



NEPHROCHECK[®] Testkit Packungsbeilage

Nur für den Export. Nicht zum Verkauf in den USA.



Hergestellt für
Astute Medical, Inc.
3550 General Atomics Ct.
Building 2
San Diego, CA 92121
USA



MDSS GmbH
Schiffgraben 41
30175 Hannover
Deutschland

Verwendungszweck

Der NEPHROCHECK[®] Test ist ein In-vitro-Diagnoseinstrument zur quantitativen Messung von TIMP-2 (Gewebeinhibitoren der Metalloproteinase 2)- und IGFBP-7 (insulinartiges Wachstumsfaktorbindendes Protein 7)-Proteinen, die mit der Nierenfunktion zusammenhängen, in menschlichem Urin durch Fluoreszenz-Immunoassay am ASTUTE140[®] Messgerät. Das Testergebnis ist für die Verwendung im Zusammenhang mit der klinischen Evaluation als Hilfe bei der Risikobewertung bei akutem Nierenversagen bei schwer kranken Patienten konzipiert. Der NEPHROCHECK[®] Test kann entsprechend angefordert werden.

Zusammenfassung und Erklärung

Akutes Nierenversagen ist eine der häufigsten Komorbiditäten bei schwer kranken Patienten und hängt mit zahlreichen akuten und chronischen Erkrankungen zusammen.¹⁻⁶ Die finanziellen Folgen und die Belastung des öffentlichen Gesundheitswesens durch akutes Nierenversagen gehen mit einer deutlich erhöhten Mortalität, Morbidität, Dauer der Intensivpflege und Krankenhauskosten sowie mit langfristigen Gesundheitseinschränkungen einher.⁷⁻¹³ Tests zur Bewertung von Nierenversagen liefern Ärzten wichtige Informationen, die ihnen zusammen mit anderen verfügbaren klinischen Informationen beim Patientenmanagement helfen können.^{4,13-14}

Prinzipien des NEPHROCHECK[®] Testverfahrens

Der NEPHROCHECK[®] Test ist eine Einwegkassette, die aus Assays für zwei Proteinbiomarker, TIMP-2 (Tissue Inhibitor der Metalloproteinase 2) und IGFBP-7 (Insulin-like Growth Factor-binding Protein) auf einem Membranstreifen in einem Kunststoffgehäuse besteht und die eine Immunoassay-Sandwichtechnik verwendet. Das Testverfahren beinhaltet die Verwendung von frischen oder aufgetauten (d. h. zuvor gefrorenen) klinischen Urinproben (vermischt mit einem markierten fluoreszierenden Konjugat) in der NEPHROCHECK[®] Testkassette durch den Bediener. Anschließend wird die Testkassette zur Inkubation, Auslesung, Ergebnisberechnung und -anzeige in das ASTUTE140[®] Messgerät eingelegt. Das ASTUTE140[®] Messgerät ist ein Bank- bzw. Tischanalysegerät, mit dessen Hilfe das fluoreszierende Signal der beiden in der NEPHROCHECK[®] Testkassette enthaltenen Immunoassay-Konzentrationen von TIMP-2 und IGFBP-7 in ein einziges numerisches Ergebnis umgewandelt wird.

Mitgeliefertes Material

Die NEPHROCHECK[®] Test-Kassette und das NEPHROCHECK[®] Testkit enthalten alle Reagenzien, die für die Erzeugung von NEPHROCHECK[®] Testergebnissen in menschlichen Urinproben Erwachsener nötig sind.

Die NEPHROCHECK[®] Test-Kassette und das NEPHROCHECK[®] Testkonjugatfläschchen enthalten:

- Monoklonale Maus- und polyklonale Ziegen-Antikörper gegen TIMP-2

- Monoklonale Maus- und polyklonale Ziegen-Antikörper gegen IGFBP-7
- Fluoreszenzfarbstoff
- Stabilisatoren
- Trägermaterial

Das NEPHROCHECK® Testkit (Teilenummer 500003) enthält:

- NEPHROCHECK® Test 25
- NEPHROCHECK® Testkonjugatfläschchen  25
- NEPHROCHECK® Test RFID-Karte  1
- NEPHROCHECK® Testpuffer (2 x 5 ml)  1
- NEPHROCHECK® Testkit Packungsbeilage 1

Notwendiges, nicht mitgeliefertes Material

- ASTUTE140® Messgerät (Teilenummer 500000)
- NEPHROCHECK® Kontrollkit (Teilenummer 500005)
- NEPHROCHECK® Elektronische Qualitätskontrolle (EQC) (Teilenummer 400013)
- Geeichte Präzisionspipette, die 100 µl ausgeben kann

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

- Für *In-vitro*-Diagnosen.
- Der NEPHROCHECK® Test darf nur von ausgebildetem medizinischem Fachpersonal verwendet werden.
- Das NEPHROCHECK® Testkit darf nicht nach Ablauf des auf der Verpackung aufgedruckten Verfallsdatums verwendet werden.
- Befolgen Sie genau die in dieser Beilage beschriebenen Anweisungen und Verfahren.
- Lassen Sie die NEPHROCHECK® Test-Kassette und das NEPHROCHECK® Konjugatfläschchen so lange in dem versiegelten Beutel, bis sie gebrauchsfertig zur sofortigen Verwendung sind.
- Patientenproben, verbrauchte NEPHROCHECK® Test-Kassetten und verbrauchte Pipettenspitzen können infektiös sein. Es sind angemessene Verfahrens- und Entsorgungsmethoden im Sinne der staatlichen und regionalen Vorschriften sicherzustellen.
- Der NEPHROCHECK® Test sollte nur mit dem ASTUTE140® Messgerät und dem NEPHROCHECK® Kontrollkit verwendet werden.
- Die NEPHROCHECK® Testkonjugatfläschchen, die in dem NEPHROCHECK® Testkit enthalten sind, dürfen nur zusammen mit den in der gleichen Packung enthaltenen NEPHROCHECK® Test-Kassetten verwendet werden. Die NEPHROCHECK® Testkonjugatfläschchen dürfen nicht zusammen mit Kassetten verwendet werden, die in anderen Packungen enthalten sind oder zusammen mit anderen Produkten geliefert werden.
- Das NEPHROCHECK® Kontrollkit erfordert den Einsatz von geeichten Präzisionspipetten. Die Benutzer sollten sich mit den entsprechenden Verfahren zum Umgang mit diesen Geräten vertraut machen, um die richtigen Mengen auszugeben.
- Um Verschmutzungen zu vermeiden, müssen die Pipettenspitzen nach dem Gebrauch verworfen und für jede neue Probe eine neue Spitze benutzt werden.
- Patientenidentifikationsschemata (d. h. IDs), die die Sonderzeichen „+“, „&“ oder „@“ enthalten, sollten nur mithilfe eines Strichcodescanners in das ASTUTE140® Messgerät eingelesen werden. Diese Zeichen sollten nicht über eine externe Tastatur in das ASTUTE140® Messgerät eingegeben werden.

Aufbewahrung und Handhabung

- Untersuchen Sie die Komponenten des Kits vor der Verwendung des NEPHROCHECK® Testkits auf Beschädigungen. Verwenden Sie das NEPHROCHECK® Testkit nicht, wenn Sie Beschädigungen feststellen.
- Das NEPHROCHECK® Testkonjugatfläschchen ist lyophilisiert.
- Ungeöffnet sind die NEPHROCHECK® Testkitkomponenten bei 4–25 °C (39,2–77 °F) bis zu dem auf der Verpackung aufgedruckten Verfallsdatum haltbar.
- Ungeöffnet ist der NEPHROCHECK® Testpuffer bis zu dem auf dem Flaschenetikett aufgedruckten Verfallsdatum oder bis 28 Tage nach dem ersten Öffnen der Flasche (je nachdem, was zuerst eintritt) haltbar, wenn der unbenutzte Teil korrekt bei 4–25 °C (39,2–77 °F) gelagert wird.

- Jeder NEPHROCHECK® Test und jedes NEPHROCHECK® Testkonjugatfläschchen ist zur einmaligen Verwendung gedacht.
- Nach Verfall aller in der Packung enthaltenen Tests entsorgen Sie eventuell verbleibende NEPHROCHECK® Test Pufferlösung nach Vorgabe der örtlichen Vorschriften.
- Wenn Teile des Kits gekühlt gelagert werden, lassen Sie diese auf eine Raumtemperatur von 18–25 °C (64–77 °F) und eine Luftfeuchtigkeit von 30–50 % RH kommen, bevor Sie den Beutel öffnen.

Erste Schritte

Jedes NEPHROCHECK® Testlot sollte vor der ersten Verwendung mithilfe der im Lieferumfang enthaltenen RFID-Karte im ASTUTE140® Messgerät registriert werden.

Konfigurieren Sie das ASTUTE140® Messgerät und führen Sie die Verfahren für die ASTUTE140® Elektronische Qualitätskontrolle (Electronic Quality Control, EQC) und die NEPHROCHECK® Flüssigkeitsqualitätskontrolle (Liquid Quality Control, LQC) durch. (Weitere Informationen finden Sie unter „Installation“ und „ASTUTE140® Messgerätbedienung“ im Benutzerhandbuch für das ASTUTE140® Messgerät).

RFID-Karten und Lotregistrierung

Jedes neue ASTUTE140® Elektronische Qualitätskontrolle-Gerät, NEPHROCHECK® Flüssigkeitskontrollkit und NEPHROCHECK® Testkit wird zusammen mit einer oder mehreren RFID-Karten geliefert. Diese RFID-Karten enthalten lotspezifische Produktinformationen, wie Lotnummern von Produkten, Verfallsdaten und Kalibrierungsinformationen. RFID-Karten dienen der Übertragung (oder Registrierung) lotspezifischer Informationen für jedes neue ASTUTE140® Messgerätekit vor der ersten Verwendung. Verwenden Sie die mit dem Kit oder Gerät gelieferte(n) RFID-Karte(n), um ein Kit oder ein Gerätekit zu registrieren. Befolgen Sie dazu die unten aufgeführten Schritte (weitere Informationen finden Sie unter „ASTUTE140® Messgerätbedienung“ im Benutzerhandbuch für das ASTUTE140® Messgerät).

Hinweis: Das NEPHROCHECK® Flüssigkeitskontrollkit wird zusammen mit zwei RFID-Karten geliefert, d. h. einer Karte für jede Kontrollstufe. Der Registrierungsprozess für die Flüssigkeitskontrolle muss für jede Kontrollstufe ausgeführt werden.

So registrieren Sie RFID-Karten mit dem ASTUTE140® Messgerät (Übertragung lotspezifischer Informationen)

1. Verwenden Sie im **Main Menu (Hauptmenü)** die Navigationstasten (Pfeile), um das Bedienermenüsymbol zu markieren und auszuwählen.
2. Drücken Sie den rechten Softkey, um den Bildschirm **Manage Lots (Lote verwalten)** anzuzeigen.
3. Verwenden Sie den Softkey, um **Manage Test Lots (Testlote verwalten)** auszuwählen oder verwenden Sie die Pfeiltasten, um **Manage LQC Lots (LQC-Lot verwalten)** oder **Manage EQC Devices (EQC-Geräte verwalten)** zu markieren und auszuwählen.
4. Ein Registrierungsbildschirm (**Registered**) erscheint, in dem alle zuvor registrierten Lote angezeigt werden (**Test Lots (Testlote)**, **LQC**, oder **EQC Devices (EQC-Geräte)**). Wählen Sie mit dem rechten Softkey **Options (Optionen)** aus.
5. Wenn das Popup-Fenster **Options (Optionen)** angezeigt wird, können Sie mit den Pfeiltasten **Register Lot (Lot registrieren)** (oder **Device (Gerät)** für EQC) markieren und mit dem rechten Softkey **Select (Auswählen)** auswählen.
6. Halten Sie, wenn Sie dazu aufgefordert werden, die RFID-Karte an das Nummernfeld der Tastatur, um die Informationen zu registrieren und drücken Sie den rechten Softkey, um **OK** auszuwählen.
7. Bei ordnungsgemäßer Registrierung erscheint ein Bildschirm mit der Angabe, dass die Lotnummer (oder das Gerät) erfolgreich von der RFID-Karte ausgelesen wurde. Drücken Sie den rechten Softkey, um **Accepted (Akzeptiert)** auszuwählen. Das soeben registrierte Lot oder Gerät wird nun in der Liste der registrierten Lote oder Geräte angezeigt.
8. Bei fehlerhafter Registrierung erscheint eine Fehlermeldung. Drücken Sie den rechten Softkey und wählen Sie **OK**, um die Fehlermeldung zu schließen. Wiederholen Sie die zuvor aufgeführten Schritte. Falls erneut ein Fehler bei der Registrierung auftritt, wenden Sie sich an den technischen Kundendienst von Astute.
9. Geben Sie die RFID-Karte nach der Verwendung zurück in die Aufbewahrungshülle und bewahren Sie sie zusammen mit der mitgelieferten Lotnummer auf.
10. Verwenden Sie den Pfeil, um eine zweite Flüssigkeitskontrolle in einem Set oder ein weiteres Lot oder Gerät zu registrieren.

Probenentnahme und Vorbereitung

Der NEPHROCHECK® Test ist nur für die Verwendung mit frischen oder gefrorenen humanen Urinproben gedacht. Andere Probenarten wurden nicht evaluiert.

Nicht gefrorene/nicht gekühlte Proben

1. Nehmen Sie eine frische Urinprobe (ca. 10 ml) aus einem sauberen Urinbecher ohne weitere Zusätze. Für Patienten mit Dauer-Blasenkatheter sollte zuerst der Sammelbeutel gellert werden und dann eine frische Urinprobe entnommen

werden. Alternativ kann eine Probe aus einem vorhandenen Urometer entnommen werden. Transportieren Sie die Probe in das Labor, das den NEPHROCHECK® Test durchführt.

Hinweis: Proben sollten innerhalb einer Stunde nach Probenentnahme zentrifugiert werden.

2. Vermischen Sie das Urin im Probenentnahmebehälter gründlich, indem Sie den Behälter 8–10 mal drehen. Transportieren und zentrifugieren Sie Proben innerhalb einer Stunde nach der Probennahme. Geben Sie die Urinprobe aus dem Urinsammelbecher in ein sauberes Zentrifugierröhrchen. Zentrifugieren Sie die Urinprobe 10 Minuten lang bei 1000 x g und 4 °C (39,2 °F). Geben Sie den Überstand nach dem Zentrifugieren in einen sauberen Behälter. Lassen Sie den Überstand Raumtemperatur erreichen und analysieren Sie den Überstand innerhalb von fünf Stunden nach der Probennahme. Wenn innerhalb von fünf Stunden nach der Probennahme keine Tests durchgeführt werden können, können die Überstände sofort nach der Zentrifugation eingefroren und innerhalb von 20 Stunden nach der Probennahme getestet werden.

Hinweis: Proben, die nicht innerhalb von zwanzig Stunden getestet werden, sollten zentrifugiert werden, und die Überstände sollten innerhalb von 2 Stunden nach der Probennahme schockgefroren werden. Überstände sollten für künftige Tests bei ≤ -70 °C (-94 °F) gelagert werden. Vermeiden Sie wiederholtes Einfrieren und Auftauen von Proben.

Gefrorene/gekühlte Proben

1. Zum Testen gefrorener oder gekühlter Proben lassen Sie die Urinproben 15 Minuten im Wasserbad auf Zimmertemperatur (18–25 °C; 64,4–73,4 °F) auftauen bzw. erwärmen Sie sie auf Zimmertemperatur, bis sie aufgetaut oder erwärmt sind, höchstens jedoch 20 Minuten lang.
2. Drehen Sie das Probenröhrchen nach dem Auftauen bzw. Erwärmen der Probe auf Raumtemperatur 1–2-mal vorsichtig um, um die Probe zu mischen. Bitte die Probe vor der Ausführung des Tests gut vermischen. Testen Sie die Probe nach dem Mischen unverzüglich.
ANMERKUNG: Es kann zu Ablagerungen im Probenröhrchen kommen. Drehen Sie die Probe stets 1–2-mal vor dem Test, um sicherzustellen, dass sie gut vermischt ist.
3. Überstände müssen innerhalb von einer Stunde nach Entfernen der Probe aus dem Wasserbad in eine NEPHROCHECK® Test-Kassette pipettiert werden.

NEPHROCHECK® Testverfahren

ANMERKUNG:

- Für Testverfahren ist eine kalibrierte Präzisionspipette für folgende Schritte notwendig:
 - Zugabe der NEPHROCHECK® Testpufferlösung und Urinprobe in das NEPHROCHECK® Testkonjugatfläschchen
 - Einfügen der Probe in die NEPHROCHECK® Test-Kassette
- Vor dem Ausführen des Tests müssen alle NEPHROCHECK® Testkitkomponenten eine Betriebstemperatur von 18–25 °C (64–77 °F) haben.

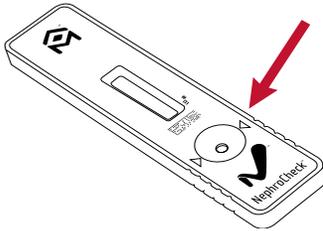
Zum Ausführen des NEPHROCHECK® Tests gehen Sie nach folgenden Schritten vor:

1. Vorbereitung:
 - a. Markieren und wählen Sie die Option **Patient ausführen** im **Hauptmenü** des ASTUTE140® Messgerätes.
 - b. Geben Sie die Patienten-ID entweder von Hand ein oder lesen Sie sie mit einem (entsprechend angeschlossenen) Barcodescanner in das ASTUTE140® Messgerät ein. Nach Bestätigung der Eingabe der richtigen Patienten-ID bzw. Proben-ID wählen Sie die Option **Patient ausführen**. Das Ladefach des ASTUTE140® Messgerätes öffnet sich automatisch. (Hinweis: Patientenidentifikationsschemata (d. h. IDs), die die Sonderzeichen „+“, „&“ oder „@“ enthalten sollten nur mithilfe eines Strichcodescanners in das ASTUTE140® Messgerät eingegeben werden. Diese Zeichen sollten nicht über eine externe Tastatur in das ASTUTE140® Messgerät eingegeben werden.)
 - c. Entnehmen Sie die neue NEPHROCHECK® Test-Kassette aus dem Beutel und legen Sie diese auf eine ebene Fläche.
 - d. Nehmen Sie das NEPHROCHECK® Testkonjugatfläschchen aus dem Beutel.
 - e. Entfernen Sie den Deckel von dem NEPHROCHECK® Testkonjugatfläschchen. Überprüfen Sie den Deckel, damit sichergestellt ist, dass kein Konjugationskügelchen am Deckel haften. Wenn ein Kügelchen am Deckel haftet, setzen Sie den Deckel auf das Fläschchen und klopfen Sie dreimal darauf. Wiederholen Sie diesen Vorgang falls erforderlich, bis das Kügelchen ins Fläschchen fällt. Berühren Sie das Kügelchen nicht und versuchen Sie nicht, es mit anderen Methoden vom Deckel zu entfernen.
 - f. Pipettieren Sie 100 µl der NEPHROCHECK® Testpufferlösung in das NEPHROCHECK® Testkonjugatfläschchen. Entsorgen Sie die Pipettenspitze gemäß den örtlichen Vorschriften.

ANMERKUNG: Die Konjugatflüssigkeit im Fläschchen sollte nach dem Ansetzen möglichst schnell verwendet werden.

ANMERKUNG: Die NEPHROCHECK® Testpuffer-Flaschen enthalten ausreichend Pufferlösung für alle im Kit enthaltenen NEPHROCHECK® Tests. Bitte die Pufferlösung nicht wegwerfen, bis alle Tests aufgebraucht wurden.

- g. Setzen Sie eine neue Pipettenspitze auf und geben Sie 100 µl zentrifugierten Urin oder Kontrollprobe zu dem NEPHROCHECK® Testkonjugatfläschchen. Vorsichtig mischen (mindestens dreimal mithilfe der Pipettenspitze mischen).
- h. Pipettieren Sie 100 µl gemischter Probe/Konjugatlösung auf den vorgesehenen Probenbereich der NEPHROCHECK® Test-Kassette. Lassen Sie die Probe ca. 1 Minute in die Kassette einziehen.



2. Ausführung des NEPHROCHECK® Tests:

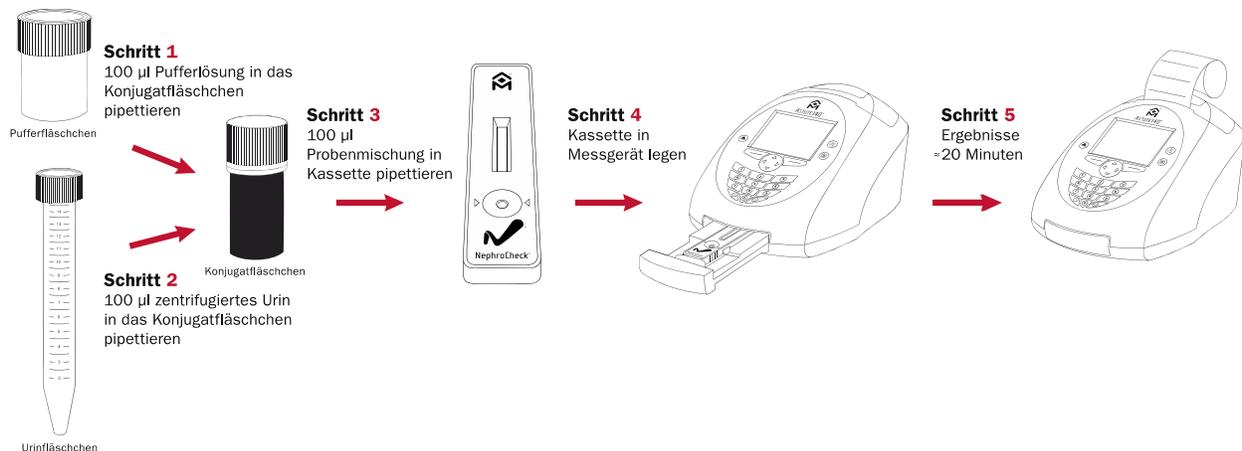
- a. Halten Sie die NEPHROCHECK® Test-Kassette an den Griffen auf der Kassettenseite und legen Sie diese so in das Ladefach des ASTUTE140® Messgerätes, dass das Astute Medical Logo zur Innenseite des Ladefachs zeigt. Halten Sie die NEPHROCHECK® Test-Kassette horizontal und vermeiden Sie das Kippen der Kassette während des Einlegens in das Ladefach des ASTUTE140® Messgerätes.
- b. Schließen Sie das Ladefach des ASTUTE140® Messgerätes. Nach ca. 20 Minuten wird ein einziges Testergebnis angezeigt.
- c. Öffnen Sie das Ladefach des ASTUTE140® Messgerätes. Nehmen Sie die NEPHROCHECK® Test-Kassette heraus und entsorgen Sie diese zusammen mit dem Kontrollfläschchen und dem Konjugatfläschchen gemäß den örtlichen Vorschriften.

3. Einsehen der NEPHROCHECK® Testergebnisse:

Nach Fertigstellung des Tests gehen Sie gemäß den Anweisungen im Benutzerhandbuch des ASTUTE140® Messgerätes vor, um die Ergebnisse (auf Wunsch) auszudrucken oder zum Laborinformationssystem (LIS) zu laden.

Wenn der NEPHROCHECK® Test fehlschlägt, zeigt eine Fehlernachricht am Messgerät an, dass das Ergebnis ungültig ist und eine neue Kassette eingelegt werden muss. Wenn das Verfahren erneut fehlschlägt, wenden Sie sich bitte an den Astute-Kundendienst (s. „Bestell- und Kontaktangaben“).

NEPHROCHECK® Testvorbereitung



Ergebnisse

Das ASTUTE140® Messgerät berechnet das fluoreszierende Signal der beiden in der NEPHROCHECK® Testkassette enthaltenen Immunoassays (TIMP-2 und IGFBP-7) automatisch als einzelnes numerisches Risikoergebnis („AKIRisk“). Das NEPHROCHECK® Testergebnis wird durch das ASTUTE140® Messgerät berechnet und entspricht dem Produkt der gemessenen Konzentrationen der beiden Biomarker (TIMP-2 und IGFBP-7, gemessen in ng/ml) geteilt durch 1.000:

$$\text{NEPHROCHECK® Testergebnis („AKIRisk“) = } [\text{TIMP-2}] * [\text{IGFBP-7}] / 1000 \text{ (Einheit = (ng/ml)}^2\text{/1000)}$$

Das NEPHROCHECK® Testergebnis wird nach Beendigung des NEPHROCHECK® Testverfahrens auf dem Bildschirm des ASTUTE140® Messgeräts angezeigt. Die Ergebnisse der einzelnen Marker werden nicht angezeigt. Das Testergebnis wird ohne Einheit angezeigt.

Standardisierung

Die Konzentrationsergebnisse für die Komponenten im NEPHROCHECK® Test sind auf Referenzstandardlösungen zurückführbar, die eine vorgegebene Masse (Konzentration) von TIMP-2- und IGFBP-7-Proteinen enthalten (vgl. EN ISO 17511).¹⁵ Der NEPHROCHECK® Test und die NEPHROCHECK® Kontrollen sind auf die gleichen Referenzstandardlösungen zurückführbar.

Qualitätskontrollüberlegungen

Jede NEPHROCHECK® Test-Kassette enthält zwei Feststellungsbereiche, die als interne Kontrollen verwendet werden (eine positive und eine negative Kontrolle). Diese positive und negative Kontrolle wird automatisch mit jeder Probe ausgeführt, um die Unversehrtheit der NEPHROCHECK® Test-Kassette und die Leistung des ASTUTE140® Messgerätes zu bestätigen. Wenn die automatische Prüfung dieser internen Kontrollen ergibt, dass die Kontrollwtergebnisse nicht innerhalb der vorgegebenen Grenzen liegen, zeigt das Messgerät eine Fehlernachricht an und das Testergebnis wird nicht ausgegeben. Diese Kontrollen erfolgen zusätzlich zu den externen NEPHROCHECK® Kontrollen.

Gemäß GLP (Good Laboratory Practices) sollten externe NEPHROCHECK® Flüssigkeitskontrollen wie folgt getestet werden:

- Alle 30 Tage
- Mit jeder neuen Chargennummer von NEPHROCHECK® Test-Kassetten
- Mit jeder neuen Lieferung von NEPHROCHECK® Testkits
- Gemäß den Standard-Qualitätskontrollverfahren Ihres Labors

Einschränkungen des NEPHROCHECK® Testverfahrens

Die Ergebnisse müssen im Kontext aller verfügbaren klinischen Informationen und Labordaten ausgewertet werden. In den Fällen, in denen die Testergebnisse sich nicht mit der klinischen Auswertung decken, sind entsprechende zusätzliche Tests durchzuführen.

Leistungsmerkmale

Analyseempfindlichkeit

Für jede im NEPHROCHECK® Test enthaltene Biomarkerprobe wurde nach den Methoden aus CLSI-Dokument EP17-A die Erfassungsgrenze (Limit of Blank, LoB) bestimmt¹⁶. In insgesamt 240 Tests wurde eine Blind-Urinprobe aus drei verschiedenen Testkitchargen (je 80 Tests pro Charge) ausgewertet. Die Daten wurden in mehr als 40 getrennten Durchläufen gesammelt, die über insgesamt 20 Testtage jeweils zweimal am Tag durchgeführt wurden. Die Erfassungsgrenze entspricht dem 95. Perzentil der Messergebnisse. Nachfolgend ist in **Tabelle 1** die Erfassungsgrenze für die einzelnen Proben dargestellt:

Tabelle 1

Biomarker	Erfassungsgrenze (LoB)
TIMP-2	0,6 ng/ml
IGFBP-7	0,7 ng/ml

Darüber hinaus wurden für jede dieser Biomarkerproben die Nachweisgrenze (Limit of Detection, LoD) und die Bestimmungsgrenze (Limit of Quantitation, LoQ) bestimmt. Dazu wurden sechs Humanurinproben mit geringen Konzentrationen beider Biomarker mit 60 Tests aus drei Testkitchargen (20 Tests pro Charge) getestet. Die Daten wurden in mehr als 10 getrennten Durchläufen gesammelt, die über insgesamt 5 Testtage jeweils zweimal am Tag durchgeführt wurden. Die Messergebnisse wurden nach CLSI-Dokument EP17-A ausgewertet¹⁶. Nachfolgend sind in **Tabelle 2** repräsentative Ergebnisse dieser Auswertungen dargestellt:

Tabelle 2

Biomarker	Nachweisgrenze (LoD)	Bestimmungsgrenze (LoQ)
TIMP-2	1,1 ng/ml	1,1 ng/ml
IGFBP-7	3,6 ng/ml	3,6 ng/ml

Linearität

Die Linearität der im NEPHROCHECK® Test enthaltenen Biomarkerproben wurde nach CLSI-Dokument EP6-A ausgewertet¹⁷. Dazu wurden drei Urinproben mit unterschiedlichen TIMP-2- und IGFBP-7-Konzentrationen mit 3 separaten Urinproben mit geringen TIMP-2- und IGFBP-7-Konzentrationen gemischt. Diese Proben wurden zu 11 Testproben mit TIMP-2-Konzentrationen zwischen 0,8 ng/ml und 250 ng/ml und 10 Testproben mit IGFBP-7-Konzentrationen zwischen 26 ng/ml und 620 ng/ml gemischt. Alle Proben wurden mit mindestens 9 Tests aus seiner Testkitcharge geprüft. Die Konzentrationsergebnisse für TIMP-2 und IGFBP-7 lagen innerhalb von 15 % ihrer erwarteten Werte für alle Testproben.

Messbare Bereiche

TIMP-2: 1,2–225 ng/ml

IGFBP-7: 20–600 ng/ml

NEPHROCHECK® Testergebnis („AKIRisk“): 0,02–135

NEPHROCHECK® Testergebnisse außerhalb des genannten messbaren Bereichs werden vom ASTUTE140® Messgerät mit <0,02 oder >135,00 angegeben.

Genauigkeit

Die Reproduzierbarkeit der im NEPHROCHECK® Test enthaltenen Biomarkerproben wurde durch das Testen mehrerer Kontrollproben auf der Basis von Humanurin mit drei verschiedenen NEPHROCHECK® Testchargen bestimmt. Die Tests wurden nach der Methodik gemäß CLSI-Richtlinie EP5-A2 durchgeführt¹⁸. Jede Kontrollprobe wurde in insgesamt mindestens 240 Tests aus drei unterschiedlichen Testkitchargen (80 Tests pro Charge) ausgewertet. Die Daten wurden in mehr als 40 getrennten Durchläufen gesammelt, die über insgesamt mindestens 20 Testtage jeweils zweimal am Tag durchgeführt wurden. Die Ergebnisse wurden nach CLSI-Richtlinie EP5-A2 ausgewertet¹⁸. Nachfolgend sind in **Tabelle 3** repräsentative Ergebnisse dieser Auswertungen dargestellt:

Tabelle 3

Biomarker	Kontrollprobe	Durchschnittskonzentration (ng/ml)	Präzision innerhalb der Serie		Gesamt Präzision	
			SD	%CV	SD	%CV
TIMP-2	Kontrolle 1	2,7	0,3	10,7 %	0,3	11,4 %
	Kontrolle 2	139	11,1	8,0 %	11,3	8,1 %
IGFBP-7	Kontrolle 1	37,1	2,9	7,7 %	2,9	7,9 %
	Kontrolle 2	211	13,2	6,3 %	14,0	6,6 %

Interferierende Substanzen

Die nachfolgenden Substanzen aus **Tabelle 4** wurden auf ihre Interferenz mit den Biomarkerproben im NEPHROCHECK® Test geprüft. Diese Substanzen wurden nach der Methodik gemäß CLSI-Richtlinie EP7-A2 ausgewertet¹⁹. Jede Substanz wurde einem Humanurinpool zugefügt, der ca. 3 ng/ml TIMP-2 und 56 ng/ml IGFBP7 enthielt. Zu Vergleichszwecken wurde der gleiche Humanurinpool, der zum Zubereiten der einzelnen Testproben verwendet wurde, auch als Kontrollprobe verwendet. Jede Test- bzw. Kontrollprobe wurde mit 30 oder mehr NEPHROCHECK® Tests bewertet. Keine der Substanzen hatte bei den nachfolgend aufgeführten Konzentrationen durch Zusetzen zum Urin Einfluss auf die TIMP-2- oder IGFBP-7-Prüfergebnisse. Eine Abweichung von weniger als 15 Prozent (oberer Grenzwert von 90 Prozent Konfidenzintervall) gilt nicht als signifikante Interferenz.

Tabelle 4

Substanz	Interferenzkonzentration
Aceton	12000 µmol/l
Ascorbinsäure	170 µmol/l
Natriumbicarbonat	35000 µmol/l
Kreatinin	442 µmol/l
Ethanol	86800 µmol/l
Glukose	55000 µmol/l
Hämoglobin	2000 µg/ml
Riboflavin	0,012 mg/l
Harnstoff	429000 µmol/l

Die folgenden, unten in **Tabelle 5** aufgeführten Substanzen wurden auf ihre Interferenz mit den im NEPHROCHECK® Test enthaltenen Biomarkerproben geprüft. Diese Substanzen wurden gemäß CLSI-Richtlinie EP7-A2 ausgewertet¹⁹, wie oben beschrieben. Die folgenden Substanzen verursachten eine Interferenz beim Zusetzen in Urin bei Konzentrationen über den unten angegebenen Konzentrationen. Eine Abweichung von weniger als 15 Prozent (oberer Grenzwert von 90 % Konfidenzintervall) gilt nicht als signifikante Interferenz.

Tabelle 5

Substanz	Interferenzkonzentration
Albumin	1,25 mg/ml
Bilirubin, konjugiert	85,5 µmol/l

Interferierende Bedingungen

Für jede im NEPHROCHECK® Test enthaltene Biomarkerprobe wurde die Auswirkung des Urinproben-pH ausgewertet. Zwei Humanurinpools wurden auf verschiedene pH-Werte zwischen pH 4 und 10 eingestellt. Ein Urinpool enthielt ca. 3 ng/ml TIMP-2 und 60 ng/ml IGFBP-7. Der andere Urinpool enthielt ca. 125 ng/ml TIMP-2 und 250 ng/ml IGFBP-7. Für beide Urinpools hatte der pH-Wert der Urinprobe keinen Einfluss auf die TIMP-2- oder IGFBP-7-Prüfergebnisse.

Pharmaka

Die nachfolgenden Pharmaka aus **Tabelle 6** wurden auf ihre Interferenz Biomarkerproben im NEPHROCHECK® Test geprüft. Diese Pharmaka wurden nach der Methodik gemäß CLSI-Richtlinie EP7-A2 ausgewertet¹⁹. Zu Vergleichszwecken wurde der gleiche Humanurinpool, der zum Zubereiten der einzelnen Testproben verwendet wurde, auch als Kontrollprobe verwendet. Jede Test- bzw. Kontrollprobe wurde mit 30 oder mehr NEPHROCHECK® Tests bewertet. Keine der Substanzen hatte bei den nachfolgend aufgeführten Konzentrationen durch Zusetzen zum Urin Einfluss auf die TIMP-2- oder IGFBP-7-Prüfergebnisse. Eine Abweichung von weniger als 15 Prozent (oberer Grenzwert von 90 % Konfidenzintervall) gilt nicht als signifikante Interferenz.

Tabelle 6

Testsubstanz	Interferenzkonzentration
Acetaminophen	1324 µmol/l
Amoxicillin	206 µmol/l
Aspirin	3620 µmol/l
Koffein	308 µmol/l
Ciprofloxacin	30,2 µmol/l
Dopamin	5,87 µmol/l
Fentanyl	297 µmol/l
Furosemid	181 µmol/l
Heparin	3000 Einheit/l
Hydrocodon	0,67 µmol/l
Ibuprofen	2425 µmol/l
Insulin	0,071 Einheit/l
Lisinopril	0,74 µmol/l
Metoprolol	18,7 µmol/l
Midazolam	3,5 µmol/l
Morphin	1,75 µmol/l
Ondansetron	0,39 µmol/l
Propofol	89,8 µmol/l
Vancomycin	69 µmol/l

Die folgenden unten in **Tabelle 7** aufgeführten Substanzen wurden auf ihre Interferenz mit den im NEPHROCHECK® Test enthaltenen Biomarkerproben geprüft. Diese Substanzen wurden gemäß CLSI-Richtlinie EP7-A2 ausgewertet¹⁹, wie oben beschrieben. Die folgenden Substanzen verursachten eine Interferenz bei Zusetzung zu Urin bei Konzentrationen über den unten angegebenen Konzentrationen. Eine Abweichung von weniger als 15 % (oberer Grenzwert von 90 Prozent Konfidenzintervall) gilt nicht als signifikante Interferenz.

Tabelle 7

Testsubstanz	Interferenzkonzentration
Methylen Blau	1,3 µmol/l

Potenzielle Kreuzreaktanden

Die Biomarkerproben im NEPHROCHECK® Test wurden auf ihre Wechselwirkung mit den folgenden verbundenen Proteinen geprüft. Für jedes potenziell wechselwirkende Protein wurde eine Testprobe erstellt. Diese Proben wurde durch Zusetzen des interessierenden Proteins zu einem Humanurinpool erstellt, der ca. 3 ng/ml TIMP-2 und 56 ng/ml IGFBP-7 enthielt. Jede Test- bzw. Kontrollprobe wurde mit 30 oder mehr NEPHROCHECK® Tests bewertet. Die Biomarkerkonzentration für jede Test- bzw. Kontrollprobe wurde verglichen, um die Wechselwirkung jedes potenziell wechselwirkenden Proteins zu bestimmen. Die Testergebnisse sind in **Tabelle 8** aufgeführt:

Tabelle 8

Wechselwirkung mit verbundenem Protein			
Protein	Konzentration des Kreuzreaktanden (ng/mL)	TIMP-2	IGFBP-7
		% Wechselwirkung	% Wechselwirkung
IGF-1	1500	–	0
IGF-2	1500	–	0
IGFBP-1	100	–	-1,1 %
IGFBP-2	250	–	-0,8 %
TIMP-1	3000	0	–
TIMP-3	2500	0	–
TIMP-4	600	0	–

Klinische Ergebnisse

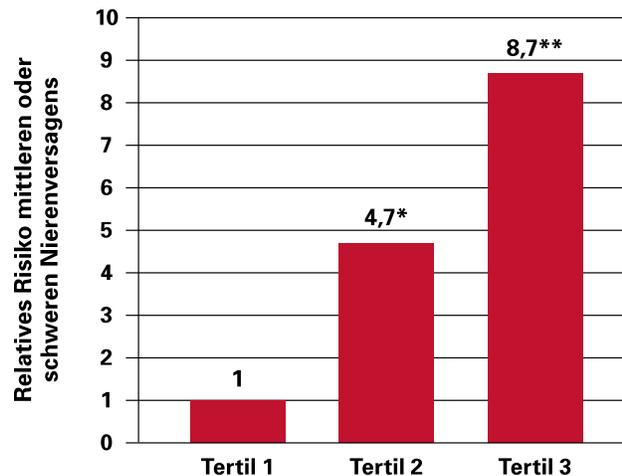
Studienkohorte Intensivpatienten

Es wurden Urinproben schwer kranker erwachsener Patienten genutzt, um den NEPHROCHECK® Test als Hilfe bei der Bewertung des Risikos eines akuten Nierenversagens (AKI) bei Schwerkranken zu validieren. Diese Proben wurden an zwei Kliniken in Nordamerika und an einer Klinik in Europa gesammelt. Dabei wurden Testpersonen ausgewählt, die auf der Intensivstation lagen oder in die Intensivstation verlegt werden sollten und die mindestens einen Risikofaktor für akutes Nierenversagen aufwiesen, z. B. Blutvergiftung, niedriger Blutdruck, schweres Trauma, Blutung, Kontrastmitteleinsatz oder intravenös verabreichte Antibiotika. Daten aus den drei Kohorten wurden zu einer Studienkohorte zusammengefasst. Von jedem Teilnehmer der Kohortenstudie wurden innerhalb von 18 Stunden nach der Aufnahme bis zu drei Urin-Biomarkerproben genommen. Die Studienkohorte umfasste 586 Patienten; davon waren 58 % männlich, 92 % weiß und das Durchschnittsalter (\pm SD) betrug 62 (\pm 15) Jahre.

Der AKI-Status wurde gemäß allen RIFLE-Kriterien bestimmt (ausgehend von den Serumkreatinin- und Urinwerten)¹. Die Einstufung nach RIFLE-I oder RIFLE-F innerhalb der 12 Stunden nach der Entnahme der jeweiligen Probe wurde als positiv für mittleres oder schweres AKI eingestuft, während kein RIFLE-I oder RIFLE-F innerhalb dieser 12 Stunden als negativ für mittleres oder schweres AKI für die Probe eingestuft wurde. Von den 586 Patienten in der Kohortenstudie wurden 64 als positiv für mittleres oder schweres AKI (mindestens eine Probe positiv) eingestuft.

Die NEPHROCHECK® Testergebnisse für die Proben der Kohortenstudie wurden in Tertile aufgeteilt, die durch das 33. und 67. Perzentil der in der gesamten Studienkohorte ermittelten Werte vorgegeben wurden. Das 33. und 67. Perzentil entspricht jeweils den NEPHROCHECK® Testergebnissen von 0,14 bzw. -0,43. Das Risiko (im Sinne von Wahrscheinlichkeit) von mittlerem oder schwerem Nierenversagen wurde für jedes Tertil berechnet. Dabei wurde ein gleichmäßiges Ansteigen ($p < 0,0001$) mit zunehmendem Tertil festgestellt: Für Tertil 1, Risiko = 2,1 %; für Tertil 2, Risiko = 9,8 %; für Tertil 3, Risiko = 18,2 %. Das relative Risiko akuten Nierenversagens betrug 4,7 und 8,7 für das zweite im Vergleich zum dritten Tertil bzw. das dritte im Vergleich zum ersten Tertil (**Abbildung 1**).

Abbildung 1: Relatives Risiko mittleren oder schweren Nierenversagens nach Tertilen von NEPHROCHECK® Testergebnissen. *p < 0,0001 für Risiko im Vergleich zum ersten Tertil, **p < 0,0001 für Risiko im Vergleich zum ersten Tertil und p < 0,03 für Risiko im Vergleich zum zweiten Tertil.



Kohorte Gesunde Probanden

Die NEPHROCHECK® Testergebnisse für die Urinproben von 383 scheinbar gesunden erwachsenen Probanden wurden zur Ermittlung des Referenzbereichs für gesunde Probanden zugrunde gelegt. Diese Kohorte setzte sich zu 45,6 % aus männlichen und zu 54,4 % aus weiblichen Testpersonen zusammen. Das Durchschnittsalter (\pm SD) betrug 57 (\pm 16) Jahre. Die Referenzbereiche wurden nach der nichtparametrischen Methode ermittelt. Der Referenzbereich entsprechend Perzentil 2,5 bis 97,5 lag für gesunde Testpersonen zwischen 0,03 und 1,93 (**Tabelle 9**). Die NEPHROCHECK® Testergebnisse anderer häufig genannter Perzentile sind in **Tabelle 9** dargestellt. Zu Vergleichszwecken sind in **Tabelle 9** zudem die Ergebnisse für Proben der Kohorte Intensivpatienten dargestellt, die nach der maximalen RIFLE-Stufe innerhalb von 12 Stunden nach der Probennahme eingestuft sind. Diese Referenzbereiche dienen allein der Orientierung und sind nicht als kritische Werte oder als Grenzwerte für medizinische Entscheidungen anzusehen. Jedes Labor muss seine eigenen Referenzintervalle festlegen. Hinweise zur Festlegung von Referenzintervallen finden sich in der CLSI-Richtlinie C28-A3c.²⁰

Tabelle 9: NEPHROCHECK® Testergebnisse bei bestimmten Perzentilen für Proben gesunder Probanden und Intensivpatienten. Die Proben der Intensivpatienten wurden nach der höchsten RIFLE-Stufe innerhalb von 12 Stunden nach der Probennahme eingestuft.²¹

NEPHROCHECK® Testergebnisse („AKIRisk“)				
Perzentil	Gesunde Probanden	Intensivpatienten		
		Kein AKI	RIFLE R	RIFLE I oder F
5	0,03	0,02	0,03	0,10
10	0,03	0,03	0,06	0,18
25	0,07	0,08	0,18	0,27
50	0,22	0,21	0,36	0,70
75	0,58	0,48	0,80	3,23
90	1,00	1,02	1,39	8,77
95	1,34	1,57	2,49	20,24
97,5	1,93	2,63	4,36	34,67

Literaturhinweise

1. Uchino, S., Kellum, J. A., Bellomo, R., Doig, G. S., Morimatsu, H., Morgera, S., Schetz, M., Tan, I., Bouman, C., Macedo, E., Gibney, N., Tolwani, A., and Ronco, C. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA* **294**, 813-818 (2005).
2. Mehta, R. L., Pascual, M. T., Soroko, S., Savage, B. R., Himmelfarb, J., Ikizler, T. A., Paganini, E. P., and Chertow, G. M. Spectrum of acute renal failure in the intensive care unit: the PICARD experience. *Kidney Int.* **66**, 1613-1621 (2004).
3. Waikar, S. S., Liu, K. D., and Chertow, G. M. Diagnosis, epidemiology and outcomes of acute kidney injury. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **3**, 844-861 (2008).
4. Kellum, J. A. Acute kidney injury. *Crit Care Med.* **36**, S141-S145 (2008).
5. Xue, J. L., Daniels, F., Star, R. A., Kimmel, P. L., Eggers, P. W., Molitoris, B. A., Himmelfarb, J., and Collins, A. J. Incidence and mortality of acute renal failure in Medicare beneficiaries, 1992 to 2001. *J. Am. Soc. Nephrol.* **17**, 1135-1142 (2006).
6. McCullough, P. A., Adam, A., Becker, C. R., Davidson, C., Lameire, N., Stacul, F., and Tumlin, J. Epidemiology and prognostic implications of contrast-induced nephropathy. *Am. J. Cardiol.* **98**, 5K-13K (2006).
7. Joannidis, M., Metnitz, B., Bauer, P., Schusterschitz, N., Moreno, R., Druml, W., and Metnitz, P. G. Acute kidney injury in critically ill patients classified by AKIN versus RIFLE using the SAPS 3 database. *Intensive Care Med.* **35**, 1692-1702 (2009).
8. Dasta, J. F., Kane-Gill, S. L., Durtschi, A. J., Pathak, D. S., and Kellum, J. A. Costs and outcomes of acute kidney injury (AKI) following cardiac surgery. *Nephrol. Dial. Transplant.* **23**, 1970-1974 (2008).
9. Bagshaw, S. M., George, C., Dinu, I., and Bellomo, R. A multi-centre evaluation of the RIFLE criteria for early acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* **23**, 1203-1210 (2008).
10. Hoste, E. A., Clermont, G., Kersten, A., Venkataraman, R., Angus, D. C., De, B. D., and Kellum, J. A. RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis. *Crit Care* **10**, R73 (2006).
11. Chertow, G. M., Burdick, E., Honour, M., Bonventre, J. V., and Bates, D. W. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *J. Am. Soc. Nephrol.* **16**, 3365-3370 (2005).
12. Amdur, R. L., Chawla, L. S., Amodeo, S., Kimmel, P. L., and Palant, C. E. Outcomes following diagnosis of acute renal failure in U.S. veterans: focus on acute tubular necrosis. *Kidney Int.* **76**, 1089-1097 (2009).
13. Ishani, A., Xue, J. L., Himmelfarb, J., Eggers, P. W., Kimmel, P. L., Molitoris, B. A., and Collins, A. J. Acute kidney injury

- increases risk of ESRD among elderly. *J. Am. Soc. Nephrol.* **20**, 223-228 (2009).
14. Mehta, R. L., Kellum, J. A., Shah, S. V., Molitoris, B. A., Ronco, C., Warnock, D. G., and Levin, A. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* **11**, R31 (2007).
 15. ISO 17511:2003. In vitro diagnostic medical devices-Measurement of quantities in biological samples-Metrological traceability of values assigned to calibrator and control materials. ISO, Geneva, Switzerland.
 16. CLSI Protocols for Determination of Limits of Detection and Limits of Quantitation; Approved Guideline. CLSI document EP17-A (ISBN 1-56238-551-8), 2004.
 17. CLSI Protocols for Evaluation of the Linearity of Quantitative Measurement Procedures: A Statistical Approach; Approved Guideline. NCCLS Document EP6-A (ISBN 1-56238-498-8) 2003.
 18. CLSI Protocols for Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods; Approved Guideline Second Edition. CLSI Document EP5-A2 (ISBN 1-56238-542-9) 2004.
 19. CLSI Protocols for Interference Testing in Clinical Chemistry; Approved Guideline Second Edition. CLSI Document EP7-A2 (ISBN 1-56238-584-4) 2005.
 20. CLSI Protocols for Defining, Establishing, and Verifying Reference Intervals in the Clinical Laboratory; Approved Guideline Third Edition. CLSI Document C28-A3 (ISBN 1-56238-682-4) 2008.
 21. Bellomo, R., Ronco, C., Kellum, J. A., Mehta, R. L., and Palevsky, P. (2004) Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group, *Crit Care* **8**, R204-R212.

Bestell- und Kontaktangaben

NEPHROCHECK® Testkit (Teilenummer 500003)

Für Fragen zur Verwendung oder Leistung des NEPHROCHECK® Testkits oder einem anderen Produkt von Astute Medical, Inc. wenden Sie sich bitte an den Technischen Kundendienst von Astute.

Astute Medical, Inc.
 3550 General Atomics Ct.
 Building 2
 San Diego, CA 92121 USA
 Tel.: +1 (855) 317-2788
 Fax: +1 (858) 332-0690
 E-Mail: customerservice@astutemedical.com
 E-Mail: technicalsupport@astutemedical.com

Symbolbedeutung

	Hersteller
	Autorisierter Vertreter in der Europäischen Gemeinschaft
	Europäische Konformität
	Gebrauchsanweisung konsultieren
	Gerät zur medizinischen <i>In-vitro</i> -Diagnose
	Katalognummer
	Chargennummer
	Verwendung durch
	Nicht wiederverwenden
	Temperatureinschränkung
	Feuchtigkeitsempfindlich
	Lichtempfindlich
	Biologische Risiken
	Ausreichend für
	Muss angesetzt werden
	Packungsinhalt

CONJUGATE VIAL	Konjugatfläschchen
BUFFER VIAL	Pufferfläschchen
TEST BUFFER SOLUTION	Pufferlösung
RFID LOT	RFID-Lot
RFID NEPHROCHECK	NEPHROCHECK® RFID-Karte
TEST KIT	Test-Kit

Endnutzer-Lizenzvereinbarung

KAUF UND/ODER BENUTZUNG DIESES PRODUKTS STELLT DIE ANERKENNUNG UND ANNAHME DER BEDINGUNGEN DIESES ENDNUTZER-LIZENZVERTRAGES DAR.

Die Astute Medical, Inc. (zusammen mit ihren angeschlossenen Unternehmen „Astute“) gewährt dem Käufer/Benutzer („Sie“, „Ihre/r/s“) dieses Produkts hiermit die begrenzte Lizenz, dieses Produkt einzig und allein für den Zweck zu benutzen, der auf seinem genehmigten Etikett angegeben ist. Sie verpflichten sich hiermit, dieses Produkt einzig und allein für diesen Zweck und für keinen anderen Zweck zu benutzen.

Wenn Sie nicht mit jeder einzelnen der in diesem Endnutzer-Lizenzvertrag festgelegten Bedingungen einverstanden sind, dann setzen Sie sich bitte innerhalb von zehn (10) Tagen nach Erhalt dieses Produkts mit Astute in Verbindung, um das unbenutzte und ungeöffnete Produkt für eine vollständige Kostenrückerstattung zurückzuschicken.

EINGESCHRÄNKTE GEWÄHRLEISTUNG. FÜR DEN GELTENDEN GEWÄHRLEISTUNGSZEITRAUM GEWÄHRLEISTET ASTUTE, DASS DIESES PRODUKT (A) VON GUTER QUALITÄT UND FREI VON SACHMÄNGELN IST, (B) IN ÜBEREINSTIMMUNG MIT DEN IM PRODUKTHANDBUCH AUFGEFÜHRTEN MATERIALSPEZIFIKATIONEN FUNKTIONIERT UND (C) VON DEN ZUSTÄNDIGEN STAATLICHEN STELLEN GENEHMIGT IST, WIE ES FÜR DEN VERKAUF VON PRODUKTEN FÜR IHRE BEABSICHTIGTE BENUTZUNG GEMÄSS DER BESCHREIBUNG IM ZUTREFFENDEN PRODUKTHANDBUCH ODER DER ZUTREFFENDEN PACKUNGSBEILAGE BIS ZUM AUFGEDRUCKTEN ABLAUFDATUM, ODER, IM FALLE DES ASTUTE 140®-MESSGERÄTS, FÜR EINE DAUER VON ZWÖLF (12) MONATEN AB DEM VERSANDDATUM ERFORDERLICH IST (DIE „EINGESCHRÄNKTE GEWÄHRLEISTUNG“). WENN DIESES PRODUKT DIE ANFORDERUNGEN DIESER EINGESCHRÄNKTEN GEWÄHRLEISTUNG NICHT ERFÜLLT, REPARIERT ODER ERSETZT ASTUTE DIESES PRODUKT NACH IHREM ERMESSEN; DIES STELLT IHR EINZIGES RECHTSMITTEL DAR.

ABGESEHEN VON DER IN DIESEM ABSCHNITT GEGEBENEN EINGESCHRÄNKTEN GEWÄHRLEISTUNG SCHLIESST ASTUTE, SOWEIT DIES NACH GELTENDEM RECHT GESTATTET IST, JEGLICHE UND ALLE AUSDRÜCKLICHEN ODER IMPLIZITEN GEWÄHRLEISTUNGEN AUS; EINSCHLIESSLICH, UND OHNE BESCHRÄNKUNG DARAUF, JEGLICHER GEWÄHRLEISTUNG DER MARKTGÄNGIGKEIT, EIGNUNG FÜR EINEN BESTIMMTEN ZWECK UND NICHTVERLETZUNG VON GEWERBLICHEN SCHUTZRECHTEN IN BEZUG AUF DIESES PRODUKT.

DIE MAXIMALE HAFTUNG VON ASTUTE FÜR IRGEND EINE KUNDENFORDERUNG BETRÄGT HÖCHSTENS DEN NETTOPRODUKTPREIS, DER DAFÜR BEZAHLT WORDEN IST.

KEINE PARTEI HAFTET DER ANDEREN GEGENÜBER FÜR BESONDERE, ZUFÄLLIGE ODER FOLGESCHÄDEN ODER FÜR GESCHÄFTSVERLUSTE ODER DEN VERLUST VON GEWINN, DATEN ODER EINNAHMEN, SELBST WENN EINE PARTEI IM VORAUS DAVON IN KENNNTNIS GESETZT WIRD, DASS DIESE SCHÄDEN ENTSTEHEN KÖNNEN.

Die eingeschränkte Gewährleistung gilt nicht, wenn dieses Produkt Missbrauch, unsachgemäßem Gebrauch, nicht vorgesehenem Gebrauch, nicht mit dem Produkthandbuch oder der Packungsbeilage übereinstimmendem Gebrauch, Betrugshandlungen, unbefugten Änderungen, ungewöhnlicher physikalischer Beanspruchung, Fahrlässigkeit oder Unfällen unterlag.

Etwaige Gewährleistungsansprüche gemäß der eingeschränkten Gewährleistung bedürfen der Schriftform und müssen innerhalb der Frist der eingeschränkten Gewährleistung erfolgen.

Sie verpflichten sich, dieses Produkt unter strenger Einhaltung aller örtlichen, bundesstaatlichen und staatlichen Gesetzen, Bestimmungen und Richtlinien sowie der üblichen Gepflogenheiten der Branche zu benutzen.

Sie verpflichten sich ferner, dieses Produkt ohne das vorherige ausdrückliche schriftliche Einverständnis der Astute Medical, Inc. nicht an andere natürliche oder juristische Personen weiterzuverkaufen oder anderweitig zu übertragen. Informationen über den gewerblichen Weiterverkauf oder Vertrieb der Produkte der Astute Medical, Inc. sind über die folgende E-Mail-Adresse bzw. die folgende Postanschrift erhältlich: info@astutemedical.com, Astute Medical Inc., General Atomics Court, MS 02/641, San Diego, CA, 92121, USA.

Änderungen dieses Endnutzer-Lizenzvertrags oder Zusätze zu diesem Endnutzer-Lizenzvertrag sind für die Parteien nur in Schriftform und nach Unterzeichnung durch die jeweiligen Zeichnungsberechtigten der Parteien verbindlich.

©2014 Astute Medical, Inc. Für Informationen über Marken und andere geistige Eigentumsrechte, die für dieses Produkt Gültigkeit haben, siehe AstuteMedical.com/about/intellectual-property. PN 0310DE Rev A 2014/07/23