



## Foglietto illustrativo del kit per test NEPHROCHECK®

Solo per esportazione. Non in vendita negli Stati Uniti.



Prodotto per  
Astute Medical, Inc.  
3550 General Atomics Ct.  
Building 2  
San Diego, CA 92121  
Stati Uniti



MDSS GmbH  
Schiffgraben 41  
30175 Hannover  
Germania

### Uso previsto

Il test NEPHROCHECK® è un dispositivo diagnostico *in vitro* che misura quantitativamente nelle urine umane con immunodosaggio a fluorescenza sul misuratore ASTUTE140® le proteine TIMP-2 (inibitore tissutale delle metalloproteinasi 2) e IGFBP-7 (proteina 7 legante il fattore di crescita insulino-simile) associate alla funzionalità renale. Il risultato del test è destinato a essere utilizzato in combinazione con la valutazione clinica come ausilio nella valutazione del rischio di insufficienza renale acuta in pazienti critici. Il test NEPHROCHECK® è indicato per l'uso solo su prescrizione medica.

### Riassunto e spiegazione

L'insufficienza renale acuta (AKI) rappresenta una delle patologie più gravi e diffuse nei pazienti ospedalizzati con malattia critica ed è associata a una moltitudine di condizioni acute e croniche.<sup>1-6</sup> L'onere economico e della sanità pubblica in relazione all'AKI è sconcertante con sostanziale aumento della mortalità, morbilità, durata della degenza in terapia intensiva e costi delle procedure ospedaliere, nonché delle conseguenze sulla salute a lungo termine.<sup>7-13</sup> I test per valutare l'AKI forniscono informazioni importanti ai medici e, in combinazione con altre informazioni cliniche disponibili, possono aiutarli a ottimizzare il trattamento dei pazienti.<sup>4,13-14</sup>

### Principi della procedura del test NEPHROCHECK®

Il test NEPHROCHECK® comprende una cartuccia monouso costituita da dosaggi per biomarcatori relativi a due proteine – TIMP-2, inibitore tissutale delle metalloproteinasi 2, e IGFBP-7, proteina legante il fattore di crescita insulino-simile – su una striscia per test a membrana racchiusa in un involucro di plastica, che impiega una tecnica di immunodosaggio a sandwich. La procedura di test consiste nell'applicazione da parte dell'operatore di un campione di urina clinica fresca o scongelata (cioè precedentemente congelata) (mescolata con il coniugato etichettato fluorescente) alla cartuccia di test NEPHROCHECK®, la quale verrà quindi inserita nel misuratore ASTUTE140® per l'incubazione, la lettura, il calcolo del risultato e la visualizzazione del risultato. Il misuratore ASTUTE140® è un analizzatore da tavolo che converte il segnale fluorescente delle concentrazioni di TIMP-2 e IGFBP-7 di ciascun immunodosaggio nella cartuccia di test NEPHROCHECK® in un unico risultato numerico.

### Materiali forniti




La cartuccia del test NEPHROCHECK® e il kit per test NEPHROCHECK® contengono tutti i reagenti necessari alla generazione di risultati del test NEPHROCHECK® in campioni di urina di soggetti adulti.

La cartuccia del test NEPHROCHECK® e la fiala di coniugato del test NEPHROCHECK® contengono:

- Anticorpi monoclonali murini e policlonali di capra contro TIMP-2
- Anticorpi monoclonali murini e policlonali di capra contro IGFBP-7

- Colorante fluorescente
- Stabilizzatori
- Eccipienti

Il kit per test NEPHROCHECK® (codice prodotto 500003) contiene:

- Test NEPHROCHECK® ..... 25
- Fiala di coniugato del test NEPHROCHECK®  ..... 25
- Scheda RFID del test NEPHROCHECK®  ..... 1
- Tampone del test (2 x 5 ml) NEPHROCHECK®  ..... 1
- Foglietto illustrativo del kit per test NEPHROCHECK® ..... 1

### Materiali necessari ma non forniti

- Kit del misuratore ASTUTE140® (cod. 500000)
- Kit per controllo liquidi NEPHROCHECK® (cod. 500005)
- Dispositivo di controllo elettronico qualità (EQC) NEPHROCHECK® (cod. 400013)
- Pipetta calibrata, di precisione in grado di erogare 100 µl

### Avvertenze e precauzioni

- Per uso diagnostico *in vitro*.
- Il test NEPHROCHECK® è destinato all'uso da parte di professionisti medici addestrati.
- Non utilizzare il kit per test NEPHROCHECK® dopo la data di scadenza stampata all'esterno della confezione.
- Seguire attentamente le istruzioni e le procedure descritte in questo foglietto illustrativo.
- Tenere la cartuccia del test NEPHROCHECK® e la fiala di coniugato NEPHROCHECK® nella busta sigillata fino al momento dell'uso immediato.
- I campioni del paziente, le cartucce e i puntali delle pipette usati del test NEPHROCHECK® possono essere potenzialmente infettivi. Dovranno pertanto essere stabiliti i metodi di trattamento e smaltimento adeguati in conformità alle normative statali e locali.
- Il test NEPHROCHECK® deve essere utilizzato esclusivamente con il misuratore ASTUTE140® e il kit NEPHROCHECK® del controllo liquido.
- Le fiale di coniugato del test NEPHROCHECK® contenute nel kit per test NEPHROCHECK® devono essere utilizzate esclusivamente con le cartucce del test NEPHROCHECK® contenute nella stessa confezione di kit. Le fiale di coniugato del test NEPHROCHECK® non devono essere utilizzate con cartucce che sono contenute in altre confezioni o fornite con altri prodotti.
- Il kit per test NEPHROCHECK® richiede l'impiego di pipette calibrate di precisione. Si consiglia agli utenti di esaminare le procedure corrette per l'utilizzo di questi dispositivi al fine di garantire l'erogazione precisa dei volumi.
- Al fine di ridurre al minimo la contaminazione, per ciascun nuovo campione i puntali delle pipette devono essere smaltiti e devono essere utilizzati puntali nuovi.
- Gli schemi identificativi dei pazienti (ID) che contengono i caratteri speciali "+", "&" o "@" devono essere immessi nel misuratore ASTUTE140® soltanto mediante un lettore per codici a barre e non tramite una tastiera esterna.

### Requisiti per la conservazione e la gestione

- Prima di utilizzare il kit per test NEPHROCHECK® controllare che i componenti del kit non presentino danni. Non utilizzare il kit per test NEPHROCHECK® se si rileva la presenza di danni.
- Il materiale della fiala di coniugato del test NEPHROCHECK® è liofilizzato.
- I componenti chiusi del kit per test NEPHROCHECK® sono stabili fino alla data di scadenza stampata sulla confezione se conservati a 4–25 °C (39,2–77 °F).
- Il tampone del test NEPHROCHECK®, quando aperto, è stabile fino alla data di scadenza stampata sull'etichetta del flacone o fino a 28 giorni dopo l'apertura iniziale del flacone (in base a quale si verifica prima) se la parte non utilizzata è conservata correttamente a 4–25 °C (39,2–77 °F).
- Ciascun test NEPHROCHECK® e ciascuna fiala di coniugato del test NEPHROCHECK® sono monouso.

- Dopo il completamento di tutti i test inclusi nella confezione del kit, smaltire eventuali tamponi residui del test NEPHROCHECK® conformemente alle normative locali.

Se i materiali del kit sono conservati in refrigeratore, consentire ai componenti del kit di raggiungere la temperatura di funzionamento di 18–25 °C (64–77 °F) e il 30–50% di umidità relativa di esercizio prima di aprire la busta metallizzata.

## Attività preliminari

Prima del primo utilizzo, ciascun lotto di test NEPHROCHECK® deve essere registrato nel misuratore ASTUTE140® utilizzando la scheda RFID fornita.

Configurare il misuratore ASTUTE140® e avviare le procedure di controllo liquido qualità (LQC) e di controllo elettronico qualità (EQC) ASTUTE140® (per istruzioni dettagliate, vedere “Installazione” e “Funzionamento del misuratore ASTUTE140®” nel manuale per l’utente del misuratore ASTUTE140®).

## Schede RFID e registrazione dei lotti

Ciascun nuovo dispositivo di controllo qualità elettronica (EQC) ASTUTE140®, kit di controllo liquido NEPHROCHECK® e kit di test NEPHROCHECK® viene fornito con una o più schede RFID. Tali schede contengono informazioni sul prodotto specifiche per ogni lotto, quali numeri di lotto, date di scadenza, informazioni di calibrazione. Le schede RFID devono essere utilizzate per trasferire (o registrare) nel misuratore ASTUTE140® informazioni specifiche del lotto relative a ciascun nuovo kit prima del primo utilizzo. Per registrare un lotto di kit o dispositivi, recuperare le schede RFID in dotazione con il kit o il dispositivo ed eseguire le operazioni descritte di seguito (per istruzioni dettagliate, vedere “Funzionamento del misuratore ASTUTE140®” nel manuale per l’utente del misuratore ASTUTE140®).

Nota: il kit di controllo liquido NEPHROCHECK® viene fornito con due schede RFID, una per ciascun livello di controllo. Il processo di registrazione del controllo liquido deve essere svolto per ciascun livello di controllo.

### Come registrare le schede RFID con il misuratore ASTUTE140® (informazioni specifiche del lotto di trasferimento)

1. Dal **Menu princ.**, usare i tasti di navigazione (freccie) per evidenziare e selezionare l’icona del menu dell’operatore.
2. Premere il tasto softkey destro per visualizzare la schermata **Gestisci lotti**.
3. Usare il tasto softkey per selezionare **Gestisci lotti di test** o utilizzare i tasti freccia per evidenziare e selezionare **Gestisci lotti LQC** o **Gestisci dispositivi EQC**.
4. Comparire la schermata **Registrati**, che mostra eventuali lotti precedentemente registrati (**Lotti di test**, **Dispositivi EQC** o **LQC**); premere **Opzioni** utilizzando il tasto softkey destro.
5. Quando viene visualizzato il menu a comparsa **Opzioni**, usare i tasti freccia per evidenziare **Registra lotto** (o **dispositivo** per EQC) e premere il tasto softkey destro per selezionare.
6. Quando richiesto, tenere la scheda RFID contro il tastierino numerico per registrare le informazioni, quindi premere il tasto softkey destro per selezionare **OK**.
7. Se la registrazione è avvenuta correttamente, comparire una schermata indicante che il numero di lotto (o il dispositivo) è stato letto dalla scheda RFID. Premere il tasto softkey destro per selezionare **Accettato**. Il lotto o il dispositivo appena registrato dovrebbe ora comparire nell’elenco dei lotti o dei dispositivi registrati.
8. In caso di registrazione errata, comparire un messaggio d’errore. Premere il tasto softkey destro per selezionare **OK** e chiudere il messaggio di errore. Ripetere i passaggi di cui sopra. Se anche la seconda volta la registrazione risulta errata, contattare l’assistenza tecnica Astute.
9. Dopo l’utilizzo, rimettere la scheda nella custodia e riporla insieme al relativo numero di lotto.
10. Per registrare un secondo controllo liquido di un set o un altro lotto o dispositivo, usare i tasti freccia per selezionare **Registra lotto** o **dispositivo** dal menu a comparsa **Opzioni** e ripetere i passaggi di cui sopra.

## Raccolta e preparazione del campione

Il test NEPHROCHECK® è destinato all’uso esclusivamente con campioni freschi o congelati di urina di soggetti adulti. Altri tipi di campioni non sono stati caratterizzati.

### Campioni non congelati/non refrigerati

1. Raccogliere un campione di urina fresca di circa 10 ml in un contenitore pulito di raccolta di campione senza additivi. Per pazienti con cateteri vescicali a permanenza, la sacca di raccolta dovrà essere prima svuotata e quindi dovrà essere raccolto un campione di urina fresca. In alternativa, il campione può essere raccolto da un urometro, se disponibile. Trasportare il campione di urina al laboratorio che eseguirà il test NEPHROCHECK®.

NOTA: i campioni dovranno essere trasportati al laboratorio e centrifugati entro un’ora dalla raccolta.

2. Mescolare accuratamente l’urina nel contenitore di raccolta, capovolgendolo 8–10 volte. Trasferire il campione di urina

dal contenitore di raccolta a una provetta per centrifuga pulita. Centrifugare il campione di urina per 10 minuti a 1000 x g a 4 °C (39,2 °F). Dopo aver centrifugato il campione, trasferire il surnatante in un contenitore pulito. Consentire al surnatante di raggiungere la temperatura ambiente e analizzare il surnatante entro cinque ore dalla raccolta del campione. Se l'analisi non può essere completata entro cinque ore dalla raccolta, i surnatanti potranno essere refrigerati subito dopo la centrifugazione e analizzati entro 20 ore dalla raccolta.

NOTA: i campioni analizzati in un tempo inferiore a 20 ore dalla raccolta dovranno essere centrifugati e i surnatanti congelati istantaneamente entro 2 ore dalla raccolta. I surnatanti dovranno essere conservati a  $\leq -70$  °C (-94 °F) per l'analisi futura. Evitare il congelamento e lo scongelamento ripetuto del surnatante.

### Campioni congelati/refrigerati

1. Per analizzare campioni congelati o refrigerati, scongelare o riscaldare i campioni di urina in bagno d'acqua a temperatura ambiente (18–25 °C; 64,4–73,4 °F) finché non sono scongelati e riscaldati a temperatura ambiente ma per un tempo non superiore a 20 minuti.
2. Dopo aver scongelato e/o riscaldato il campione a temperatura ambiente, capovolgere delicatamente la provetta del campione 1–2 volte per mescolare il campione. Assicurarsi che il campione sia ben mescolato prima dell'analisi. Analizzare il campione subito dopo averlo mescolato.  
NOTA: nella provetta del campione possono essere presenti precipitati. Capovolgere sempre la provetta del campione 1–2 volte per garantire che il campione sia ben mescolato prima dell'analisi per garantire risultati di misurazione precisi.
3. I surnatanti devono essere caricati in una cartuccia del test NEPHROCHECK® entro un'ora dalla collocazione del campione del paziente nel bagno d'acqua.

### PROCEDURA DEL TEST NEPHROCHECK®

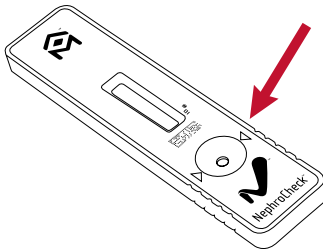
NOTA:

- la procedura del test richiede l'utilizzo di una pipetta calibrata di precisione per:
  - aggiunta di soluzione tampone del test NEPHROCHECK® e campione di urina nella fiala di coniugato del test NEPHROCHECK®
  - introduzione del campione nella cartuccia del test NEPHROCHECK®
- Prima di eseguire il test, tutti i componenti del kit per test NEPHROCHECK® devono essere alla temperatura di esercizio di 18–25 °C (64–77 °F).

Per eseguire il test NEPHROCHECK®, attenersi alle fasi seguenti:

1. Preparazione:
  - a. Evidenziare e selezionare **Esegui paz.** nel **Menu princ.** del misuratore ASTUTE140®.
  - b. Inserire manualmente l'ID del paziente o scansionarlo nel misuratore ASTUTE140® utilizzando un lettore di codici a barre (se collegato). Dopo aver verificato di aver inserito l'ID corretto del paziente e/o l'ID corretto del campione, selezionare **Esegui paz.** Il cassetto del misuratore ASTUTE140® si aprirà automaticamente (NOTA: gli schemi identificativi dei pazienti (ID) che contengono i caratteri speciali "+", "&" o "@" devono essere immessi nel misuratore ASTUTE140® soltanto mediante un lettore per codici a barre e non tramite una tastiera esterna).
  - c. Rimuovere la nuova cartuccia del test NEPHROCHECK® dalla busta metallizzata e porla su una superficie piana.
  - d. Rimuovere la fiala di coniugato del test NEPHROCHECK® dalla busta.
  - e. Rimuovere il tappo dalla fiala di coniugato del test NEPHROCHECK®. Esaminare visivamente il tappo per verificare che le bolle di coniugato non vi abbiano aderito. Se le bolle hanno aderito al tappo, porre quest'ultimo sulla fiala e battere tre volte. Se necessario, ripetere finché le bolle non si staccano tornando all'interno della fiala. Non toccare le bolle né tentare di rimuoverle dal tappo in altri modi.
  - f. Pipettare 100 µl di soluzione tampone del test NEPHROCHECK® nella fiala di coniugato del test NEPHROCHECK®. Smaltire il puntale della pipetta in conformità alle normative locali.  
NOTA: il liquido del coniugato nella fiala deve essere utilizzato non appena viene ricostituito.  
NOTA: ciascun flacone di soluzione tampone del test NEPHROCHECK® contiene soluzione tampone sufficiente ad analizzare tutti i test forniti nel kit per test NEPHROCHECK®. Non smaltire la soluzione tampone finché non siano stati utilizzati tutti i test forniti nel kit per test NEPHROCHECK®.  
NOTA: la soluzione tampone del test NEPHROCHECK® è utilizzata anche per analizzare i controlli liquidi. Non smaltire la soluzione tampone finché i controlli non sono stati superati con successo.
  - g. Utilizzando un nuovo puntale di pipetta, aggiungere 100 µl di urina centrifugata o di campione del controllo liquido alla fiala di coniugato del test NEPHROCHECK®. Mescolare accuratamente (minimo tre volte usando il puntale della pipetta).

- h. Pipettare 100 µl di soluzione mescolata di campione/coniugato sulla porta del campione preposto sulla cartuccia del test NEPHROCHECK®. Aspettare circa un minuto affinché il campione sia assorbito nel pozzetto rotondo.



## 2. Eseguire il test NEPHROCHECK®:

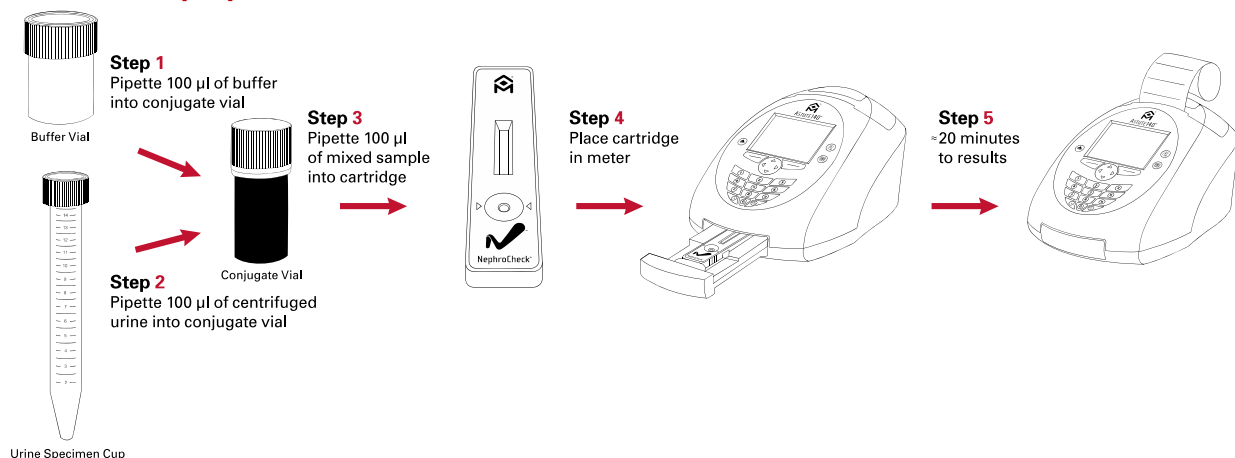
- Tenendo la cartuccia del test NEPHROCHECK® dai manici laterali, posizionarla all'interno del cassetto del misuratore ASTUTE140® con il logo di Astute Medical rivolto verso l'interno del cassetto del misuratore. Tenere la cartuccia del test NEPHROCHECK® orizzontale ed evitarne il ribaltamento durante la collocazione nel cassetto del misuratore ASTUTE140®.
- Chiudere il cassetto del misuratore ASTUTE140®. Dopo circa 20 minuti sarà visualizzato un unico risultato numerico del test.
- Estrarre il cassetto del misuratore ASTUTE140®. Rimuovere la cartuccia del test NEPHROCHECK® e smaltirla con la fiala del coniugato in conformità alle normative locali.

## 3. Esaminare i risultati del test NEPHROCHECK®:

Al completamento dell'esecuzione del test, seguire le istruzioni del manuale per l'utente del misuratore ASTUTE140® per stampare (se si desidera) o caricare i risultati nel sistema informatico di laboratorio (LIS).

Se il test NEPHROCHECK® non dovesse riuscire, un messaggio di errore sul misuratore indicherà che il risultato non è valido e che andrà utilizzata una nuova cartuccia. Se la procedura non riesce una seconda volta, contattare l'assistenza tecnica Astute (vedere "Informazioni di contatto e per gli ordini").

## Processo di preparazione del test NEPHROCHECK®



## Risultati

Il misuratore ASTUTE140® converte il segnale fluorescente da ciascun immunodosaggio (TIMP-2 e IGFBP-7) nella cartuccia di test NEPHROCHECK® in un unico risultato di rischio numerico ("AKIRisk"). Il risultato del test NEPHROCHECK® è calcolato dal misuratore ASTUTE140® come prodotto delle concentrazioni misurate dei due biomarcatori, TIMP-2 e IGFBP-7 (espresso in ng/ml), diviso per 1000:

$$\text{Risultato del test NEPHROCHECK® ("AKIRisk")} = ([\text{TIMP-2}] * [\text{IGFBP-7}] / 1000 \text{ (unità = (ng/ml)}^2\text{/1000)})$$

Il risultato del test NEPHROCHECK® è visualizzato sullo schermo del misuratore ASTUTE140® al completamento della procedura di test NEPHROCHECK®. I risultati dei singoli marcatori non vengono visualizzati. Il risultato del test viene visualizzato senza unità.

## Standardizzazione

I risultati di concentrazione di ciascun dosaggio nel test NEPHROCHECK® sono riconducibili a soluzioni standard di riferimento che contengono una massa (concentrazione) definita di proteine TIMP-2 e IGFBP-7 in conformità alla norma EN ISO 17511<sup>15</sup>. Il test NEPHROCHECK® e i controlli liquidi NEPHROCHECK® sono riconducibili alle stesse soluzioni standard di riferimento.

## Considerazioni sul controllo di qualità

Ciascuna cartuccia di test NEPHROCHECK® contiene due zone di rilevazione utilizzate come controlli interni (un controllo positivo e uno negativo). Questi controlli positivi e negativi sono eseguiti automaticamente con ogni campione, al fine di confermare l'integrità della cartuccia del test NEPHROCHECK® e le prestazioni del misuratore ASTUTE140®. Se la verifica automatica di questi controlli interni mostra che i risultati del valore di controllo non rientrano nei limiti predefiniti, il misuratore visualizza un messaggio di errore e il risultato del test non viene trasmesso. Tali controlli sono eseguiti in aggiunta ai controlli dei liquidi esterni NEPHROCHECK®.

La corretta prassi di laboratorio suggerisce che i controlli dei liquidi esterni NEPHROCHECK® siano analizzati:

- ogni 30 giorni
- con ciascun nuovo numero di lotto dei kit per test NEPHROCHECK®
- con ciascuna nuova spedizione di kit per test NEPHROCHECK®
- conformemente alle procedure standard di controllo di qualità del proprio laboratorio

## Limitazioni della procedura di test NEPHROCHECK®

I risultati del test dovranno essere valutati contestualmente a tutti i dati clinici e di laboratorio disponibili. Nei casi in cui i risultati del test non fossero concordi con la valutazione clinica, dovranno essere eseguiti di conseguenza dei test aggiuntivi.

## Caratteristiche delle prestazioni

### Sensibilità analitica

Il limit-of-blank (LoB) è stato determinato per ciascun dosaggio di biomarcatore contenuto nel test NEPHROCHECK® in conformità ai metodi forniti nelle linee guida CLSI EP17-A<sup>16</sup>. È stato valutato un campione bianco di urina su un totale di 240 test provenienti da tre diversi lotti di kit per test (80 test a lotto). Questi dati sono stati raccolti in 40 diverse analisi condotte due volte al giorno per un totale di 20 giorni di test. Limit-of-blank è il 95° percentile dei risultati misurati. Il limit-of-blank di ciascun dosaggio è presentato sotto nella **Tabella 1**:

**Tabella 1**

Biomarcatore	Limit-of-Blank
TIMP-2	0,6 ng/ml
IGFBP-7	0,7 ng/ml

Inoltre sono stati determinati per ciascun dosaggio del biomarcatore anche il limite di rilevabilità (LoD) e il limite di quantificazione (LoQ). Sono stati testati sei campioni di urina umana contenenti bassi livelli di entrambi i biomarcatori con 60 test provenienti da tre lotti di kit per test (20 test a lotto). Questi dati sono stati raccolti in 10 diverse analisi condotte due volte al giorno per un totale di 5 giorni di test. I risultati misurati sono stati analizzati come descritto nelle linee guida CLSI EP17-A<sup>16</sup>. I risultati rappresentativi di questa analisi sono presentati sotto nella **Tabella 2**:

**Tabella 2**

Biomarcatore	Limite di rilevabilità	Limite di quantificazione
TIMP-2	1,1 ng/ml	1,1 ng/ml
IGFBP-7	3,6 ng/ml	3,6 ng/ml

### Linearità

La linearità dei dosaggi di biomarcatore contenuti nel test NEPHROCHECK® è stata valutata in conformità alle linee guida CLSI EP6-A<sup>17</sup>. Tre campioni di urina contenenti vari livelli di TIMP-2 e IGFBP-7 sono stati mescolati con 3 campioni separati

di urina contenenti bassi livelli di TIMP-2 e IGFBP-7. Questi campioni sono stati mescolati per preparare 11 campioni di test con concentrazioni di TIMP-2 da 0,8 ng/ml a 250 ng/ml e 10 campioni di test con concentrazioni di IGFBP-7 da 26 ng/ml a 620 ng/ml. Tutti i campioni sono stati analizzati con minimo 9 test da un singolo lotto di kit per test. I risultati della concentrazione per TIMP-2 e IGFBP-7 erano in entrambi i casi entro il 15% dei relativi valori attesi per tutti i campioni di test.

### Range misurabili

TIMP-2: 1,2–225 ng/ml

IGFBP-7: 20–600 ng/ml

Risultato del test NEPHROCHECK® (“AKIRisk”): 0.02–135

I risultati del test NEPHROCHECK® che non rientrano nel suddetto range sono indicati dal misuratore ASTUTE140® come <0,02 o >135,00.

### Precisione

La riproducibilità dei dosaggi del biomarcatore contenuti nel test NEPHROCHECK® è stata determinata analizzando più campioni di controllo a base di urina umana con tre lotti diversi di test NEPHROCHECK®. L'analisi è stata completata in conformità ai metodi descritti nelle linee guida CLSI EP5-A2<sup>18</sup>. È stato valutato ciascun campione di controllo su un totale di 240 test provenienti da tre diversi lotti di kit per test (80 test a lotto). Questi dati sono stati raccolti in 40 diverse analisi condotte due volte al giorno per un totale di minimo 20 giorni di test. I risultati dello studio sono stati analizzati come descritto nelle linee guida CLSI EP5-A2<sup>18</sup>. I risultati rappresentativi di questa analisi sono presentati sotto nella **Tabella 3**.

**Tabella 3**

Biomarcatore	Campione di controllo	Concentrazione media (ng/ml)	Precisione dell'analisi		Precisione totale	
			SD	%CV	SD	%CV
TIMP-2	Controllo 1	2,7	0,3	10,7%	0,3	11,4%
	Controllo 2	139	11,1	8,0%	11,3	8,1%
IGFBP-7	Controllo 1	37,1	2,9	7,7%	2,9	7,9%
	Controllo 2	211	13,2	6,3%	14,0	6,6%

### Sostanze interferenti

Le seguenti sostanze, elencate nella sottostante **Tabella 4**, sono state valutate per l'interferenza con i dosaggi del biomarcatore nel test NEPHROCHECK®. Tali sostanze sono state valutate in conformità ai metodi descritti nelle linee guida CLSI EP7-A2<sup>19</sup>. Ciascuna sostanza è stata aggiunta a un pool di urina umana contenente circa 3 ng/ml di TIMP-2 e 56 ng/ml di IGFBP-7. Per confronto, lo stesso pool di urina umana utilizzato per preparare ciascun campione di test è stato utilizzato quale campione di controllo. Ciascun campione del test e del controllo è stato valutato con 30 o più test NEPHROCHECK®. Nessuna delle sostanze ha inciso sui risultati del dosaggio di TIMP-2 o IGFBP-7 alle concentrazioni elencate di seguito. Una concentrazione superiore al 15% (limite superiore dell'intervallo di sicurezza del 90%) è considerata un'interferenza significativa.

**Tabella 4**

Sostanza	Concentrazione interferente
Acetone	12000 umol/l
Acido ascorbico	170 umol/l
Bicarbonato di sodio	35000 umol/l
Creatinina	442 umol/l
Etanolo	86800 umol/l
Glucosio	55000 umol/l
Emoglobina	2000 ng/ml
Riboflavina	0,012 mg/ml
Urea	42900 umol/l

Le seguenti sostanze, elencate nella sottostante **Tabella 5**, sono state valutate per l'interferenza con i dosaggi del biomarcatore contenuti nel test NEPHROCHECK®. Tali sostanze sono state valutate in conformità ai metodi descritti nelle linee guida CLSI EP7-A2<sup>19</sup>. Le seguenti sostanze hanno interferito se aggiunte all'urina in concentrazioni superiori alle concentrazioni di interferenza indicate di seguito. Una concentrazione superiore al 15% (limite superiore dell'intervallo di sicurezza del 90%) è considerata un'interferenza significativa.

**Tabella 5**

Sostanza	Concentrazione interferente
Albumina	1,25 mg/ml
Birulina, coniugata	85,5 umol/l

### Condizioni interferenti

L'effetto del pH del campione di urina è stato valutato per ciascun dei dosaggi del biomarcatore contenuti nel test NEPHROCHECK®. I due pool di urina umana sono stati regolati a diversi valori di pH tra 4 e 10. Un pool di urina conteneva circa 3 ng/ml di TIMP-2 e 60 ng/ml di IGFBP-7. L'altro pool di urina conteneva circa 125 ng/ml di TIMP-2 e 250 ng/ml di IGFBP-7. Per entrambi i pool di urina, il pH del campione di urina non ha inciso sui risultati del dosaggio di TIMP-2 o IGFBP-7. Una concentrazione superiore al 15% (limite superiore dell'intervallo di sicurezza del 90%) è considerata un'interferenza significativa.

### Prodotti farmaceutici

I seguenti prodotti farmaceutici, elencati nella sottostante **Tabella 6**, sono stati valutati per l'interferenza con i dosaggi del biomarcatore nel test NEPHROCHECK®. Questi prodotti farmaceutici sono stati valutati in conformità ai metodi descritti nelle linee guida CLSI EP7-A2<sup>19</sup>. Ciascun prodotto farmaceutico è stato aggiunto a un pool di urina umana contenente circa 3 ng/ml di TIMP-2 e 56 ng/ml di IGFBP-7. Per confronto, lo stesso pool di urina umana utilizzato per preparare ciascun campione di test è stato utilizzato quale campione di controllo. Ciascun campione di test e del controllo è stato valutato con 30 o più test NEPHROCHECK®. Nessuna di queste sostanze ha inciso sui risultati di TIMP-2 o IGFBP-7 se aggiunta all'urina alle concentrazioni indicate di seguito. Una concentrazione superiore al 15% (limite superiore dell'intervallo di sicurezza del 90%) è considerata un'interferenza significativa.



**Tabella 6**

Sostanza	Concentrazione interferente
Acetaminofene	1324 umol/l
Amoxicillina	206 umol/l
Aspirina	3620 umol/l
Caffeina	308 umol/l
Ciprofloxacina	30,2 umol/l
Dopamina	5,87 umol/l
Fentanil	297 umol/l
Furosemide	181 umol/l
Eparina	3000 unità/l
Idrocodone	0,67 umol/l
Ibuprofene	2425 umol/l
Insulina	0,071 unità/l
Lisinopril	0,74 umol/l
Metoprololo	18,7 umol/l
Midazolam	3,5 umol/l
Morfina	1,75 umol/l
Ondansetron	0,39 umol/l
Propofol	89,8 umol/l
Vancomicina	69 umol/l

Le seguenti sostanze, elencate nella seguente **Tabella 7**, sono state valutate per l'interferenza con i dosaggi del biomarcatore contenuti nel test NEPHROCHECK®. Tali sostanze sono state valutate in conformità ai metodi descritti nelle linee guida CLSI EP7-A2<sup>19</sup>. Le seguenti sostanze hanno causato un'interferenza se aggiunte all'urina in concentrazioni superiori alle concentrazioni di interferente indicate di seguito. Una concentrazione superiore al 15% (limite superiore dell'intervallo di sicurezza del 90%) è considerata un'interferenza significativa.

**Tabella 7**

Sostanza	Concentrazione interferente
Blu di metilene	1,3 umol/l

### Potenziali cross - reagenti

I dosaggi del biomarcatore nel test NEPHROCHECK® sono stati valutati per la reattività crociata con le seguenti proteine correlate. È stato preparato un campione di test per ciascuna proteina con potenziale reattività crociata. Questo campione è stato preparato aggiungendo la proteina di interesse a un pool di urina umana contenente circa 3 ng/ml di TIMP-2 e 56 ng/ml di IGFBP-7. Per confronto, lo stesso pool di urina umana utilizzato per preparare ciascun campione di test è stato utilizzato quale campione di controllo. Ciascun campione di test e del controllo è stato testato con 30 o più test NEPHROCHECK®. I risultati della concentrazione del biomarcatore di ciascun test e il campione di controllo sono stati

confrontati per stabilire la percentuale di reattività crociata associata a ciascuna proteina con potenziale reattività crociata. Di seguito sono presentati i risultati di questo test nella **Tabella 8**.

**Tabella 8**

Reattività crociata con proteina correlata			
Cross - Reagente della proteina	Concentrazion e di cross - reagente (ng/ml)	TIMP-2	IGFBP-7
		% Reattività crociata	% Reattività crociata
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	—

## Prestazioni cliniche

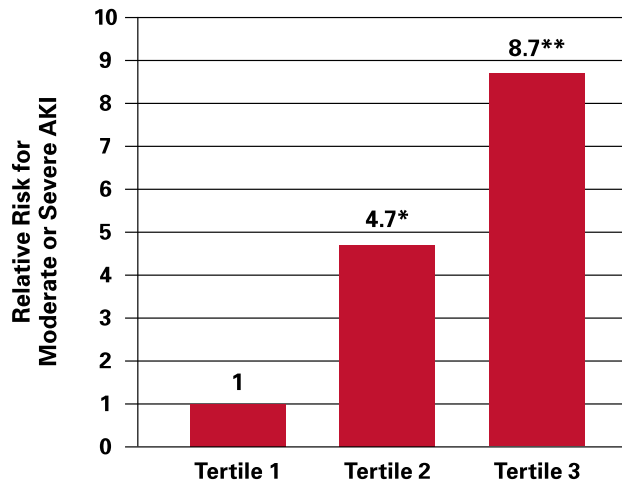
### Gruppo di studio di malattia critica

Campioni di urina prelevati da soggetti adulti con malattia critica sono stati utilizzati per convalidare il test NEPHROCHECK® come ausilio nella valutazione del rischio di AKI nei pazienti affetti da malattia critica. Questi campioni sono stati prelevati in tre gruppi distinti presso due sedi in America del Nord e una sede in Europa. Queste sedi hanno arruolato soggetti che erano in terapia intensiva o in procinto di essere ammessi alla terapia intensiva, con almeno un fattore di rischio di AKI, quale sepsi, ipotensione, trauma maggiore, emorragia, esposizione a mezzi di contrasto radiologici o a antibiotici per via endovenosa. Sono stati raccolti dati dai tre gruppi per formare il gruppo di studio. Per ciascun soggetto del gruppo di studio, sono stati raccolti, entro 18 ore dal momento dell'arruolamento, fino a tre campioni di biomarcatore di urina. Il gruppo di studio comprendeva 586 soggetti: il 58% maschi, il 92% bianchi/caucasici, con età media ( $\pm$ SD) di 62 ( $\pm$ 15) anni.

Lo stato di AKI è stato determinato utilizzando i criteri RIFLE completi (basati sui valori di creatinina sierica e minzione)<sup>1</sup>. Un'osservazione di RIFLE-I o RIFLE-F entro l'intervallo di 12 ore a partire dal momento della raccolta di ciascun campione fino a 12 ore dopo la raccolta è stata classificata come positiva per AKI moderata o grave, mentre l'assenza di RIFLE-I o RIFLE-F entro l'intervallo di 12 ore è stata classificata come negativa per AKI moderata o grave per il campione. Dei 586 soggetti del gruppo dello studio, 64 sono stati classificati come positivi per AKI moderata o grave per almeno una raccolta di campione.

I risultati del test NEPHROCHECK® per i campioni del gruppo di studio sono stati divisi in terzili definiti dal 33° e dal 67° percentile dei valori ottenuti per l'intero gruppo di studio. Il 33° e il 67° percentile corrispondevano ai risultati del test NEPHROCHECK® rispettivamente di 0,14 e -0,43. Il rischio (corrispondente alla probabilità) di AKI grave o moderata è stato calcolato per ciascun terzile ed è risultato aumentare monotonicamente ( $p < 0,0001$ ) con l'aumento del terzile come segue: per terzile 1, rischio = 2,1%; per terzile 2, rischio = 9,8%; per terzile 3, rischio = 18,2%. Il rischio relativo di AKI era di 4,7 e 8,7 rispettivamente per il secondo paragonato al primo terzile e il terzo paragonato al primo terzile (**Figura 1**).

**Figura 1. Rischio relativo di AKI grave o moderata per terzili dei risultati del test NEPHROCHECK®. \*p < 0,0001 per rischio relativo al primo terzile, \*\*p < 0,0001 per rischio relativo al primo terzile e p < 0,03 per rischio relativo al secondo terzile.**



### Gruppo apparentemente sano

I risultati del test NEPHROCHECK® per campioni urinari prelevati da 383 soggetti adulti apparentemente sani sono stati utilizzati per stabilire l'intervallo di riferimento per soggetti sani. Di questo gruppo, il 45,6% erano maschi e il 68,1% bianchi/caucasici. L'età media ( $\pm$ SD) era di 57 ( $\pm$ 16) anni. Gli intervalli di riferimento sono stati determinati utilizzando il metodo non parametrico. L'intervallo di riferimento corrispondente al 2,5° fino al 97,5° percentile era da 0,03 a 1,93 per i soggetti sani (**Tabella 9**). I risultati del test NEPHROCHECK® ad altri percentili comunemente riportati sono forniti nella **Tabella 9**. Per il confronto, la **Tabella 9** fornisce anche i risultati di campioni raccolti dai soggetti nel gruppo dello studio di malattia critica, raggruppato da fase RIFLE massima entro 12 ore dalla raccolta del campione. Questi intervalli di riferimento sono forniti esclusivamente come linee guida e non sono intesi quali valori critici o limiti per decisioni mediche. Ciascun laboratorio dovrà stabilire i propri intervalli di riferimento. Le istruzioni per stabilire gli intervalli di riferimento sono indicate nelle linee guida CLSI C28-A3c.<sup>20</sup>

**Tabella 9. Risultati del test NEPHROCHECK® a specifici percentili determinati per i campioni raccolti da soggetti sani e da soggetti con malattia critica. I campioni provenienti da soggetti con malattia critica sono stati raggruppati dalla fase di RIFLE massima entro 12 ore dalla raccolta.<sup>21</sup>**

Risultati del test NEPHROCHECK® ("AKIRisk")				
Percentile	Soggetti sani	Soggetti con malattia critica		
		Senza AKI	RIFLE R	RIFLE I o 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

## Bibliografia

- 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).
- 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).
- 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).
- Kellum, J. A. Acute kidney injury. *Crit Care Med.* **36**, S141-S145 (2008).
- 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).
- 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).
- 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).
- 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).
- 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).
- 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).
- 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).
- 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.















## Informazioni di contatto e per gli ordini


Kit per test NEPHROCHECK® (cod. 500003)

Per domande relative all'uso o alle prestazioni del kit per test NEPHROCHECK® o a qualsiasi prodotto Astute Medical, Inc., contattare l'assistenza tecnica Astute.

Astute Medical, Inc.  
 3550 General Atomics Ct.  
 Building 2  
 San Diego, CA 92121 Stati Uniti  
 Telefono: +1 (855) 317-2788  
 Fax: +1 (858) 332-0690  
 E-mail: [customerservice@astutemedical.com](mailto:customerservice@astutemedical.com)  
 E-mail: [technicalsupport@astutemedical.com](mailto:technicalsupport@astutemedical.com)

## Glossario dei simboli

	Produttore
	Rappresentante autorizzato per la Comunità Europea
	Conformità europea
	Consultare le istruzioni per l'uso
	Dispositivo medico per diagnostico <i>in vitro</i>
	Codice articolo
	Codice di lotto
	Scadenza
	Non riutilizzare
	Limite di temperatura
	Sensibile all'umidità
	Fotosensibile
	Rischi biologici
	Sufficiente per

	Ricostituzione necessaria
<b>CONTENTS</b>	Contenuto della confezione
<b>CONJUGATE VIAL</b>	Fiala di coniugato
<b>BUFFER VIAL</b>	Fiala tampone
<b>TEST BUFFER SOLUTION</b>	Soluzione tampone del test
<b>RFID LOT</b>	Lotto RFID
<b>RFID NEPHROCHECK</b>	Scheda RFID NEPHROCHECK®
<b>TEST KIT</b>	Kit per test

## Contratto di licenza dell'utente finale

L'ACQUISTO E/O L'USO DI QUESTO PRODOTTO COSTITUISCE IL RICONOSCIMENTO E L'ACCETTAZIONE DEI TERMINI E DELLE CONDIZIONI RIPORTATI NEL PRESENTE CONTRATTO DI LICENZA PER L'UTENTE FINALE

Con il presente documento Astute Medical, Inc. (collettivamente con le proprie consociate, "Astute") riconosce all'acquirente/utente ("acquirente/utente") di questo prodotto l'autorizzazione limitata per l'uso del prodotto unicamente per gli scopi specificati nella relativa etichetta approvata. L'acquirente/utente accetta inoltre di usare il prodotto esclusivamente per tali scopi e non per fini diversi.

Se l'acquirente/utente non accetta i termini e le condizioni riportati nel presente Contratto di Licenza per l'Utente Finale può contattare Astute entro dieci (10) giorni dal ricevimento del prodotto al fine di restituire il prodotto non utilizzato nella confezione non aperta e ottenere il rimborso totale.

GARANZIA LIMITATA. PER IL PERIODO DI GARANZIA STABILITO, ASTUTE GARANTISCE CHE QUESTO PRODOTTO È (A) DI BUONA QUALITÀ E PRIVO DI DIFETTI SOSTANZIALI, (B) FUNZIONANTE SECONDO LE SPECIFICHE PERTINENTI CITATE NEL MANUALE DEL PRODOTTO, E (C) APPROVATO DALLE AGENZIE GOVERNATIVE COMPETENTI PER LA VENDITA DI PRODOTTI PER L'USO PREVISTO COME DESCRITTO NEL MANUALE O NEL VOLANTINO DEL PRODOTTO APPLICABILE FINO ALLA DATA DI SCADENZA INDICATA, OPPURE PER ASTUTE140® METER PER UN PERIODO DI DODICI (12) MESI DALLA DATA DI SPEDIZIONE (LA "GARANZIA LIMITATA"). SE IL PRODOTTO NON SODDISFA I REQUISITI DELLA PRESENTE GARANZIA LIMITATA, COME RIMEDIO ESCLUSIVO ASTUTE È TENUTA A RIPARARE O SOSTITUIRE, A PROPRIA ASSOLUTA DISCREZIONE, IL PRODOTTO IN QUESTIONE.

AD ECCEZIONE DELLA GARANZIA LIMITATA QUI ESPOSTA, NELLA MISURA CONSENTITA DALLE LEGGI APPLICABILI, ASTUTE NEGA QUALSIASI GARANZIA, ESPLICITA O IMPLICITA, TRA CUI, A TITOLO ESEMPLIFICATIVO MA NON ESAUSTIVO, TUTTE LE GARANZIE DI COMMERCIALITÀ, IDONEITÀ PER USO SPECIFICO E NON VIOLAZIONE RIFERITE AL PRODOTTO IN QUESTIONE.

LA RESPONSABILITÀ MASSIMA DI ASTUTE RISPETTO A QUALSIASI RICHIESTA DI RISARCIMENTO AVANZATA DA UN CLIENTE NON SUPERERÀ IL PREZZO NETTO PAGATO PER IL PRODOTTO IN QUESTIONE.

NESSUNA PARTE SARÀ RESPONSABILE NEI CONFRONTI DELLE ALTRE PARTI PER DANNI SPECIFICI, INDIRECTI O CONSEGUENTI, O PER PERDITA DI ATTIVITÀ, PROFITTI, DATI O REDDITO, ANCHE SE LA PARTE LESA È AVVISATA IN ANTICIPO DELLA POSSIBILITÀ CHE TALI DANNI SI VERIFICHINO.

La Garanzia Limitata qui esposta non è applicabile se il prodotto è stato sottoposto ad abuso fisico, uso improprio, uso anomalo, uso non compatibile con il manuale o il volantino del prodotto, frode, alterazione, stress fisico, negligenza o incidenti.

Qualsiasi richiesta di intervento in garanzia conformemente alla Garanzia Limitata deve essere avanza per iscritto entro il periodo di validità della Garanzia Limitata applicabile.

L'acquirente/utente accetta di usare questo prodotto in stretta conformità con tutte le leggi, le normative e le linee guida locali, regionali e statali, nonché secondo le prassi del settore.

L'acquirente/utente accetta inoltre di non rivendere o altresì trasferire questo prodotto a qualsiasi altra persona o entità senza il preciso consenso scritto preventivo di Astute Medical, Inc. Le informazioni sulla rivendita o la distribuzione commerciale dei prodotti di Astute Medical, Inc. possono essere richieste scrivendo a [info@astutemedical.com](mailto:info@astutemedical.com) oppure a Astute Medical Inc., General Atomics Court, MS 02/641, San Diego, CA, 92121, Stati Uniti.

Le eventuali modifiche o aggiunte al presente Contratto di Licenza per l'Utente Finale saranno vincolanti per le parti solo se redatte in forma scritta e firmate dai rispettivi responsabili autorizzati dalle parti.

©2014 Astute Medical, Inc. Per informazioni riguardanti i marchi registrati e gli altri diritti di proprietà intellettuale applicabili a questo prodotto si prega di visitare la pagina [AstuteMedical.com/about/intellectual-property](http://AstuteMedical.com/about/intellectual-property). PN 0310IT Rev A 23/07/2014