospital readmission; Eur J Heart Fail. 2020 Apr;22(4):683-691. doi: 10.1002/ejhf.1693
8. Ter Maaten JM et al. Bio-adrenomedullin as a marker of congestion in patients with new-onset and worsening heart failure; Eur J Heart Fail. 2019 Jun;21(6):732-743. doi: 10.1002/ejhf.1437
9. Voors AA et al. Adrenomedullin in heart failure pathophysiology and therapeutic application; Eur J Heart Fail. 2019 Feb;21(2):163-171. doi: 10.1002/ejhf.1366
10. Tolppanen H et al. Adrenomedullin - a marker of impaired hemodynamics, organ dysfunction, and poor prognosis in cardiogenic shock; Ann Intensive Care. 2017 Dec;7(1):6. doi: 10.1186/s13613-016-0229-2
11. Weber et al. Sandwich immunoassay for bioactive plasma adrenomedullin; J Applied Laboratory Medicine. 2017 Sep; 2(2):222-223. doi: 10.1373/jalm.2017.023655
12. Kricka LJ. Human anti-animal antibody interference in immunological assays. Clin Chem 1999;45: 942-6.

13. Levinson SS. The nature of heterophilic antibodies and their role in immunoassay Interference. *J Clin Immunoassay* 1992;15: 108-15.
14. Pierson-Perry J, Vaks JE, Durham AP, et al. Evaluation of detection capability for clinical laboratory measurement procedures; Approved Guideline – Second Edition. CLSI Document EP17-A2, Volume 32 Number 8, 2012.
15. McEnroe RJ, Burritt MF, Powers DM, et al. Interference testing in clinical chemistry; Approved Guideline – Second Edition. CLSI Document EP7-A2, Volume 25 Number 27, 2005.
16. McEnroe RJ, Dimeski G, Miller WG, et al. Supplemental Tables for Interference Testing in Clinical Chemistry. CLSI Document EP37, First Edition, 2018.
17. McEnroe RJ, Magari R, Durham PA, et al. Evaluation of precision of quantitative measurement procedures; Approved Guideline – Third Edition. CLSI Document EP05-A3, Volume 34 Number 13, 2014.

Deutsche

IB10 sphingotest® bio-ADM®

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

Erklärung der Symbole

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

IB10 sphingotest® bio-ADM®

Für die *In-vitro*-Diagnostik

VERWENDUNGSZWECK

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

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

ZUSAMMENFASSUNG UND ERKLÄRUNG DES TESTS

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

BIOAKTIVES ADRENOMEDULLIN

In Intensivstationen ist eine der Hauptursachen für Organversagen und letztlich für die Sterblichkeit der Verlust der Endothelfunktion, die mit Leckagen der Blutgefäße einhergeht. Obwohl die Symptome des Verlustes der Endothelfunktionen bekannt sind, gibt es derzeit keine einfachen, blutbasierten Nachweismethoden zur Überwachung von Verschlechterung und Verbesserung der Endothelfunktion. bio-ADM® wurde als ein steuerndes Hormon der endothelialen Barriere identifiziert, der Innenwand, die die Blutgefäße schützt.¹ Unter bestimmten Bedingungen, wie septischer Schock^{5–6}, akute Herzinsuffizienz^{7–9} oder kardiogener Schock¹⁰, nimmt die Permeabilität der endotheliale Barriere zu, und es wird zusätzliches bio-ADM® hergestellt, um die Barriere wieder abzudichten. bio-ADM® hat jedoch noch eine zweite Funktion. Es führt außerdem zu einer Erweiterung der Blutgefäße, was zu einem gefährlichen Blutdruckabfall und damit einem Schock führt und letztlich zum Multiorganversagen eskalieren kann.

PRINZIP

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

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

REAGENZIEN

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

PACKUNGsinhalt

Jede Packung enthält:

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

ERFORDERLICHE, ABER NICHT MITGELIEFERTE MATERIALIEN/AUSRÜSTUNG

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

VORSICHTSMASSNAHMEN UND WARNHINWEISE

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

LAGERUNG UND STABILITÄT

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

PROBENENTNAHME UND VORBEREITUNG

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

VERFAHREN

Nexus-IB10-Analysegerät

 Das Benutzerhandbuch des Nexus-IB10-Analysegeräts lesen.

Die Installation des Analysegeräts, die Inbetriebnahme und die vollständige Gebrauchsanweisung finden Sie im **Benutzerhandbuch des Nexus IB10**. Anwender müssen vor der Verwendung das Benutzerhandbuch lesen, um sich mit den ordnungsgemäßen Betriebs- und 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 zur Diskkalibrierung, die das Analysegerät bei der Durchführung eines Tests automatisch abliest.

TESTEN VON PATIENTENPROBEN MIT DEM NEXUS-IB10-ANALYSEGERÄT

1. Einen ungeöffneten Testbeutel aus dem Kühlgerät nehmen und für mindestens 15 Minuten bei Raumtemperatur (19 bis 25 °C/66 bis 77 °F) liegen lassen.
2. Den Beutel öffnen und die Testdisk entnehmen.
3. Die Testdisk auf eine ebene Oberfläche legen.
4. Drücken Sie auf dem Nexus-IB10-Analysegerät auf **New Analysis** (Neue Analyse).
5. Das Analysegerät führt eine allgemeine Systemprüfung durch.
6. Geben Sie die Patienten-ID manuell ein (für die ID können bis zu 20 Zeichen verwendet werden) oder lesen Sie die Patienten-ID mit dem Barcodescanner ein.
7. Mischen Sie das Vollblut-Patienten-Probengefäß, indem Sie das Gefäß vor dem Test mehrmals vorsichtig umdrehen.
8. **Testen von Patientenproben mit dem IB10 sphingotest® bio-ADM®**
 - Mit einer Präzisionspipette (fest oder auf 500 µl eingestellt) die gut gemischte Patientenprobe langsam in die Pipettenspitze aufziehen.
 - Positionieren Sie die konische Pipettenspitze in einem Winkel von 45° und durchbohren Sie das X auf dem roten Punkt, um den Probenkanaleinlass freizulegen.
 - Die Patientenprobe langsam in den Eingang pipettieren und dabei minimale, aber gleichmäßige Kraft auf den Pipettenkolben ausüben.
 - Geben Sie die Probe bis zum ersten Anschlag auf der Pipette mit einer Geschwindigkeit ab, die es der Flüssigkeit erlaubt, den Kanal vollständig zu füllen und gleichzeitig jeden Gegendruck eliminiert, der zu Verspritzen der Probe oder dem Eindringen von Luftblasen führen könnte.
 - Auf der Anzeige des Nexus-IB10-Analysegeräts auf **OK** drücken.
 - Wenn sich die Schublade öffnet, die gefüllte Testdisk in den Einschub legen und auf **Run** (Ausführen) drücken.
 - Innerhalb von 20 Minuten zeigt das Nexus-IB10-Analysegerät die Ergebnisse auf dem Bildschirm an.
 - Ergebnisse werden automatisch ausgedruckt (wenn dies bei der Einrichtung so ausgewählt wurde) oder wenn Sie **Print** (Drucken) betätigen.
 - Die Testdisk herausnehmen und in einem geeigneten Behälter entsorgen.

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

INTERPRETATION DER ERGEBNISSE

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

Qualitätskontrolle

INTERNE KONTROLLE

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

BESCHRÄNKUNGEN

Das Testergebnis sollte in Verbindung mit der Krankengeschichte des Patienten, den Symptomen und anderen klinischen Informationen ausgewertet und interpretiert werden.

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

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

Nexus Dx, Inc. bietet Produkte für den vorgesehenen Verwendungszweck an. Den in der zugehörigen Produktliteratur aufgeführten Verwendungszweck für jedes Produkt beachten. Änderungen der Produktversprechen vorbehalten. Die ausdrücklichen und stillschweigenden Garantien von Nexus Dx, Inc. (einschließlich der stillschweigenden Garantien der Marktgängigkeit und Eignung) sind abhängig von der Einhaltung bzw. Befolgung der von Nexus Dx, Inc. veröffentlichten Anweisungen in Bezug auf die Verwendung von Produkten von Nexus Dx, Inc. Unter keinen Umständen haftet Nexus Dx, Inc. für indirekte oder Folgeschäden.

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

Leistungsmerkmale

MESSBEREICH

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

ANALYTISCHE SENSITIVITÄT

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

KREUZREAKTIVITÄT UND STÖRENDE SUBSTANZEN

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

Tabelle 1.

Potenzielle Störspezies	Maximale Konzentration
Bilirubin (konjugiertes)	8 mg/dl
Bilirubin (freies)	20 mg/dl
Biotin	1200 ng/ml
Cholesterin	400 mg/dl
Citrat	109 mmol/l
Kreatinin	15 mg/dl

Potenzielle Störsubstanzen	Maximale Konzentration
Glucose	1000 mg/dl
Hämoglobin	500 mg/dl
Unfraktioniertes Heparin	330 U/dl
Fraktioniertes Heparin	3000 U/l
Humaner Anti-Maus-Antikörper (HAMA)	711 ng/ml
Rheumafaktor (RF)	1500 IU/ml
Triglyzeride	750 mg/dl
Harnstoff	120 mg/dl

HOOK-EFFEKT

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

PRÄZISION

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

Tabelle 2.

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

VERGLEICH VON VOLLBLUT gegenüber PLASMA

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

METHODENVERGLEICH

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

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

Korrelationskoeffizient, $p = 0,90$

REFERENZEN

1. Geven C et al. Vascular effects of adrenomedullin and the anti-adrenomedullin antibody Adrecizumab in sepsis; Shock. 2018 Aug;50(2):132-140. doi: 10,1097
2. Mebazaa A et al. Circulating adrenomedullin estimates survival and reversibility of organ failure in sepsis: the prospective observational

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

IB10 sphingotest® bio-ADM®

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

Signification des abréviations

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

IB10 sphingotest® bio-ADM®

Pour usage diagnostique *in vitro*

UTILISATION PRÉVUE

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

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

RESUME ET EXPLICATION DU TEST

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

L'ADRÉNOMÉDULLINE BIOACTIVE

En soins intensifs, l'une des principales causes d'insuffisance organique et donc de mortalité est la perte de fonction endothéliale associée à une fuite de liquide des vaisseaux sanguins. Bien que les symptômes de perte des fonctions endothéliales soient bien connus, aucune méthode de détection simple n'a été établie à ce jour pour surveiller l'aggravation ou l'amélioration de la fonction endothéliale au niveau sanguin. bio-ADM® a été identifiée comme étant une hormone de contrôle de la barrière endothéliale, la paroi interne qui protège les vaisseaux sanguins¹.

Dans certaines conditions telles qu'un choc septique⁵⁻⁶, une insuffisance cardiaque aiguë⁷⁻⁹ ou un choc cardiogénique¹⁰, la barrière endothéliale laisse fuir du liquide et une plus grande quantité de bio-ADM® est produite pour sceller à nouveau la barrière. Cependant, la bio-ADM® a une deuxième fonction. Elle provoque la vasodilatation des vaisseaux sanguins, entraînant une dangereuse baisse de pression artérielle, qui provoque un état de choc et peut éventuellement conduire à une défaillance multi-organique.

PRINCIPE

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

Une fois l'échantillon du patient ajouté, le test est intégralement réalisé dans l'analyseur Nexus IB10 qui gère le contrôle de la température du disque, la séquence de réaction, le flux centrifuge, le mélange, le temps d'incubation, la mesure du signal final, la quantification et le compte-rendu des résultats. Le disque de test comprend un contrôle interne positif pour vérifier que le test a correctement fonctionné.

Chaque lot est étalonné de manière à fournir une concentration d'analyte exacte. L'étalonnage spécifique du lot et les informations supplémentaires telles que la date de péremption du lot se trouvent sur une étiquette avec un code QR apposée sur chaque disque.

RÉACTIFS

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

MATÉRIEL FOURNI

Chaque boîte contient les éléments suivants :

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

MATÉRIEL/ÉQUIPEMENT NÉCESSAIRE NON FOURNI

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

PRÉCAUTIONS ET MISES EN GARDE

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

CONSERVATION ET STABILITÉ

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

PRÉLÈVEMENT ET PRÉPARATION DES ÉCHANTILLONS

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

PROCÉDURE

Analyseur Nexus IB10



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

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

VÉRIFICATION DU SYSTÈME ET ÉTALONNAGE DU DISQUE

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

TEST DES ÉCHANTILLONS DE PATIENTS SUR L'ANALYSEUR NEXUS IB10

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

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

INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS

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

Contrôle de qualité

CONTRÔLE INTERNE

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

LIMITES

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

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

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

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

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

Caractéristiques de performance

PLAGE DE MESURE

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

SENSIBILITE ANALYTIQUE

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

SUBSTANCES INTERFERENTES ET REACTIVITE CROISEE

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

Tableau 1.

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

Produits risquant de provoquer des interférences	Concentration maximale
Triglycérides	750 mg/dl
Urée	120 mg/dl

EFFET CROCHET

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

PRÉCISION

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

Tableau 2.

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

CORRÉLATION SANG TOTAL - PLASMA

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

COMPARAISON DES MÉTHODES

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

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

Coefficient de corrélation, rho = 0,90

BIBLIOGRAPHIE

1. Geven C et al. Vascular effects of adrenomedullin and the anti-adrenomedullin antibody Adrecizumab in sepsis; Shock. 2018 Aug;50(2):132-140. doi: 10.1097
2. Mebazaa A et al. Circulating adrenomedullin estimates survival and reversibility of organ failure in sepsis: the prospective observational multinational Adrenomedullin and Outcome in Sepsis and Septic Shock-1 (AdrenOSS-1) study; Crit Care. 2018 Dec 21;22(1):354. doi: 10.1186/s13054-018-2243-2
3. Caironi P et al. Circulating biologically active adrenomedullin (bio-ADM) predicts hemodynamic support requirement and mortality during sepsis; Chest. 2017 Aug;152(2):312-320. doi: 10.1016/j.chest.2017.03.035
4. Marino R et al. Plasma adrenomedullin is associated with short-term mortality and vasopressor requirement in patients admitted with

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

IB10 sphingotest® bio-ADM®

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

Legenda dei simboli

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

IB10 sphingotest® bio-ADM®

Per uso diagnostico *in vitro*

USO PREVISTO

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

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

RIEPILOGO E PRESENTAZIONE DEL TEST

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

ADRENOMEDULLINA BIOATTIVA

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

PRINCIPIO

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

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

REAGENTI

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

MATERIALI FORNITI

Ogni scatola contiene quanto segue:

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

MATERIALI/APPARECCHIATURE OCCORRENTI, MA NON FORNITI

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

PRECAUZIONI E AVVERTENZE

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

CONSERVAZIONE E STABILITÀ

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

RACCOLTA E PREPARAZIONE DEL CAMPIONE

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

PROCEDURA

Analizzatore Nexus IB10

Consultare il manuale d'uso dell'analizzatore Nexus IB10

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

CONTROLLO DI SISTEMA E CALIBRAZIONE DEL DISCO

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

ANALISI DI CAMPIONI DI PAZIENTI SULL'ANALIZZATORE NEXUS IB10

1. Togliere dal frigorifero una busta del test chiusa e tenerla a temperatura ambiente (19–25 °C/66–77 °F) per almeno 15 minuti.
2. Aprire la busta ed estrarre il disco del test.
3. Collocare il disco del test su una superficie piana.
4. Sull'analizzatore Nexus IB10 premere **New Analysis** (Nuova analisi).
5. L'analizzatore esegue un controllo generale del sistema.
6. Immettere manualmente l'ID paziente (l'ID può contenere al massimo 20 caratteri) o immettere l'ID paziente leggendo il codice a barre con un apposito lettore.
7. Prima dell'analisi, miscelare la provetta con il campione di sangue intero del paziente capovolgendola delicatamente più volte.
8. **Analisi dei campioni dei pazienti con il test IB10 sphingotest® bio-ADM®**
 - Con una pipetta di precisione (fissa o regolata a 500 µl) aspirare lentamente il campione del paziente ben miscelato nel puntale della pipetta.
 - Con la punta affusolata della pipetta posta a un'angolazione di 45°, forare in corrispondenza della **X** sul punto rosso per esporre l'ingresso del canale del campione.
 - Depositare lentamente il campione del controllo esterno nell'ingresso applicando una forza minima ma costante sul pistoncino della pipetta.
 - Spingere il campione fino al primo arresto sulla pipetta, a una velocità che consenta al fluido di riempire completamente il canale ed 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 tale opzione è stata selezionata durante l'impostazione, in caso contrario premere **Print** (Stampa).
 - Rimuovere il disco del test e gettarlo nell'apposito contenitore.

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

INTERPRETAZIONE DEI RISULTATI

Le concentrazioni di adrenomedullina bioattiva riportate dall'analizzatore Nexus IB10 sono comprese nell'intervallo da 45 pg/ml a 500 pg/ml. Risultati inferiori o superiori a questo intervallo saranno indicati rispettivamente come "**<45 pg/ml**" o "**>500 pg/ml**".

Controllo della qualità

CONTROLLO INTERNO

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

LIMITAZIONI

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

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

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

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

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

Caratteristiche prestazionali

INTERVALLO DI MISURAZIONE

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

SENSIBILITÀ ANALITICA

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

CROSS-REATTIVITÀ E SOSTANZE INTERFERENTI

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

Tabella 1.

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

EFFETTO GANCIO

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

PRECISIONE

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

Tabella 2.

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

CONFRONTO TRA SANGUE INTERO e PLASMA

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

CONFRONTO TRA METODI

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

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

Coefficiente di correlazione, rho = 0,90

BIBLIOGRAFIA

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

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

Português

IB10 sphingotest® bio-ADM®

Para a determinação quantitativa de
Adrenomedulina Bioativa em Sangue Total e Plasma com EDTA

Explicação dos símbolos

	CE Marca de conformidade
	Fabricante
	Número do catálogo
	Data/prazo de validade
	Número do lote
	Dispositivo médico de diagnóstico <i>in vitro</i>
	Consultar Instruções de Utilização
	Armazenar entre 2 °C e 8 °C
	Representante autorizado na Europa
	Contém suficiente para <n> testes
	Não reutilizar
	Número de série
	Inserir disco com a etiqueta voltada para cima

IB10 sphingotest® bio-ADM®

Para utilização em diagnóstico *in vitro*

USO PRETENDIDO

O IB10 sphingotest® bio-ADM® é um imunoensaio rápido de ponto de tratamento para a determinação quantitativa *in vitro* do peptídeo adrenomedulina humana amidada (1-52), a seguir referida como adrenomedulina bioativa (bio-ADM®), no sangue total e plasma humanos com EDTA. Este teste destina-se a ser utilizado com o Analisador Nexus IB10 e fornece resultados quantitativos em 20 minutos.

O IB10 sphingotest® bio-ADM® foi concebido apenas para uso profissional e pode ser utilizado em laboratórios centrais hospitalares e em ambientes de cuidados alternativos, como serviços de emergência, unidades de terapia intensiva e outros locais onde são praticados testes próximos ao paciente.

RESUMO E EXPLICAÇÃO DO TESTE

O IB10 sphingotest® bio-ADM® determina quantitativamente o nível de adrenomedulina bioativa (bio-ADM®) que circula na corrente sanguínea. A medição de bio-ADM® utilizando o Nexus IB10 permite a avaliação da barreira endotelial até 48 horas antes de os sintomas se tornarem visíveis. A avaliação regular dos níveis de bio-ADM® permite a monitorização de pacientes com doenças graves². Os níveis elevados de bio-ADM® no sangue prevêem tanto a queda da pressão arterial que resulta em choque, assim como derrames nos vasos sanguíneos, o que leva à formação de edemas³. Os níveis diminuídos de bio-ADM® refletem uma melhoria da função endotelial, que está fortemente associada à condição clínica do paciente. Recorrendo ao ensaio IB10 sphingotest® bio-ADM®, os profissionais clínicos podem monitorizar os níveis de bio-ADM® para identificar os doentes que reagem e que não reagem ao tratamento, a fim de melhorar o tratamento dos pacientes, incluindo as decisões de alta. Os profissionais clínicos devem utilizar os resultados do IB10 sphingotest® bio-ADM® em conjunto com outros resultados laboratoriais e sinais clínicos do paciente, e interpretar os valores concretos do paciente no contexto da situação clínica do paciente.

ADRENOMEDULINA BIOATIVA

Nos ambientes de cuidados críticos, uma das principais causas da falha de órgãos e, por fim, da mortalidade é a perda da função endotelial, que está associada a derrames nos vasos sanguíneos. Embora os sintomas de perda das funções endoteliais sejam bem conhecidos, não existem atualmente métodos de deteção simples, baseados no sangue, estabelecidos para monitorizar o agravamento e melhoria da função endotelial. A bio-ADM® foi identificada como uma hormona de controlo da barreira endotelial, a parede interior que protege os vasos sanguíneos¹. Em certas condições, tais como choque séptico⁵⁻⁶, insuficiência cardíaca aguda⁷⁻⁹ ou choque cardiogénico¹⁰, a barreira endotelial começa a vazar e é produzida uma quantidade adicional de bio-ADM® para voltar a selar a barreira. Contudo, a bio-ADM® tem uma segunda função. Leva à vasodilatação dos vasos sanguíneos, resultando numa perigosa queda da pressão arterial, o que leva ao choque e pode, eventualmente, resultar na falha de múltiplos órgãos.

PRINCÍPIO

O sistema de imunoquímica Nexus IB10 combina química com microfluidos e fluxo centrífugo para preparar rapidamente um plasma isento de células a partir do sangue total que pode ser movido por meio de um canal para reidratação, solubilização e combinação com imunoconjungados liofilizados. Usando uma combinação de fluxo ativo e ação capilar, a amostra de teste é medida quantitativamente no espaço de 20 minutos com um nível de sinal óptico proporcional à concentração do(s) analito(s).

Após a adição da amostra do paciente, todo o teste é realizado no Analisador Nexus IB10, que proporciona controlo da temperatura do disco, bem como a sequência de reações, o fluxo centrífugo, a mistura, o tempo de incubação, a medição de sinal final, a quantificação e o relatório dos resultados. O disco de teste inclui um controlo interno positivo para garantir que o teste funcione corretamente. Cada lote é calibrado para fornecer a concentração de analito precisa. A calibração específica do lote, juntamente com informações adicionais, como a data de validade do lote, estão contidas numa etiqueta de código QR afixada em cada disco.

REAGENTES

O IB10 sphingotest® bio-ADM® contém todos os reagentes necessários para avaliar o nível de adrenomedulina bioativa, incluindo o anticorpo monoclonal anti-adrenomedulina bioativa conjugado com corante, o anticorpo monoclonal anti-adrenomedulina bioativa conjugado com biotina e a estreptavidina imobilizada na área de deteção do disco.

MATERIAIS FORNECIDOS

Cada caixa contém o seguinte:

- 10 discos de IB10 sphingotest® bio-ADM®, cada um selado individualmente numa embalagem de alumínio com um dessecante.
- Instruções de Utilização (IU).

MATERIAIS/EQUIPAMENTOS NECESSÁRIOS, MAS NÃO FORNECIDOS

1. Analisador Nexus IB10 - Modelo #BCA-IB10.
2. Pipetador calibrado reutilizável de volume fixo ou variável de alta precisão, capaz de distribuir 500 µL de sangue total ou plasma.
3. Pontas de pipeta descartáveis capazes de aceitar e distribuir 500 µL de sangue total ou plasma.

PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS

- Apenas para utilização em diagnóstico *in vitro*.
- Siga atentamente as Instruções de Utilização.
- Antes de analisar amostras de pacientes, verifique se o software do Analisador está atualizado com a versão mais recente. (Consulte instruções específicas no manual do Nexus IB10.)
- Use luvas descartáveis ao manusear amostras.
- Manuseie as amostras com cuidado. As amostras e discos de teste usados devem ser tratados como potencialmente infecciosos e devem ser descartados como material de risco biológico, de acordo com os regulamentos locais.
- Lave bem as mãos após o manuseamento.
- O resultado obtido com o IB10 sphingotest® bio-ADM® não fornece um diagnóstico definitivo e deve ser interpretado por um médico em conjunto com outros resultados de testes laboratoriais e de acordo com as diretrizes médicas atuais e achados clínicos dos pacientes.
- Mantenha o disco de teste na embalagem selada até ao momento de ser utilizado.
- Não utilize o disco de teste se a embalagem estiver danificada ou o selo rompido.
- Não utilize o disco de teste após a data de validade impressa na embalagem.
- Antes da utilização, coloque a embalagem fechada à temperatura ambiente (19 a 25 °C/66 a 77 °F) durante pelo menos 15 minutos.
- Tenha sempre atenção ao estado de limpeza ao manusear o disco de teste. Evite qualquer contaminação por impressões digitais ou substâncias estranhas. Não contamine a entrada do canal de amostra.
- Não deixe cair nem danifique o disco de teste.
- O disco de teste deve ser inserido com a etiqueta voltada para cima na bandeja do Analisador Nexus IB10, imediatamente após a injeção da amostra no disco.
- Não inverta a posição do disco.
- Este é um teste quantitativo; portanto, nenhuma interpretação visual dos resultados deve ser feita.

CONSERVAÇÃO E ESTABILIDADE

- Conserve o IB10 sphingotest® bio-ADM® entre 2 °C e 8 °C (35 °F e 46 °F) até à data de validade impressa na embalagem.
- O IB10 sphingotest® bio-ADM®, na sua embalagem selada, permanece estável entre 18 °C e 30 °C (64 °F e 86 °F) durante 14 dias, desde que a data de validade impressa na embalagem não seja ultrapassada.

COLHEITA E PREPARAÇÃO DAS AMOSTRAS

- O IB10 sphingotest® bio-ADM® deve ser executado com amostras de plasma e sangue total com EDTA.
- Recomenda-se que as amostras sejam testadas o mais cedo possível após a colheita.
- As amostras de plasma devem ser mantidas congeladas a -20 °C (-4 °F) ou a uma temperatura mais baixa, se for necessário um período de conservação mais longo.
- Deixe as amostras equilibrarem à temperatura ambiente (19 °C a 25 °C/66 °F a 77 °F) antes do teste.

PROCEDIMENTO

Analisador Nexus IB10

Consulte o Manual do Utilizador do Analisador Nexus IB10

Para saber mais sobre a instalação, inicialização e obter instruções de utilização completas do Analisador, consulte o **Manual do Utilizador do Nexus IB10**. O operador tem de consultar o Manual do Utilizador antes de utilizar o aparelho para se familiarizar com o funcionamento adequado e os procedimentos de controlo da qualidade.

COMO EFETUAR A VERIFICAÇÃO DO SISTEMA E A CALIBRAÇÃO DO DISCO

Sempre que ligar o Analisador Nexus IB10, o sistema realiza uma verificação automática. O código QR em cada disco de teste contém informações para a calibração do disco, as quais o Analisador lê automaticamente ao executar um teste.

ANALISAR AMOSTRAS DE PACIENTES NO ANALISADOR NEXUS IB10

1. Remova uma embalagem de teste fechada do frigorífico e coloque-a à temperatura ambiente (19 °C a 25 °C/66 °F a 77 °F) durante pelo menos 15 minutos.
2. Abra a embalagem e remova o disco de teste.
3. Coloque o disco de teste numa superfície nivelada.
4. No Analisador Nexus IB10, prima **New Analysis** (Nova análise).
5. O Analisador faz uma verificação geral do sistema.
6. Introduza o ID do paciente manualmente (é possível utilizar até 20 caracteres para o ID) ou introduza o ID do paciente usando o leitor de códigos de barras.
7. Antes de proceder ao teste, agite o tubo de amostra de sangue total do paciente, invertendo-o suavemente várias vezes.

8. Analisar amostras de pacientes no IB10 sphingotest® bio-ADM®

- Utilizando uma pipeta de precisão (fixa ou ajustada para 500 µL), extraia lentamente a amostra bem misturada do paciente para dentro da ponta da pipeta.
- Posicionando a ponta afunilada da pipeta num ângulo de 45°, perfure o X no ponto vermelho para expor a entrada do canal de amostra.
- Empurre lentamente a amostra do paciente para a entrada aplicando força mínima, mas contínua, no êmbolo da pipeta.
- Empurre a amostra até ao primeiro ponto de paragem da pipeta, num ritmo que permita que o fluido preencha totalmente o canal e que elimine qualquer pressão de retorno que possa resultar em salpicos da amostra ou na introdução de bolhas de ar.
- Prima **OK** no ecrã do Analisador Nexus IB10.
- Quando a bandeja se abrir, insira o disco de teste preenchido na bandeja e prima **Run** (Executar).
- Num período de 20 minutos, o Analisador Nexus IB10 apresenta os resultados no ecrã.
- Os resultados são impressos automaticamente (caso essa opção seja selecionada durante a Configuração) ou prima **Print** (Imprimir).
- Retire o disco de teste e descarte-o no recipiente apropriado.

Observação: Se a execução do teste for cancelada antes da apresentação de um resultado, o disco de teste não poderá ser reutilizado e deverá ser descartado de forma adequada.

INTERPRETAÇÃO DOS RESULTADOS

O intervalo de concentrações de Adrenomedulina Bioativa reportadas pelo Analisador Nexus IB10 é de 45 pg/mL a 500 pg/mL. Os resultados abaixo ou acima desse intervalo são apresentados como “< 45 pg/mL” ou “> 500 pg/mL”, respetivamente.

Controlo da qualidade

CONTROLO INTERNO

Cada IB10 sphingotest® bio-ADM® tem um controlo de procedimento positivo integrado. O Analisador Nexus IB10 determina automaticamente a presença desse controlo, confirmando, dessa forma, que a execução do teste forneceu um resultado válido. Se o controlo não for constatado ou não for reconhecido pelo Analisador, o resultado do teste será considerado “inválido” e o teste deverá ser repetido.

LIMITAÇÕES

O resultado do teste deve ser avaliado e interpretado em conjunto com o histórico médico, os sintomas e outras informações clínicas do paciente. Como acontece com qualquer teste que utilize anticorpos de ratinhos, existe a possibilidade de interferência causada por anticorpos heterofílicos na amostra.^{12,13} As amostras de indivíduos que tenham sido regularmente expostos a animais ou que tenham sido tratados com produtos de origem animal podem conter esses anticorpos.

Outras substâncias e/ou fatores não listados, por exemplo, erro técnico ou de procedimento, podem interferir no teste e gerar resultados imprecisos. A Nexus Dx, Inc. oferece produtos para o respetivo uso pretendido. Consulte a literatura específica do produto para saber as indicações de uso pretendido de cada produto. As descrições do produto estão sujeitas a alterações. As garantias expressas ou implícitas da Nexus Dx, Inc. (incluindo as garantias implícitas de comercialização e adequação) estão condicionadas à adesão ou à observância das instruções publicadas da Nexus Dx, Inc. em relação ao uso dos produtos da Nexus Dx, Inc. Em circunstância alguma a Nexus Dx, Inc. será responsável por quaisquer danos diretos ou indiretos.

Se necessitar de assistência técnica, contacte o seu distribuidor local.

Características de desempenho

INTERVALO DE MEDAÇÃO

O IB10 sphingotest® bio-ADM® tem demonstrado ser capaz de fornecer resultados mensuráveis com níveis de Adrenomedulina Bioativa de 45 pg/mL a 500 pg/mL.

SENSIBILIDADE ANALÍTICA

O LoD (Limite de Detecção) do IB10 sphingotest® bio-ADM® é de 45 pg/mL, determinado de acordo com a Diretriz Aprovada pelo Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) EP17-A2.¹⁴ O LoQ (Limite de Quantificação) é a concentração mais baixa de Adrenomedulina Bioativa que pode ser medida de forma reproduzível com um coeficiente de variação total de 20% no máximo. Foi determinado como sendo 45 pg/mL.

SUBSTÂNCIAS INTERFERENTES E REATIVIDADE CRUZADA

As seguintes substâncias foram testadas quanto à potencial interferência com a medição da Adrenomedulina Bioativa no IB10 sphingotest® bio-ADM® com base nas Diretrizes Aprovadas pelo CLSI EP7-A2 e EP37 (Tabela 1).¹⁵⁻¹⁶ Não foi observada qualquer interferência significativa na concentração máxima para as substâncias listadas na tabela abaixo.

Tabela 1.

Potenciais interferentes	Concentração máxima
Bilirrubina (Conjugada)	8 mg/dL
Bilirrubina (Livre)	20 mg/dL
Biotina	1 200 ng/mL
Colesterol	400 mg/dL
Citrato	109 mmol/L
Creatinina	15 mg/dL
Glicose	1 000 mg/dL
Hemoglobina	500 mg/dL
Heparina não fracionada	330 U/dL
Heparina fracionada	3 000 U/L
Anticorpo anti-ratinho humano (HAMA)	711 ng/mL
Fator reumatoide (FR)	1 500 IU/mL
Triglicerídeos	750 mg/dL
Ureia	120 mg/dL

EFEITO GANCHO

Nenhum efeito gancho de dose elevada foi observado para concentrações de Adrenomedulina Bioativa até 100 000 pg/mL.

PRECISÃO

A precisão da medição de Adrenomedulina Bioativa pelo IB10 sphingotest® bio-ADM® foi determinada utilizando amostras em que a Adrenomedulina Bioativa foi adicionada a plasma humano normal em duas concentrações (Tabela 2). As precisões intra-execução e total foram determinadas através de duas execuções por dia, em réplicas de 5 por execução a cada nível de concentração durante um período de 10 dias para um número total de repetições de 100 a cada nível de concentração. As precisões intra-execução e total foram calculadas de acordo com a Diretriz Aprovada pelo CLSI EP05-A3.¹⁷

Tabela 2.

Amostra	Lote de teste	Média (pg/mL)	Precisão intra-execução		Precisão total	
			Desvio padrão (pg/mL)	CV (%)	Desvio padrão (pg/mL)	CV (%)
1	A	58,5	8,6	14,7%	8,8	15,0%
	B	53,5	8,9	16,7%	9,0	16,8%
2	A	149,4	10,9	7,3%	11,9	8,0%
	B	150,6	15,7	10,4%	16,1	10,7%

COMPARAÇÃO SANGUE TOTAL Vs. PLASMA

Um estudo comparativo foi realizado utilizando amostras correspondentes de plasma com EDTA e de sangue total com EDTA. Ao realizar uma análise de regressão de Passing-Bablok que compara as concentrações de sangue total com as concentrações de plasma correspondentes de amostras do mesmo indivíduo (N=43), obteve-se um declive de 1,03 (IC 95 % = [0,96-1,10]), uma ordenada na origem de -7,0 pg/mL e um coeficiente de correlação de $r = 0,99$.

COMPARAÇÃO DE MÉTODOS

Um estudo de equivalência foi realizado entre o IB10 sphingotest® bio-ADM® usando o Analisador Nexus IB10 e o ensaio imunoluminométrico (ILMA) sphingotest® bio-ADM®. Um total de 102 amostras foram analisadas dentro de um intervalo de concentrações de Adrenomedulina Bioativa de 42,4 pg/mL a 553,6 pg/mL. A regressão de Passing-Bablok foi:

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

Coeficiente de correlação, rho = 0,90

REFERÊNCIAS

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

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

Español

IB10 sphingotest® bio-ADM®

Para la determinación cuantitativa de
adrenomedulina bioactiva en sangre total y plasma con EDTA

Explicación de los símbolos

	Marcado CE de conformidad
	Fabricante
	Número de catálogo
	Fecha de caducidad/Usar hasta
	Número de lote
	Dispositivo médico para diagnóstico <i>in vitro</i>
	Consultar las instrucciones de uso
	Conservar entre 2 °C y 8 °C
	Representante europeo autorizado
	Contenido suficiente para <n> pruebas
	No volver a usar
	Número de serie
	Insertar el disco con la etiqueta hacia arriba

IB10 sphingotest® bio-ADM®

Para uso de diagnóstico *in vitro*

USO PREVISTO

El IB10 sphingotest® bio-ADM® es un inmunoensayo rápido realizado en el centro de atención médica (CAM) para la determinación cuantitativa *in vitro* del péptido de adrenomedulina humano modificado (1-52), en adelante denominado adrenomedulina bioactiva (bio-ADM®), en sangre total y plasma humanos con EDTA. Esta prueba está destinada a su uso con el analizador Nexus IB10 y proporciona resultados cuantitativos en 20 minutos.

El IB10 sphingotest® bio-ADM® está diseñado exclusivamente para uso profesional y solo debe utilizarse en los laboratorios centrales de los hospitales y en los entornos de atención alternativos, tales como servicios de urgencias, unidades de cuidados intensivos y otros centros donde se practiquen pruebas *in situ* al paciente.

RESUMEN Y EXPLICACIÓN DE LA PRUEBA

El IB10 sphingotest® bio-ADM® mide de forma cuantitativa el nivel de adrenomedulina bioactiva (bio-ADM®) que circula en el torrente sanguíneo. La medición de bio-ADM® empleando el dispositivo Nexus IB10 permite la evaluación de la barrera endotelial hasta 48 horas antes de que los síntomas se hagan visibles. La evaluación periódica de los niveles de bio-ADM® permite la supervisión de los pacientes en estado crítico². Los niveles elevados de bio-ADM® en sangre predicen tanto la caída de presión sanguínea que resulta en un choque, como la fuga de los vasos sanguíneos que lleva a la formación de edema³. La disminución de los niveles de bio-ADM® reflejan una mejora de la función endotelial, que está estrechamente relacionada con el estado clínico del paciente. Gracias al ensayo de IB10 sphingotest® bio-ADM®, los médicos pueden supervisar los niveles de bio-ADM® para identificar a los que responden al tratamiento y a los que no, con el fin de mejorar la gestión de los pacientes, incluidas las decisiones de alta. Los médicos deben usar los resultados del ensayo de IB10 sphingotest® bio-ADM® junto con otros datos de laboratorio y signos clínicos, e interpretar los valores concretos del paciente en el contexto de su situación clínica.

ADRENOMEDULINA BIOACTIVA

En los entornos de cuidados intensivos, una de las principales causas de fallo orgánico y, en última instancia, de mortalidad es la pérdida de la función endotelial, que está asociada a la fuga de los vasos sanguíneos. Aunque los síntomas de pérdida de las funciones endoteliales son bien conocidos, actualmente no se han establecido métodos sencillos de detección en sangre para supervisar el empeoramiento o la mejora de la función endotelial. La bio-ADM® se ha identificado como una hormona de control de la barrera endotelial, la pared interior que protege los vasos sanguíneos¹. En determinadas afecciones como el choque séptico⁵⁻⁶, la insuficiencia cardíaca aguda⁷⁻⁹ o el choque cardiogénico¹⁰, la barrera endotelial se vuelve permeable y se produce bio-ADM® adicional para volver a sellar la barrera. No obstante, la bio-ADM® tiene una segunda función. También vasodilata los vasos sanguíneos, lo que provoca una peligrosa caída de la presión sanguínea, que conduce a un choque y puede finalmente desembocar en un fallo multiorgánico.

PRINCIPIO

El sistema de inmunoquímica de Nexus IB10 combina la química con la microfluídica y el flujo centrífugo para preparar rápidamente un plasma sin células a partir de sangre total, el cual se puede pasar a continuación a través de un canal para rehidratarlo, solubilizarlo y mezclarlo con inmuconjugados liofilizados. Utilizando una combinación de flujo activo y acción capilar, la muestra de la prueba se mide cuantitativamente en el plazo de 20 minutos con un nivel de señal óptica proporcional a la concentración de analitos.

Tras la adición de la muestra del paciente, toda la prueba se realiza en el analizador Nexus IB10, el cual controla la temperatura del disco, así como la secuencia de reacción, el flujo centrífugo, la mezcla, el tiempo de incubación, la medición de la señal final, la cuantificación y la presentación de resultados. El disco de prueba incluye un control interno positivo para garantizar el correcto funcionamiento de la prueba. Cada lote está calibrado para proporcionar la concentración de analitos exacta. Una etiqueta con código QR fijada en cada disco contiene información de calibración específica de cada lote junto con otra información, como la fecha de caducidad del lote.

REACTIVOS

El IB10 sphingotest® bio-ADM® contiene todos los reactivos necesarios para evaluar el nivel de adrenomedulina bioactiva, lo que incluye un anticuerpo anti-adrenomedulina bioactiva monoclonal conjugado con tinte, un anticuerpo anti-adrenomedulina bioactiva monoclonal conjugado con biotina y estreavidina inmovilizada en la zona de detección del disco.

MATERIALES INCLUIDOS

Cada caja contiene lo siguiente:

- 10 discos de IB10 sphingotest® bio-ADM®, cada uno de ellos sellado individualmente en una bolsa de aluminio con desecante.
- Instrucciones de uso (IDU).

MATERIALES Y EQUIPOS NECESARIOS PERO NO INCLUIDOS

1. Analizador Nexus IB10, modelo n.º BCA-IB10.
2. Pistola de pipeta calibrada reutilizable de volumen fijo o variable, de alta precisión y exactitud, capaz de suministrar 500 µl de sangre total o plasma.
3. Puntas de pipeta desechables capaces de admitir y suministrar 500 µl de sangre total o plasma.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

- Exclusivamente para uso diagnóstico *in vitro*.
- Siga atentamente las instrucciones de uso.
- Antes de analizar muestras de pacientes, asegúrese de que el software del analizador está actualizado con la última versión. (Consulte el manual del analizador Nexus IB10 para obtener instrucciones específicas).
- Lleve guantes desechables cuando manipule las muestras.
- Manipule las muestras con cuidado. Las muestras y los discos de prueba usados deben tratarse como potencialmente infecciosos y deben desecharse como material biológico peligroso siguiendo las normativas locales.
- Lávese bien las manos después de la manipulación.
- El resultado obtenido del IB10 sphingotest® bio-ADM® no proporciona un diagnóstico definitivo y debe ser interpretado por un médico junto con otros resultados de pruebas de laboratorio, de acuerdo con las recomendaciones médicas actuales y los datos clínicos del paciente.
- Conserve el disco de prueba en la bolsa sellada hasta que esté listo para usarlo.
- No utilice el disco de prueba si la bolsa está dañada o el sello está roto.
- No utilice el disco de prueba después de la fecha de caducidad impresa en la bolsa.
- Antes de usarlo, ponga la bolsa sin abrir a temperatura ambiente (19 a 25 °C/66 a 77 °F) durante al menos 15 minutos.
- Preste siempre atención a la limpieza cuando manipule el disco de prueba. Evite la contaminación de huellas digitales o sustancias extrañas. No contamine la entrada del canal para muestras.
- No deje caer ni dañe el disco de prueba.
- El disco de prueba debe introducirse con 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 ninguna interpretación visual de los resultados.

ALMACENAMIENTO Y ESTABILIDAD

- Conserve el disco de IB10 sphingotest® bio-ADM® a una temperatura entre 2 y 8 °C (35 y 46 °F) hasta la fecha de caducidad impresa en la bolsa.
- El IB10 sphingotest® bio-ADM® en su bolsa sellada es estable a una temperatura entre 18 y 30 °C (64 y 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

- El IB10 sphingotest® bio-ADM® debe realizarse utilizando muestras de sangre total o plasma con EDTA.
- Se recomienda analizar las muestras lo antes posible tras su recogida.
- Las muestras de plasma deben mantenerse congeladas a una temperatura de -20 °C (-4 °F) o inferior, si se requiere un almacenamiento más prolongado.
- Espere a que las muestras alcancen la temperatura ambiente (19 a 25 °C/66 a 77 °F) antes de realizar la prueba.

PROCEDIMIENTO

Analizador Nexus IB10

Consulte el Manual del usuario del analizador Nexus IB10

Para obtener instrucciones completas sobre la instalación, puesta en marcha y uso del analizador, consulte el **Manual del usuario de 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.

REALIZACIÓN DE 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 de cada disco de prueba contiene información para la calibración del disco que el analizador lee automáticamente cuando se ejecuta una prueba.

ANÁLISIS DE MUESTRAS DE PACIENTES EN EL ANALIZADOR NEXUS IB10

1. Saque una bolsa de prueba cerrada del refrigerador 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. Pulse **New Analysis** (Nuevo análisis) en el analizador Nexus IB10.
5. El analizador llevará a cabo una comprobación general del sistema.
6. Introduzca el ID del paciente de forma manual (se pueden utilizar hasta 20 caracteres para el ID) o mediante el escáner de códigos de barras.
7. Mezcle el tubo con la muestra de sangre total del paciente invirtiéndolo suavemente varias veces antes de realizar el análisis.
8. **Análisis de muestras de pacientes con el IB10 sphingotest® bio-ADM®**
 - Usando una pipeta de precisión (fija o ajustada en 500 µl) cargue lentamente una muestra bien mezclada del paciente en una punta de pipeta.
 - Colocando la punta cónica de la pipeta en un ángulo de 45°, perfore la X en el punto rojo para exponer la entrada del canal de muestras.
 - Exprima lentamente la muestra del paciente en la entrada aplicando una fuerza mínima, pero continua, en el émbolo de la pipeta.
 - Exprima la muestra hasta la primera parada de la pipeta, a una velocidad que permita que el fluido llene completamente el canal y elimine cualquier contrapresión que pueda producir salpicaduras de la muestra o introducir burbujas de aire.
 - En la pantalla del analizador Nexus IB10, pulse **OK** (Aceptar).
 - Cuando se abra la bandeja, inserte el disco de prueba cargado en la bandeja y pulse **Run** (Ejecutar).
 - En el plazo de 20 minutos, el analizador Nexus IB10 mostrará los resultados en la pantalla.
 - Los resultados se imprimirán automáticamente (si se ha seleccionado esta opción durante la configuración) o al pulsar **Print** (Imprimir).
 - Extraiga el disco de prueba y deséchelo en un recipiente adecuado.

Atención: Si la prueba se cancela antes de que aparezca un resultado, el disco de prueba no podrá reutilizarse y deberá desecharse de forma adecuada.

INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

El rango de concentraciones de adrenomedulina bioactiva notificado por Nexus IB10 es de 45 pg/ml a 500 pg/ml. Los resultados por debajo o por encima de este rango se mostrarán como "< 45 pg/ml" o "> 500 pg/ml" respectivamente.

Control de calidad

CONTROL INTERNO

Cada IB10 sphingotest® bio-ADM® cuenta con un control de procedimiento positivo integrado. El analizador Nexus IB10 determina automáticamente la presencia de este control, confirmando así que la prueba ha producido un resultado válido. Si el control no se forma o no es reconocido por el analizador, el resultado de la prueba se considera "no válido" y la prueba debe repetirse.

LIMITACIONES

El resultado de la prueba debe evaluarse e interpretarse junto con el historial médico del paciente, los síntomas y demás información clínica. Como ocurre en cualquier ensayo que emplee anticuerpos murinos, existe la posibilidad de interferencias causadas por anticuerpos heterófilos en la muestra.^{12,13} Las muestras de personas que han estado expuestas con regularidad a animales o que se han tratado con productos de origen animal pueden contener estos anticuerpos.

Otras sustancias o factores no indicados, como por ejemplo un error técnico o de procedimiento, pueden interferir en la prueba y generar resultados imprecisos.

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

Para recibir asistencia técnica, póngase en contacto con el distribuidor local.

Características de rendimiento

RANGO DE MEDICIÓN

Se ha demostrado que el IB10 sphingotest® bio-ADM® proporciona resultados medibles en los niveles de adrenomedulina bioactiva de 45 pg/ml a 500 pg/ml.

SENSIBILIDAD ANALÍTICA

El límite de detección (Limit of Detection, LoD) para el IB10 sphingotest® bio-ADM® es de 45 pg/ml, que se determinó de acuerdo con la directriz EP17-A2 aprobada por el Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio (Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI).¹⁴ El límite de cuantificación (Limit of Quantitation, LoQ) es la concentración de adrenomedulina bioactiva más baja que se puede medir de forma reproducible con un coeficiente de variación total de un máximo del 20 %. Se determinó que este límite es de 45 pg/ml.

REACTIVIDAD CRUZADA Y SUSTANCIAS INTERFERENTES

Se analizaron las siguientes sustancias para determinar su posible interferencia en la medición de adrenomedulina bioactiva en el IB10 sphingotest® bio-ADM® según las directrices EP7-A2 y EP37 aprobadas por el CLSI (Tabla 1).¹⁵⁻¹⁶ No se observó una interferencia significativa a la concentración máxima de las sustancias que se indican en la siguiente tabla.

Tabla 1.

Posibles sustancias interferentes	Concentración máxima
Bilirrubina (conjugada)	8 mg/dl
Bilirrubina (libre)	20 mg/dl
Biotina	1200 ng/ml
Colesterol	400 mg/dl
Citrato	109 mmol/l
Creatinina	15 mg/dl
Glucosa	1000 mg/dl
Hemoglobina	500 mg/dl
Heparina no fraccionada	330 u/dl
Heparina fraccionada	3000 u/l
Anticuerpo antimurino humano (Human anti-mouse antibody, HAMA)	711 ng/ml
Factor reumatoide (FR)	1500 IU/ml

Posibles sustancias interferentes	Concentración máxima
Triglicéridos	750 mg/dl
Urea	120 mg/dl

EFFECTO DE GANCHO

No se observó el efecto de gancho de dosis altas en concentraciones de adrenomedulina bioactiva de hasta 100 000 pg/ml.

PRECISIÓN

La precisión de la medición de adrenomedulina bioactiva con el IB10 sphingotest® bio-ADM® se determinó utilizando muestras en las que se añadió adrenomedulina bioactiva a plasma humano normal en dos concentraciones (Tabla 2). Las precisiones dentro del ensayo y total se analizaron dos veces al día, en 5 repeticiones por análisis con cada nivel de concentración durante un período de 10 días, para obtener un número total de 100 repeticiones con cada nivel de concentración. Las precisiones dentro del ensayo y total se calcularon según la directriz EP05-A3 aprobada por el CLSI.¹⁷

Tabla 2.

Muestra	Lote de la prueba	Media (pg/ml)	Precisión dentro del ensayo		Precisión total	
			Desv. est. (pg/ml)	CV (%)	Desv. est. (pg/ml)	CV (%)
1	A	58,5	8,6	14,7 %	8,8	15,0 %
	B	53,5	8,9	16,7 %	9,0	16,8 %
2	A	149,4	10,9	7,3 %	11,9	8,0 %
	B	150,6	15,7	10,4 %	16,1	10,7 %

CORRELACIÓN DE SANGRE TOTAL y PLASMA

Se realizó un estudio comparativo utilizando pares de muestras de sangre total con EDTA y plasma con EDTA. Al realizar un análisis de regresión de Passing-Bablok para comparar las concentraciones de sangre total frente a las concentraciones de plasma correspondientes de muestras del mismo sujeto (N = 43), se obtuvo una pendiente de 1,03 (I.C. 95 % = [0,96 - 1,10]), una intersección de -7,0 pg/ml y un coeficiente de correlación de $r = 0,99$.

COMPARACIÓN DE MÉTODOS

Se realizó un estudio de equivalencia entre el IB10 sphingotest® bio-ADM® utilizando el analizador Nexus IB10 y el ensayo inmunoluminométrico (ILMA) sphingotest® bio-ADM®. Se analizaron un total de 102 muestras dentro del rango de concentración de adrenomedulina bioactiva de 42,4 pg/ml a 553,6 pg/ml. La regresión de Passing-Bablok fue:

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

Coeficiente de correlación, rho = 0,90

REFERENCIAS

1. Geven C et al. Vascular effects of adrenomedullin and the anti-adrenomedullin antibody Adrecizumab in sepsis; Shock. 2018 Aug;50(2):132-140. doi: 10,1097
2. Mebazaa A et al. Circulating adrenomedullin estimates survival and reversibility of organ failure in sepsis: the prospective observational multinational Adrenomedullin and Outcome in Sepsis and Septic Shock-1 (AdrenOSS-1) study; Crit Care. 2018 Dec 21;22(1):354. doi: 10.1186/s13054-018-2243-2
3. Caironi P et al. Circulating biologically active adrenomedullin (bio-ADM) predicts hemodynamic support requirement and mortality during sepsis; Chest. 2017 Aug;152(2):312-320. doi: 10.1016/j.chest.2017.03.035
4. Marino R et al. Plasma adrenomedullin is associated with short-term mortality and vasopressor requirement in patients admitted with sepsis; Crit Care. 2014 Feb 17;18(1):R34. doi: 10.1186/cc13731

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

Ελληνικά

IB10 sphingotest® bio-ADM®

Για τον ποσοτικό προσδιορισμό της
βιοδραστικής αδρενομεδουλίνης σε ολικό αίμα και πλάσμα με EDTA

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 <ν> δοκιμασίες
	Να μην επαναχρησιμοποιείται
	Αριθμός σειράς
	Τοποθέτηση με την ετικέτα του δίσκου προς τα επάνω

IB10 sphingotest® bio-ADM®

Για διαγνωστική χρήση *in vitro*

ΠΡΟΒΛΕΠΟΜΕΝΗ ΧΡΗΣΗ

Η δοκιμασία IB10 sphingotest® bio-ADM® είναι μια ταχεία ανοσολογική δοκιμασία σημείου φροντίδας (POC) για τον *in vitro* ποσοτικό προσδιορισμό του πεπτιδίου ανθρώπινης αμιδιωμένης αδρενομεδουλίνης (1-52), το οποίο αναφέρεται στη συνέχεια ως βιοδραστική αδρενομεδουλίνη (bio-ADM®), σε ανθρώπινο ολικό αίμα και πλάσμα με EDTA. Η παρούσα δοκιμασία προορίζεται για χρήση σε συνδυασμό με τον αναλυτή Nexus IB10 και παρέχει ποσοτικά αποτελέσματα εντός 20 λεπτών.

Η δοκιμασία IB10 sphingotest® bio-ADM® προορίζεται αποκλειστικά για επαγγελματική χρήση και μπορεί να χρησιμοποιείται στα κεντρικά εργαστήρια των νοσοκομείων, καθώς επίσης και σε μονάδες εναλλακτικής φροντίδας, όπως είναι τα τμήματα επειγόντων περιστατικών, οι μονάδες εντατικής θεραπείας και άλλοι χώροι στους οποίους διενεργούνται δοκιμασίες πλησίον του ασθενούς.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΚΑΙ ΕΠΕΞΗΓΗΣΗ ΤΗΣ ΔΟΚΙΜΑΣΙΑΣ

Η δοκιμασία IB10 sphingotest® bio-ADM® μετρά ποσοτικά το επίπεδο της βιοδραστικής αδρενομεδουλίνης (bio-ADM®) που κυκλοφορεί στο αίμα. Η μέτρηση bio-ADM® χρησιμοποιώντας το Nexus IB10 καθιστά δυνατή την αξιολόγηση του ενδοθηλιακού φραγμού έως και 48 ώρες πριν τα συμπτώματα γίνουν ορατά. Η τακτική αξιολόγηση των επιπέδων bio-ADM® καθιστά δυνατή την παρακολούθηση των ασθενών που είναι σε κρίσιμη κατάσταση². Τα αυξημένα επίπεδα bio-ADM® στο αίμα προβλέπουν τόσο την πτώση της πίεσης του αίματος που οδηγεί σε καταπληξία όσο και τις διαρροές στα αγγεία που οδηγούν στο σχηματισμό οιδήματος³. Η μείωση των επιπέδων του bio-ADM® αντιπροσωπεύει μια βελτίωση της ενδοθηλιακής λειτουργίας, η οποία έχει στενή σχέση με την κλινική κατάσταση του ασθενούς. Χρησιμοποιώντας τη δοκιμασία IB10 sphingotest® bio-ADM®, οι κλινικοί ιατροί μπορούν να παρακολουθούν τα επίπεδα bio-ADM® για να προσδιορίζουν τους ασθενείς που είτε ανταποκρίνονται είτε δεν ανταποκρίνονται στην αγωγή με σκοπό τη βελτίωση της διαχείρισης των ασθενών, συμπεριλαμβανομένων των αποφάσεων εξιτηρίου. Οι κλινικοί ιατροί θα πρέπει να χρησιμοποιούν τα αποτελέσματα του IB10 sphingotest® bio-ADM® σε συνδυασμό με άλλα εργαστηριακά ευρήματα του ασθενούς και κλινικά συμπτώματα, και να ερμηνεύουν τις συγκεκριμένες τιμές των ασθενών στο πλαίσιο της κλινικής εικόνας του ασθενούς.

ΒΙΟΔΡΑΣΤΙΚΗ ΑΔΡΕΝΟΜΕΔΟΥΛΙΝΗ

Σε περιβάλλοντα εντατικής θεραπείας, μία από τις κύριες αιτίες οργανικής ανεπάρκειας και τελικά θνησιμότητας είναι η απώλεια της ενδοθηλιακής λειτουργίας, η οποία συνδέεται με τη διαρροή των αιμοφόρων αγγείων. Αν και τα συμπτώματα της απώλειας των ενδοθηλιακών λειτουργιών είναι πολύ γνωστά, δεν υπάρχουν σήμερα απλές μέθοδοι ανίχνευσης με βάση το αίμα για την παρακολούθηση της επιδείνωσης και της βελτίωσης της ενδοθηλιακής λειτουργίας. Το bio-ADM® έχει ταυτοποιηθεί ως ελέγχουσα ορμόνη του ενδοθηλιακού φραγμού, του εσωτερικού τοιχώματος που προστατεύει τα αιμοφόρα αγγεία¹. Σε ορισμένες καταστάσεις όπως σηπτικό σοκ⁵⁻⁶, οξεία καρδιακή ανεπάρκεια⁷⁻⁹ ή καρδιογενή καταπληξία¹⁰, ο ενδοθηλιακός φραγμός παρουσιάζει διαρροές και παράγεται πρόσθετο bio-ADM® για την επανασφράγιση του φραγμού. Ωστόσο, το bio-ADM® έχει και μια δεύτερη λειτουργία. Προκαλεί επίσης αγγειοδιαστολή των αιμοφόρων αγγείων, με αποτέλεσμα μια επικίνδυνη πτώση της πίεσης του αίματος, η οποία οδηγεί σε καταπληξία και μπορεί τελικά να κλιμακωθεί σε πολυοργανική ανεπάρκεια.

ΑΡΧΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ

Το σύστημα ανοσοχημείας Nexus IB10 συνδύαζε τη χρημεία 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 καναλιού για να επανυδατωθεί, διαλυτοποιηθεί και αναμειχθεί με λυοφιλιωμένα ανοσοσυμπλέγματα. Χρησιμοποιώντας συνδυασμό ενεργού ροής και τριχοειδούς δράσης, το δείγμα δοκιμής μετριέται ποσοτικά εντός 20 λεπτών με στάθμη οπτικού σήματος ανάλογη προς τη συγκέντρωση του αναλυτή/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 των αντιδράσεων, 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 είναι βαθμονομημένη για να παρέχει ακριβή συγκέντρωση του αναλύτη. 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.

ΑΝΤΙΔΡΑΣΤΗΡΙΑ

Η δοκιμασία IB10 sphingotest® bio-ADM® περιέχει όλα τα απαιτούμενα αντιδραστήρια για την αξιολόγηση του επιπέδου βιοδραστικής αδρενομεδουλίνης συμπεριλαμβανομένου του συζευγμένου με χρωστικές ουσίες μονοκλωνικού αντισώματος αντι-βιοδραστικής αδρενομεδουλίνης, του συζευγμένου με βιοτίνη μονοκλωνικού αντισώματος αντι-βιοδραστικής αδρενομεδουλίνης και της ακινητοποιημένης στρεπταβιδίνης στην περιοχή ανίχνευσης επί του δίσκου.

ΠΑΡΕΧΟΜΕΝΑ ΥΛΙΚΑ

Κάθε κουτί περιέχει τα ακόλουθα:

- 10 δίσκους IB10 sphingotest® bio-ADM®, 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. Πιστόλι πιπέτας βαθμονομημένο, επαναχρησιμοποιήσιμο, σταθερού ή μεταβλητού όγκου με υψηλή ακρίβεια και ορθότητα, ικανό να παρέχει 500 μL ολικού αίματος ή πλάσματος.
3. 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 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 επικίνδυνο υλικό σύμφωνα με τους τοπικούς κανονισμούς.
- Πλύνετε σχολαστικά τα χέρια μετά τον χειρισμό
- Το αποτέλεσμα που προκύπτει από τη δοκιμασία IB10 sphingotest® bio-ADM® δεν παρέχει οριστική διάγνωση και πρέπει να ερμηνεύεται από ιατρό σε συνδυασμό με τα αποτελέσματα άλλων εργαστηριακών εξετάσεων και σύμφωνα με τις τρέχουσες ιατρικές κατευθυντήριες γραμμές και τα κλινικά ευρήματα του ασθενούς.
- Φυλάξτε τον δίσκο δοκιμασίας στη σφραγισμένη θήκη μέχρι να είστε έτοιμοι να τον χρησιμοποιήσετε.
- Μη χρησιμοποιείτε τον δίσκο δοκιμασίας εάν η θήκη έχει ζημιά ή η σφράγισή της έχει σπάσει.
- Μη χρησιμοποιείτε τον δίσκο δοκιμασίας 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 του δίσκου 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 των αποτελεσμάτων.

ΑΠΟΘΗΚΕΥΣΗ ΚΑΙ ΣΤΑΘΕΡΟΤΗΤΑ

- Αποθηκεύστε τον δίσκο IB10 sphingotest® bio-ADM® μεταξύ 2 και 8 °C (35 έως 46 °F) μέχρι την ημερομηνία λήξης που αναγράφεται πάνω στη θήκη.
- Η δοκιμασία IB10 sphingotest® bio-ADM® στη σφραγισμένη θήκη της είναι σταθερή στους 18 έως 30 °C (64 έως 86 °F) για 14 ημέρες, αρκεί να μην έχει παρέλθει η ημερομηνία λήξης που αναγράφεται στη θήκη.

ΣΥΛΛΟΓΗ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΕΤΟΙΜΑΣΙΑ

- Η δοκιμασία IB10 sphingotest® bio-ADM® προορίζεται για χρήση με δείγματα ολικού αίματος ή πλάσματος με EDTA.
- Συνιστάται τα δείγματα να υποβληθούν σε δοκιμασία το συντομότερο δυνατόν μετά τη συλλογή.
- 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.

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 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.

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 δειγμάτων ασθενών στην IB10 sphingotest® bio-ADM®**
 - Χρησιμοποιώντας μια πιπέτα ακριβείας (σταθερή ή ρυθμισμένη στα 500 μL) ανασύρατε αργά το καλά αναμεμεγένο δείγμα ασθενούς 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 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).
 - Εντός 20 λεπτών, 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).
 - 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 των συγκεντρώσεων βιοδραστικής αδρενομεδουλίνης που αναφέρθηκε από τον Nexus IB10 είναι 45 pg/mL έως 500 pg/mL. Αποτελέσματα κάτω ή πάνω από αυτό το εύρος θα εμφανίζονται ως «<45 pg/mL» ή «> 500 pg/mL», αντίστοιχα.

Έλεγχος ποιότητας

ΕΣΩΤΕΡΙΚΟΣ ΜΑΡΤΥΡΑΣ

Η IB10 sphingotest® bio-ADM® έχει κατασκευαστεί με 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 σχηματίστεί ή αν δεν αναγνωρίζεται από τον αναλυτή, το αποτέλεσμα της δοκιμασίας θεωρείται «άκυρο» και η δοκιμασία πρέπει να επαναλαμβάνεται.

ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ

Το αποτέλεσμα της δοκιμασίας θα πρέπει να αξιολογείται και να ερμηνεύεται σε συνδυασμό με το ιατρικό ιστορικό του ασθενούς, τα συμπτώματα και άλλα κλινικά δεδομένα.

Όπως και με οποιαδήποτε δοκιμασία όπου χρησιμοποιούνται αντισώματα ποντικού, υπάρχει η πιθανότητα παρεμβολής στο δείγμα από ετερόφιλα αντισώματα.^{12,13} Δείγματα από άτομα που έχουν εκτεθεί τακτικά σε ζώα ή που έχουν υποστεί επεξεργασία με ζωικά προϊόντα μπορεί να περιέχουν αυτά τα αντισώματα.

Άλλες ουσίες ή/και παράγοντες που δεν αναφέρονται, π.χ. διαδικαστικό ή τεχνικό σφάλμα, ενδέχεται να παρεμποδίσουν τη δοκιμασία και να οδηγήσουν σε ανακριβή αποτελέσματα.

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 εμπορευσμότητας και καταλληλότητας) εξαρτώνται από την πιστή τήρηση των δημοσιευμένων οδηγιών της Nexus Dx, Inc. σχετικά με τη χρήση των προϊόντων της Nexus Dx Inc. Η Nexus Dx, Inc. δεν φέρει ευθύνη σε καμία περίπτωση για οποιαδήποτε έμμεση ή αποθετική ζημία.

Για τεχνική βοήθεια, παρακαλούμε επικοινωνήστε με τον τοπικό εμπορικό αντιπρόσωπο.

Χαρακτηριστικά απόδοσης

ΕΥΡΟΣ ΜΕΤΡΗΣΕΩΝ

Η IB10 sphingotest® bio-ADM® έχει αποδειχθεί ότι παρέχει μετρήσιμα αποτελέσματα σε επίπεδα βιοδραστικής αδρενομεδουλίνης από 45 pg/mL έως 500 pg/mL.

ΑΝΑΛΥΤΙΚΗ ΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑ

Το όριο ανίχνευσης (LoD) της IB10 sphingotest® bio-ADM® είναι 45 pg/mL, το οποίο προσδιορίζεται σύμφωνα με την εγκεκριμένη κατευθυντήρια γραμμή EP17-A2 του Ινστιτούτου Κλινικών και Εργαστηριακών Προτύπων (CLSI).¹⁴ Το όριο ποσοτικού ίσης (LoQ) είναι η χαμηλότερη συγκέντρωση βιοδραστικής αδρενομεδουλίνης που μπορεί να μετρηθεί αναπαραγώγιμα με συνολικό συντελεστή διακύμανσης το πολύ 20%. Προσδιορίστηκε ότι είναι 45 pg/mL.

ΟΥΣΙΕΣ ΠΑΡΕΜΒΟΛΗΣ ΚΑΙ ΔΙΑΣΤΑΥΡΟΥΜΕΝΗ ΑΝΤΙΔΡΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑ

Οι ακόλουθες ουσίες δοκιμάστηκαν για πιθανή παρεμβολή στη μέτρηση της βιοδραστικής αδρενομεδουλίνης στην IB10 sphingotest® bio-ADM® με βάση τις εγκεκριμένες κατευθυντήριες γραμμές EP7-A2 και EP37 του CLSI (Πίνακας 1).¹⁵⁻¹⁶ Καμία σημαντική παρεμβολή δεν παρατηρήθηκε στη μέγιστη συγκέντρωση για τις ουσίες που παρατίθενται στον παρακάτω πίνακα.

Πίνακας 1.

Πιθανές παρεμβαλλόμενες ουσίες	Μέγιστη συγκέντρωση
Χολερυθρίνη (συζευγμένη)	8 mg/dL
Χολερυθρίνη (ελεύθερη)	20 mg/dL

Πιθανές παρεμβαλλόμενες ουσίες	Μέγιστη συγκέντρωση
Βιοτίνη	1200 ng/mL
Χοληστερίνη	400 mg/dL
Κιτρικό άλας	109 mmol/L
Κρεατινίνη	15 mg/dL
Γλυκόζη	1000 mg/dL
Αιμοσφαιρίνη	500 mg/dL
Μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη	330 U/dL
Κλασματοποιημένη ηπαρίνη	3000 U/L
Ανθρώπινο αντίσωμα αντι-ποντικού (HAMA)	711 ng/mL
Ρευματοειδής παράγοντας (ΡΠ)	1500 IU/mL
Τριγλυκερίδια	750 mg/dL
Ουρία	120 mg/dL

ΦΑΙΝΟΜΕΝΟ ΑΓΚΙΣΤΡΟΥ

Δεν παρατηρήθηκε φαινόμενο αγκίστρου υψηλής δόσης για τις συγκεντρώσεις βιοδραστικής αδρενομεδουλίνης έως 100.000 pg/mL.

ΑΚΡΙΒΕΙΑ

Η ακρίβεια μέτρησης της βιοδραστικής αδρενομεδουλίνης της δοκιμασίας IB10 sphingotest® bio-ADM® προσδιορίστηκε χρησιμοποιώντας δείγματα όπου σε φυσιολογικό ανθρώπινο πλάσμα προστέθηκε βιοδραστική αδρενομεδουλίνη σε 2 συγκεντρώσεις (Πίνακας 2). 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 10 ημερών για έναν συνολικό αριθμό 100 επαναλήψεων για κάθε επίπεδο συγκέντρωσης. Οι μετρήσεις ακρίβειας εντός ενός κύκλου και ολικής ακρίβειας υπολογίστηκαν σύμφωνα με την εγκεκριμένη κατευθυντήρια γραμμή EP05-A3 του CLSI.¹⁷

Πίνακας 2.

Δείγμα	Παρτίδα δοκιμασίας	Μέσος όρος (pg/mL)	Ακρίβεια στο πλαίσιο ενός κύκλου		Ολική ακρίβεια	
			Τυπική απόκλιση (pg/mL)	Συντελεστής διακύμανσης (%)	Τυπική απόκλιση (pg/mL)	Συντελεστής διακύμανσης (%)
1	A	58,5	8,6	14,7%	8,8	15,0%
	B	53,5	8,9	16,7%	9,0	16,8%
2	A	149,4	10,9	7,3%	11,9	8,0%
	B	150,6	15,7	10,4%	16,1	10,7%

ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΜΕΤΑΞΥ ΟΛΟΚΛΗΡΟΥ ΑΙΜΑΤΟΣ εναντί ΆΣΤΟ ΠΛΑΣΜΑ

Διεξήχθη συγκριτική μελέτη χρησιμοποιώντας δείγματα ολικού αίματος με EDTA και πλάσματος με EDTA. Κατά την ανάλυση παλινδρόμησης Passing-Bablok για τη σύγκριση των συγκεντρώσεων στο ολικό αίμα έναντι των αντίστοιχων συγκεντρώσεων στο πλάσμα από δείγματα ιδίου υποκειμένου (N=43), προέκυψε κλίση 1,03 (95% C.I. = [0,96-1,10]), τομή των -7,0 pg/mL και συντελεστής συσχέτισης $r = 0,99$.

ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΜΕΘΟΔΩΝ

Διενεργήθηκε μελέτη ισοδυναμίας μεταξύ της δοκιμασίας IB10 sphingotest® bio-ADM®, χρησιμοποιώντας τον αναλυτή Nexus IB10, και της δοκιμασίας sphingotest® bio-ADM® immunooluminometric (ILMA). Ελέγχθηκε ένα σύνολο 102 δειγμάτων εντός εύρους συγκέντρωσης βιοδραστικής αδρενομεδουλίνης από 42,4 pg/mL έως 553,6 pg/mL. Η παλινδρόμηση Passing-Bablok ήταν:

IB10 sphingotest® bio-ADM® = 0,96 x (sphingotest® bio-ADM® ILMA) + 3,6 pg/mL

Συντελεστής συσχέτισης, rho = 0,90

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

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