



## Bipacksedel för NEPHROCHECK-testkit

Endast för export. Säljs inte i USA.



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



MDSS GmbH  
Schiffgraben 41  
30175 Hannover  
Tyskland

### Avsedd användning

NEPHROCHECK-testet är en enhet för *in vitro*-diagnostik som kvantitativt mäter proteinerna TIMP-2 (metalloproteinshämmare-2 för vävnad) och IGFBP-7 (bindande insulinlikt tillväxtfaktorprotein-7), vilka förknippas med njurfunktion i mänsklig urin, genom fluorescensimmunoanalys på ASTUTE140 Meter. Testresultatet är avsett att tillsammans med klinisk bedömning användas som ett hjälpmedel för att riskbedöma akuta njurskador hos mycket sjuka människor. NEPHROCHECK-testet är receptbelagt.

### Sammanfattning och förklaring

Akut njurskada (AKI, Acute kidney injury) är en av de vanligaste och allvarligaste morbiditeterna hos allvarligt sjuka patienter under sjukhusvistelser, och förknippas med en mängd akuta och kroniska tillstånd.<sup>1-6</sup> Den finansiella och hälsorelaterade bördan av AKI är enorm, med substantiellt ökad dödlighet, morbiditet, längre vistelser på intensivavdelningar och sjukhuskostnader, såväl som mer långsiktiga hälsokonsekvenser.<sup>7-13</sup> Test för att bedöma AKI tillhandahåller viktig information till läkare och kan, tillsammans med annan tillgänglig klinisk information, hjälpa läkare optimera patientvården.<sup>4,13-14</sup>

### Principerna av NEPHROCHECK-testproceduren

NEPHROCHECK-testet är en engångspatron som består av analyser för två proteinbiomarkörer, TIMP-2, metalloproteinshämmare-2 för vävnad och IGFBP-7, bindande insulinlikt tillväxtfaktorprotein-7, på en membrantestrensa innesluten i en plastkåpa som använder en sandwich-immunoanalysteknik. Under testproceduren applicerar operatören ett färskt eller tinat (dvs. tidigare fryst) kliniskt urinprov (blandat med etiketterat fluorescerande konjugat) på NEPHROCHECK-testpatronen och för sedan in testpatronen i ASTUTE140 Meter för inkubering, avläsning, resultatberäkning och resultatvisning. ASTUTE140 Meter är en bänk-/bordsanalysator som konverterar den fluorescerande signalen från var och en av de båda immunoanalyskoncentraterna av TIMP-2 och IGFBP-7 som finns i NEPHROCHECK-testpatronen till ett enda numeriskt resultat.

### Medföljande materiel

NEPHROCHECK-testpatronen och NEPHROCHECK-testkitet innehåller alla reagens som krävs för att skapa NEPHROCHECK-testresultat i urinprov från vuxna människor.

NEPHROCHECK-testpatronen och flaskan med NEPHROCHECK-testkonjugatet innehåller:

- Mus-monoklonala och get-polyklonala antikroppar mot TIMP-2
- Mus-monoklonala och get-polyklonala antikroppar mot IGFBP-7
- Fluorescerande färg

- Stabiliseringsmedel
- Hjälppåren

NEPHROCHECK-testkitet (Delnummer 500003) innehållande:

- NEPHROCHECK-test ..... 25
- NEPHROCHECK-test konjugatflaska **CONJUGATE VIAL** ..... 25
- NEPHROCHECK-test RFID-kort **RFID NEPHROCHECK** ..... 1
- NEPHROCHECK-test buffert (2 x 5 ml) **BUFFER VIAL** ..... 1
- NEPHROCHECK-testkit bipacksedel ..... 1

### Materiel som krävs men inte medföljer

- ASTUTE140 Meter-kit (delnummer 500000)
- NEPHROCHECK flytande kontrollkit (delnummer 500005)
- NEPHROCHECK enhet för elektronisk kvalitetskontroll (EQC) (delnummer 400013)
- Kalibrerad precisionspipett, kapabel att fördela 100 µl

### Varningar och försiktighetsuppsmaningar

- För *in vitro*-diagnostik.
- NEPHROCHECK-testet är avsett att användas av utbildad vårdpersonal.
- Använd inte NEPHROCHECK-testkitet efter det utgångsdatum som finns på lådans utsida.
- Var noga med att följa de anvisningar och procedurer som beskrivs i denna bipacksedel.
- Förvara NEPHROCHECK-testpatronen och NEPHROCHECK-konjugatflaskan i den förseglade påsen tills de ska användas.
- Patientprov, använda NEPHROCHECK-testpatroner och använda pipettspetsar kan vara infektiösa. Rätt hantering och kasseringsmetoder i enlighet med gällande bestämmelser ska beaktas.
- NEPHROCHECK-testet ska endast användas med ASTUTE140 Meter och NEPHROCHECK flytande kontrollkit.
- NEPHROCHECK-konjugatflaskorna som kommer med NEPHROCHECK-testkitet får endast användas med NEPHROCHECK-testpatronerna som finns i samma kitlåda. NEPHROCHECK-konjugatflaskorna får inte användas med andra patroner som kommer i andra lådor eller tillsammans med andra produkter.
- NEPHROCHECK-testkitet kräver att man använder kalibrerade precisionspipetter. Vi rekommenderar att användare granskar de korrekta procedurerna för användning av dessa enheter för att säkerställa korrekt volymfördelning.
- För att minimera kontaminering ska pipettspetsar slängas och en ny spets användas för varje nytt prov.
- Patientidentifikationsuppgifter som innehåller specialtecknen "+", "&" eller "@" ska endast anges på ASTUTE140 Meter med en streckkod – dessa tecken får inte anges på ASTUTE140 Meter med ett externt tangentbord.

### Förvarings- och hanteringskrav

- Innan man använder NEPHROCHECK-testkitet ska testkomponenterna inspekteras för skador. Använd inte NEPHROCHECK-testkitet om du hittar några skador.
- Materialet i konjugatflaskan för NEPHROCHECK-testet är frystorkat.
- Komponenterna i ett öppnat NEPHROCHECK-testkit är stabila fram till utgångsdatumet som finns på lådan när de förvaras vid 4–25 °C (39,2–77 °F).
- Bufferten för ett öppnat NEPHROCHECK-test är stabil fram till utgångsdatumet som finns på flaskans etikett eller fram till 28 dagar efter att man först har öppnat flaskan (beroende på vilket som inträffar först) när den oanvända delen förvaras korrekt vid 4–25 °C (39,2–77 °F).
- Varje NEPHROCHECK-test och NEPHROCHECK-konjugatflaska är endast avsedd för engångsbruk.
- Efter att man har slutfört alla test som inkluderas i kitlådan ska man slänga eventuell återstående NEPHROCHECK-testbuffert enligt gällande bestämmelser.

Om kitmateriel förvaras i kylan ska man låta dessa komponenter uppnå en driftstemperatur på 18–25 °C (64–77 °F) och en driftsfuktighet på 30–50 % RH innan man öppnar påsen.

## Sätta igång

Varje NEPHROCHECK-testparti måste registreras med ASTUTE140 Meter med hjälp av det bifogade RFID-kortet innan det används.

Konfigurera ASTUTE140 Meter och kör procedurerna ASTUTE140 elektronisk kvalitetskontroll (EQC) och NEPHROCHECK flytande kvalitetskontroll (LQC). (Se "Installation" och "Drift av ASTUTE140 Meter" i användarmanualen för ASTUTE140 Meter för mer detaljerade instruktioner.)

## RFID-kort och partiregistrering

Varje ny ASTUTE140-enhet för elektronisk kvalitetskontroll (EQC), NEPHROCHECK flytande kvalitetskontroll och NEPHROCHECK-testkit levereras med ett eller flera RFID-kort. Dessa RFID-kort innehåller partispecifik produktinformation såsom produktpartinummer, utgångsdatum och kalibreringsinformation. RFID-kort måste användas för att överföra (eller registrera) partispecifik information för varje nytt kit till ASTUTE140 Meter innan man använder det för första gången. För att registrera ett kit- eller enhetsparti tar man fram det eller de RFID-kort som följer med kitet eller enheten och utför stegen nedan. (Se "Drift av ASTUTE140 Meter" i användarmanualen för ASTUTE140 Meter för mer detaljerade instruktioner.)

OBS: NEPHROCHECK flytande kontrollkit levereras med två RFID-kort, ett kort för varje kontrollnivå. Registreringsprocessen för den flytande kontrollen måste utföras för varje kontrollnivå.

### Hur man registrerar RFID-kort med ASTUTE140 Meter (överföra partispecifik information)

1. Från **Huvudmenyn** använder man navigeringstangenterna (piltangenterna) för att markera och välja ikonen Operatörsmeny.
2. Tryck på den högra funktionsknappen för att visa skärmen **Hantera partier**.
3. Använd funktionsknappen för att välja **Hantera testpartier** eller använd pilknapparna för att markera och välja **Hantera LQC-partier** eller **Hantera EQC-enheter**.
4. Skärmen **Registrerad** kommer att visas och ange eventuella tidigare registrerade partier (**Testpartier**, **LQC** eller **EQC-enheter**), tryck på **Alternativ** med den högra funktionsknappen.
5. När popupmenyn **Alternativ** visas använder du pilknapparna för att markera **Registrera parti** (eller **Enhet** för EQC) och trycker på den högra funktionsknappen för att **Välja**.
6. När du uppmanas att göra det håller du RFID-kortet mot det numeriska tangentbordet och trycker på den högra funktionsknappen för att välja **OK**.
7. Om registreringen var framgångsrik visas en skärm som anger att partinumret (eller enheten) har lästs in från RFID-kortet. Tryck på den högra funktionsknappen för att välja **Godkänt**. Partiet eller enheten som registrerades ska nu visas i listan över registrerade partier eller enheter.
8. Om det/den inte registrerades korrekt kommer ett felmeddelande att visas. Tryck på den högra funktionsknappen för att välja **OK** och stänga felmeddelandet. Upprepa stegen ovan. Om registreringen misslyckas en andra gång ska du kontakta Astute tekniska support.
9. Efter användning ska RFID-kortet returneras till sitt fodral och förvaras tillsammans med det partinummer det kom med.
10. För att registrera en andra flytande kontroll i en uppsättning eller registrera ett annat parti eller en annan enhet, använd pilknapparna för att välja **Registrera parti** eller **Enhet** från popupmenyn **Alternativ** och upprepa stegen ovan.

## Insamling och förberedelse av prov

NEPHROCHECK-testet är endast avsett att användas med färsk eller fryst urin från vuxna människor. Andra provtyper har inte karakteriserats.

### Icke frysta/icke kylda prover

1. Samla in ett färskt urinprov, cirka 10 ml, i en ren provtagningsbehållare utan tillsatser. För patienter med innevarande katetrar ska insamlingspåsen först tömmas innan man tar ett färskt urinprov. Urinprovet kan även samlas in från en urometer, om en sådan finns. Transportera urinprovet till laboratoriet som ska köra NEPHROCHECK-testet.

OBS: Prov ska transporteras till laboratoriet och centrifugeras inom en timme efter att de har samlats in.

2. Blanda urinen i provinsamlingsbehållaren grundligt genom att vända upp och ned på den 8-10 gånger. Överför urinprovet från provinsamlingsbehållaren till ett rent centrifugrör. Centrifugera urinprovet i 10 minuter vid 1 000 x g vid 4 °C (39,2 °F). Efter att du har centrifugerat provet ska du överföra supernatantet till en ren behållare. Låt supernatantet uppnå rumstemperatur och testa det inom 5 timmar efter provinsamling. Om man inte kan testa provet inom 5 timmar efter insamling kan supernatanter kylas omedelbart efter centrifugering och testas inom 20 timmar efter provinsamling.

OBS: Prover som kommer att testas > 20 timmar efter insamling ska centrifugeras och supernatanterna ska snabbfrysas inom 2 timmar efter provinsamling. Supernatanter ska förvaras vid ≤ -70 °C (-94 °F) för framtida testning. Undvik att frysa och tina upp supernatant upprepade gånger.

## Frysta/kylda prov

1. För att testa frysta eller kylda prov ska man tina upp eller värma urinprov i ett vattenbad som håller rumstemperatur (18–25 °C, 64,4–73,4 °F) tills de tinats upp och värms till rumstemperatur, dock inte längre än 20 minuter.
2. När provet har tinats och/eller värmts upp till rumstemperatur vänder man försiktigt upp och ned på provröret 1-2 gånger för att blanda det. Se till att provet är ordentligt blandat innan du testar det. Testa provet omedelbart efter att du har blandat det.

OBS: Det kan finnas fällningar i provröret. Vänd alltid upp och ned på provet 1-2 gånger för att se till att provet har blandats väl innan testning, för att säkerställa korrekta mätresultat.

3. Supernatanter måste laddas i en NEPHROCHECK-testpatron inom en timme efter att patientprovet har placerats i vattenbadet.

## NEPHROCHECK-testprocedur

OBS:

- Testproceduren kräver användning av en kalibrerad precisionspipett för följande:
  - Tillägg av NEPHROCHECK-testbuffertlösning och urinprov till NEPHROCHECK-testkonjugatflaska
  - Införsel av prov till NEPHROCHECK-testpatron
- Innan man kör testet ska alla komponenter av NEPHROCHECK-testkitet befinna sig vid rumstemperatur, 18–25 °C (64–77 °F).

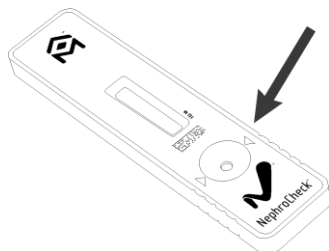
För att utföra NEPHROCHECK-testet, vidta följande steg:

1. Förberedelse:
  - a. Markera och välj **Kör patient** på ASTUTE140 Meters **Huvudmeny**.
  - b. Ange patient-ID manuellt eller skanna in det till ASTUTE140 Meter med hjälp av en streckodsläsare (om ansluten). Efter att du har bekräftat att rätt patient-ID och/eller prov-ID har angetts väljer du **Kör patient**. ASTUTE140 Meter-lådan öppnas automatiskt. (OBS: Patientidentifikationsuppgifter som innehåller specialtecknen "+", "&" eller "@" ska endast anges på ASTUTE140 Meter med en streckod – dessa tecken får inte anges på ASTUTE140 Meter med ett externt tangentbord.
  - c. Ta ur den nya NEPHROCHECK-testpatronen från foliepåsen och placera den på en plan yta.
  - d. Ta ur NEPHROCHECK-testkonjugatflaskan från påsen.
  - e. Ta bort korken från NEPHROCHECK-testkonjugatflaskan. Inspektera locket visuellt för att se till att konjugatpärlan inte har fäst sig vid locket. Om pärlan har fäst sig vid locket sätter du tillbaka locket på flaskan och knackar på det tre gånger. Upprepa om det behövs, tills pärlan faller ned i flaskan. Rör inte vid pärlan eller försök ta bort den från locket på något annat sätt.
  - f. Pipettera 100 µL av NEPHROCHECK-testbuffertlösningen till NEPHROCHECK-testkonjugatflaskan. Släng pipettspetsen enligt gällande bestämmelser.
 

OBS: Konjugatvätskan in flaskan ska användas så fort den har lösts upp.

OBS: Varje flaskas med NEPHROCHECK-testbuffertlösning innehåller tillräckligt med buffertlösning för att köra alla test i NEPHROCHECK-testkitet. Släng inte buffertlösningen tills alla test som kommer med NEPHROCHECK-testkitet har använts.

OBS: NEPHROCHECK-testbuffertlösningen används också för att köra flytande kontroller. Släng inte buffertlösningen förrän alla kontroller har utförts och godkänts.
  - g. Med en ny pipettspets lägger du till 100 µL centrifugerat urin- eller flytande kontrollprov till NEPHROCHECK-testkonjugatflaskan. Blanda noggrant (blanda minst tre gånger med pipettspetsen).
  - h. Pipettera 100 µL blandat prov-/konjugatlösning i den valda provporten på NEPHROCHECK-testpatronen. Vänta ungefär en minut tills provet har sugits upp i den runda brunnen.



## 2. Köra NEPHROCHECK-testet:

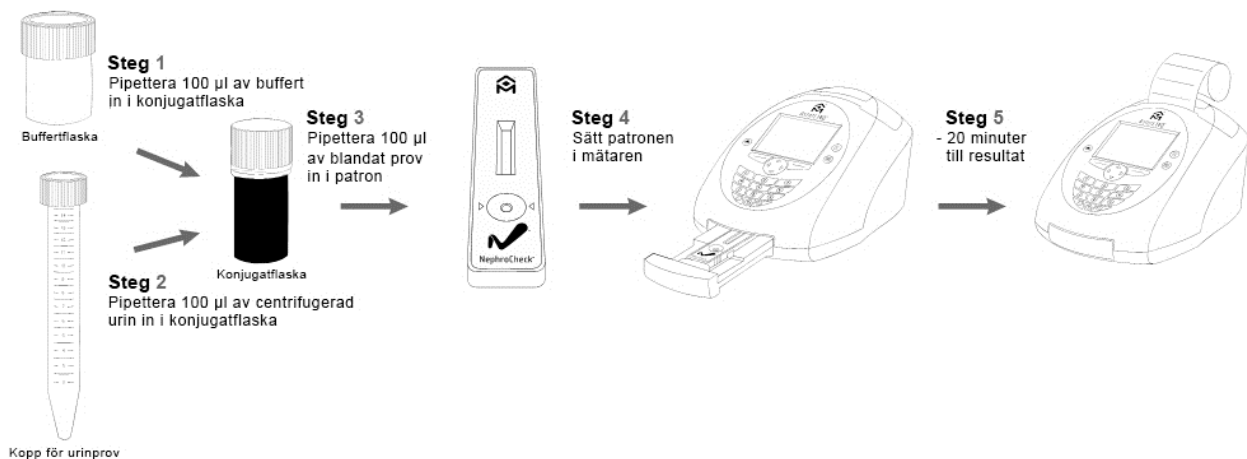
- Håll NEPHROCHECK-testpatronen i handtagen på patronens sidor och placera den i ASTUTE140 Meter-lådan med logotypen Astute Medical vänd mot mätarlådans insida. Håll NEPHROCHECK-testpatronen vågrätt och undvik att luta testpatronen när den sätts i ASTUTE140 Meter-lådan.
- Stäng ASTUTE140 Meter-lådan. Efter cirka 20 minuter kommer ett enda numeriskt testresultat att visas.
- Skjut ut ASTUTE140 Meter-lådan. Ta ur NEPHROCHECK-testpatronen och släng den och konjugatflaskan enligt gällande bestämmelser.

## 3. Granska NEPHROCHECK-testresultaten:

När testet har körts följer du anvisningarna i användarmanualen för ASTUTE140 Meter för att skriva ut resultat (om så önskas) eller ladda upp resultat till laboratorieinformationssystemet (LIS).

Om NEPHROCHECK-testet har misslyckats kommer ett mätarfelmeddelande att påvisa att resultatet är ogiltigt och att en ny patron ska köras. Om proceduren misslyckas en andra gång kontaktar du Astutes tekniska support (se "Beställning och kontaktuppgifter").

## FÖRBEREDELSEPROCESS FÖR NEPHROCHECK-test



## Resultat

ASTUTE140 Meter konverterar den fluorescerande signalen från var och en av de båda immunoanalyserna (TIMP-2 och IGFBP-7) som finns i NEPHROCHECK-testpatronen till ett enda numeriskt riskresultat ("AKIRisk"). NEPHROCHECK-testresultatet beräknas av ASTUTE140 Meter som produkten av de uppmätta koncentrationerna av de två biomarkörerna, TIMP-2 och IGFBP-7 (uppmätt som ng/ml), delat med 1 000:

$$\text{NEPHROCHECK-testresultat ("AKIRisk")} = ([\text{TIMP-2}] * [\text{IGFBP-7}]) / 1\ 000 \text{ (enheter} = (\text{ng/ml})^2 / 1\ 000)$$

NEPHROCHECK-testresultatet visas på ASTUTE140 Meters skärm efter att NEPHROCHECK-testproceduren har slutförts. Resultat för de enskilda markörerna visas inte. Testresultatet visas utan enheter.

## Standardisering

Koncentrationsresultat för var och en av analyserna i NEPHROCHECK-testet kan spåras till referensstandardlösningar som innehåller definierad massa (koncentration) av TIMP-2- och IGFBP-7-proteiner enligt EN ISO 17511<sup>15</sup>. NEPHROCHECK-testet och NEPHROCHECK flytande kontroller kan spåras till samma referensstandardlösningar.

## Beaktanden gällande kvalitetskontroll

Varje NEPHROCHECK-testpatron innehåller två upptäcktsområden som används som intern kontroll (en positiv och en negativ kontroll). Dessa positiva och negativa kontroller körs automatiskt med varje prov för att säkerställa att NEPHROCHECK-testpatronen och ASTUTE140 Meter är i fungerande skick. Om den automatiska kontrollen av dessa två interna kontroller visar att kontrollvärdesresultaten inte ligger inom fördefinierade gränser kommer mätaren att visa ett felmeddelande, och testresultatet kommer inte att rapporteras. Dessa kontroller finns i tillägg till de externa NEPHROCHECK flytande kontrollerna.

God laboratoriepraxis rekommenderar att NEPHROCHECK flytande kontroller ska testas:

- Var 30:e dag
- Vid varje nytt partinummer av NEPHROCHECK-testkit

- Vid varje ny leverans av NEPHROCHECK-testkit
- Enligt standard kvalitetkontrollprocedurer på ditt laboratorium.

## Begränsningar av NEPHROCHECK-testproceduren

Testresultat ska utvärderas i sammanhang med alla kliniska och laboratoriedata som finns tillgängliga. I de fall då testresultaten inte överensstämmer med den kliniska utvärderingen ska ytterligare test utföras i enlighet med detta.

## Prestandaegenskaper

### Analytisk känslighet

Blankgränsen (limit-of-blank, LoB) fastställdes för var och en av biomarkörsanalyserna i NEPHROCHECK-testet i enlighet med de metoder som framställs i CLSI-riktlinjen EP17-A<sup>16</sup>. Ett blankt urinprov utvärderades på totalt 240 test från tre olika partier testkit (80 test per parti). Dessa data samlades in över 40 separata körningar som utfördes två gånger om dagen under totalt 20 dagars testning. Blankgränsen är den 95:e percentilen av de uppmätta resultaten. Blankgränsen för varje analys presenteras nedan i **Tabell 1**:

**Tabell 1**

Biomarkör	Blankgräns
TIMP-2	0,6 ng/ml
IGFBP-7	0,7 ng/ml

Dessutom fastställdes detektionsgränsen (limit-of-detection, LoD) och bestämningsgränsen (limit-of-quantitation, LoQ) för var och en av biomarkörsanalyserna. Sex prov med mänsklig urin som innehöll låga nivåer av båda biomarkörerna testades med 60 test från tre partier testkit (20 test per parti). Dessa data samlades in över 10 separata körningar som utfördes två gånger om dagen över totalt 5 dagars testning. De uppmätta resultaten analyserades som beskrivet i CLSI-riktlinjen EP17-A<sup>16</sup>. Representativa resultat av denna analys presenteras nedan i **Tabell 2**:

**Tabell 2**

Biomarkör	Detektionsgräns	Bestämningsgräns
TIMP-2	1,1 ng/ml	1,1 ng/ml
IGFBP-7	3,6 ng/ml	3,6 ng/ml

### Linjäritet

Linjäriteten av biomarkörsanalyserna i NEPHROCHECK-testet utvärderades enligt CLSI-riktlinjen EP6-A<sup>17</sup>. Tre urinprov som innehöll olika nivåer av TIMP-2 och IGFBP-7 blandades med tre separata urinprov som innehöll låga nivåer av TIMP-2 och IGFBP-7. Dessa prover blandades för att förbereda elva testprov med TIMP-2-koncentrationer från 0,8 ng/ml till 250 ng/ml och tio testprover med IGFBP-7-koncentrationer från 26 ng/ml till 620 ng/ml. Alla prover testades med minst nio test från ett enda parti testkit. Koncentrationsresultaten för både TIMP-2 och IGFBP-7 låg inom 15 % av deras förväntade värden för alla testprover.

### Mätbara intervall

TIMP-2: 1,2–225 ng/ml

IGFBP-7: 20–600 ng/ml

NEPHROCHECK-testresultat ("AKIRisk"): 0,02–135

NEPHROCHECK-testresultat som ligger utanför det rapporterbara intervallet ovan rapporteras som antingen < 0,02 eller > 135,00 av ASTUTE140 Meter.

## Precision

Reproducerbarheten av biomarkörsanalyserna i NEPHROCHECK-testet fastställdes genom att testa flera kontrollprov baserade på mänsklig urin med tre olika partier NEPHROCHECK-test. Testning utfördes enligt de metoder som beskrivs i CLSI-riktlinjen EP5-A2<sup>18</sup>. Varje kontrollprov utvärderades på totalt minst 240 test från tre olika partier testkit (80 test per parti). Dessa data samlades in över 40 separata körningar som utfördes två gånger om dagen över totalt minst 20 dagars testning. Studieresultat analyserades som beskrivet i CLSI-riktlinjen EP5-A2<sup>18</sup>. Representativa resultat av denna analys presenteras nedan i **Tabell 3**.

**Tabell 3**

Biomarkör	Kontrollprov	Medelvärde koncentration (ng/ml)	Precision inom körning		Total precision	
			SD	%CV	SD	%CV
TIMP-2	Kontroll 1	2.7	0.3	10,7 %	0.3	11,4 %
	Kontroll 2	139	11.1	8,0 %	11.3	8,1 %
IGFBP-7	Kontroll 1	37.1	2.9	7,7 %	2.9	7,9 %
	Kontroll 2	211	13.2	6,3 %	14.0	6,6 %

## Interfererande substanser

Substanserna i **Tabell 4** nedan utvärderades för interferens med biomarkörsanalyserna i NEPHROCHECK-testet. Dessa substanser utvärderades enligt de metoder som beskrivs i CLSI-riktlinjen EP7-A2<sup>19</sup>. Varje substans lades till en pool av mänsklig urin som innehöll cirka 3 ng/ml TIMP-2 och 56 ng/ml IGFBP-7. I jämförelsesyfte användes samma urinpool som användes för att förbereda varje testprov även som ett kontrollprov. Varje test- och kontrollprov utvärderades med 30 eller fler NEPHROCHECK-test. Inga av dessa substanser interfererade med analysresultaten för TIMP-2 eller IGFBP-7 när de lades till urin i de koncentrationer som listas nedan. Ett systematiskt fel som överstiger 15 % (övre gräns på 90 % konfidensintervall) betraktas som en signifikant interferens.

**Tabell 4**

Substans	Interferenskoncentration
Aceton	12 000 µmol/l
Askorbinsyra	170 µmol/l
Natriumbikarbonat	35 000 µmol/l
Kreatinin	442 µmol/l
Etanol	86 800 µmol/l
Glukos	55 000 µmol/l
Hemoglobin	2 000 µg/ml
Riboflavin	0,012 mg/ml
Urea	42 900 µmol/l

De substanser som listas nedan i **Tabell 5** utvärderades för interferens med biomarkörsanalyserna i NEPHROCHECK-testet. Dessa substanser utvärderades enligt de metoder som beskrivs i CLSI-riktlinjen EP7-A2<sup>19</sup>, som beskrivet ovan. Följande substanser orsakade interferens när de lades till urin i koncentrationer som översteg de interferenskoncentrationer som anges nedan. Ett systematiskt fel som överstiger 15 % (övre gräns på 90 % konfidensintervall) betraktas som en signifikant interferens.

**Tabell 5**

Substans	Interferenskoncentration
Albumin	1,25 mg/ml
Bilirubin, konjugerat	85,5 µmol/l

### Interfererande förhållanden

Effekten av urinprovets pH utvärderades för biomarköranalyserna i NEPHROCHECK-testet. Två pooler med mänsklig urin justerades till flera olika pH-värden mellan pH 4 och 10. En urinpool innehöll cirka 3 ng/ml TIMP-2 och 60 ng/ml IGFBP-7. Den andra urinpoolen innehöll cirka 125 ng/ml TIMP-2 och 250 ng/ml IGFBP-7. Urinprovets pH påverkade inte analysresultaten för TIMP-2 eller IGFBP-7 för någon av urinpoolerna. Ett systematiskt fel som överstiger 15 % (övre gräns på 90 % konfidensintervall) betraktas som en signifikant interferens.

### Läkemedel

De läkemedel som listas nedan i **Tabell 6** utvärderades för interferens med biomarköranalyserna i NEPHROCHECK-testet. Dessa läkemedel utvärderades enligt de metoder som beskrivs i CLSI-riktlinjen EP7-A2<sup>19</sup>. Varje läkemedel lades till en pool av mänsklig urin som innehöll cirka 3 ng/ml TIMP-2 och 56 ng/ml IGFBP-7. I jämförelsesyfte användes samma pool av mänsklig urin som användes för att förbereda varje testprov även som ett kontrollprov. Varje test och kontrollprov utvärderades med 30 eller fler NEPHROCHECK-test. Inga av dessa substanser interfererade med analysresultat för TIMP-2 eller IGFBP-7 när de lades till urin i de koncentrationer som listas nedan. Ett systematiskt fel som överstiger 15 % (övre gräns på 90 % konfidensintervall) betraktas som en signifikant interferens.

**Tabell 6**

Testsubstans	Interferenskoncentration
Acetaminofen	1 324 µmol/l
Amoxicillin	206 µmol/l
Aspirin	3 620 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	3 000 enhet/l
Hydrokodon	0,67 µmol/l
Ibuprofen	2,425 µmol/l
Insulin	0,071 enhet/l
Lisinopril	0,74 µmol/l
Metoprolol	18,7 µmol/l
Midazolam	3,5 µmol/l
Morfin	1,75 µmol/l
Ondansetron	0,39 µmol/l
Propofol	89,8 µmol/l
Vankomycin	69 µmol/l

De substanser som listas nedan i **Tabell 7** utvärderades för interferens med biomarköranalyserna i NEPHROCHECK-testet. Dessa substanser utvärderades enligt de metoder som beskrivs i CLSI-riktlinjen EP7-A2<sup>19</sup>, som beskrivet ovan. Följande substanser orsakade interferens när de lades till urin vid koncentrationer som översteg interferenskoncentrationerna som anges nedan. Ett systematiskt fel som överstiger 15 % (övre gräns på 90 % konfidensintervall) betraktas som en signifikant interferens.

**Tabell 7**

Testsubstans	Interferenskoncentration
Metylenblå	1,3 µmol/l



## Potentiella korsreaktanter

Biomarköranalyserna i NEPHROCHECK-testet utvärderades för korsreaktivitet med följande relaterade proteiner. Ett testprov förbereddes för varje potentiellt korsreagerande protein. Detta prov förbereddes genom att lägga till proteinet ifråga till en pool med mänsklig urin som innehöll cirka 3 ng/ml TIMP-2 och 56 ng/ml IGFBP-7. I jämförelsesyfte användes samma pool av mänsklig urin som användes för att förbereda varje testprov även som ett kontrollprov. Varje test och kontrollprov utvärderades med 30 eller fler NEPHROCHECK-test. Biomarkörkoncentrationsresultaten för varje test och kontrollprov jämfördes, för att fastställa % korsreaktivitet som förknippas med varje potentiellt korsreagerande protein. Resultaten av dessa test presenteras nedan i **Tabell 8**.

**Tabell 8**

Korsreaktivitet med relaterade proteiner			
Potentiell korsreaktant	Koncentration korsreaktant (ng/ml)	TIMP-2	IGFBP-7
		% korsreaktivitet	% korsreaktivitet
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	--

## Kliniska prestanda

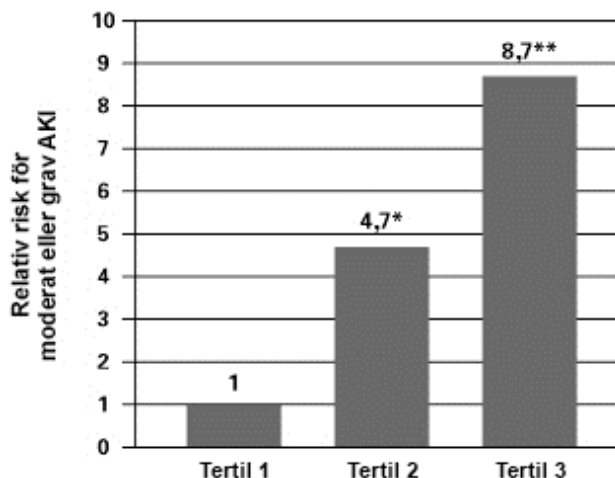
### Kritiskt sjuk studiekohort

Man samlade in urinprov från kritiskt sjuka vuxna patienter och använde dem för att validera NEPHROCHECK-testet som ett hjälpmedel för riskbedömning av AKI hos kritiskt sjuka. Dessa prov samlades in från tre olika kohorter vid två kliniker i Nordamerika och en klinik i Europa. Dessa kliniker registrerade patienter som befann sig på intensivavdelningar eller höll på att läggas in på intensivavdelningar, och som hade minst en riskfaktor för AKI såsom sepsis, hypotoni, svåra skador, blödningar, radiokonstexponering eller intravenös antibiotika. Data från de tre kohorterna poolades för att utgöra studiekohorten. Upp till tre urinbiomarkörprov samlades in från varje patient i studiekohorten, inom 18 timmar från registreringen. Studiekohorten bestod av 586 patienter: 58 % var män, 92 % var vita/kaucasiska och medelåldern ( $\pm$ SD) var 62 ( $\pm$ 15) år.

AKI-status fastställdes med fullständiga RIFLE-kriterier (baserat på serumkreatinin och värden för urinavgång)<sup>1</sup>. En observation av RIFLE-I eller RIFLE-F inom den 12-timmarsintervall som startar då man tar varje prov och avslutas 12 timmar efter provtagningen klassificerades som positiv för moderat eller grav AKI medan frånvaro av RIFLE-I eller RIFLE-F inom denna 12-timmarsintervall klassificerades som negativ för moderat eller grav AKI för provet. Av de 586 patienterna i studiekohorten klassificerades 64 som positiva för moderat eller grav AKI för minst en provtagning.

NEPHROCHECK-testresultat för studiekohortprover delades in i tertiler, definierade av den 33:e och 67:e percentilen av värden som erhöles för hela studiekohorten. De 33:e och 67:e percentilerna motsvarade NEPHROCHECK-testresultat på 0,14 respektive -0,43. Risken för (motsvarande sannolikheten av) moderat eller grav AKI beräknades för varje tertil och befanns öka monotoniskt ( $p < 0,0001$ ) med ökande tertil som följer: för tertil 1, risk = 2,1 %, för tertil 2, risk = 9,8 %, för tertil 3, risk = 18,2 %. Den relativa risken för AKI var 4,7 och 8,7 för den andra jämfört med den första tertilen respektive den tredje jämfört med den första tertilen (**Bild 1**).

**Bild 1. Relativ risk för moderat eller grav AKI efter tertiler av NEPHROCHECK-testresultat. \* $p < 0,0001$  för risk relativ till den första tertilen, \*\* $p < 0,0001$  för risk relativ till den andra tertilen och  $p < 0,03$  för risk relativ till den tredje tertilen.**



### Till synes frisk kohort

NEPHROCHECK-testresultat för urinprov som samlats in från 383 till synes friska vuxna patienter användes för att etablera referensintervallet för friska patienter. Av denna kohort var 45,6 % män och 68,1 % var vita/kaukasiska. Medelåldern ( $\pm$ SD) var 57 ( $\pm$ 16) år. Referensintervall fastställdes med hjälp av den icke-parametriska metoden. Referensintervallet som motsvarade den 2,5:e till den 97,5:e percentilen var 0,03 till 1,93 för friska patienter (**Tabell 9**). NEPHROCHECK-testresultat för andra vanliga rapporterade percentiler tillhandahålls i **Tabell 9**. I jämförelsesyfte anger **Tabell 9** även resultat för prover som samlats in från patienterna i kohorten med kritiskt sjuka, grupperade enligt maximal RIFLE-fas inom 12 timmar från provtagningen. Dessa referensintervall tillhandahålls endast som riktlinjer och är inte avsedda att vara kritiska värden eller gränser för medicinska beslut. Varje laboratorium ska etablera sina egna referensintervaller. Man kan hitta riktlinjer för hur man etablerar referensintervall i CLSI-riktlinjen C28-A3c.<sup>20</sup>

**Tabell 9. NEPHROCHECK-testresultat vid specificerade percentiler fastställda för prover som samlats in från friska och kritiskt sjuka patienter. Prover från kritiskt sjuka patienter grupperades enligt maximal RIFLE-fas inom 12 timmar efter provtagning.<sup>21</sup>**

Percentil	NEPHROCHECK-testresultat ("AKIRisk")			
	Friska patienter	Kritiskt sjuka patienter		
		Ingen AKI	RIFLE R	RIFLE I eller 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

### Litteraturreferenser

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.

## Beställning och kontaktuppgifter

NEPHROCHECK-testkit (delnummer 500003)

För frågor om användning eller prestanda av NEPHROCHECK-testkitet eller någon annan produkt från Astute Medical, Inc., vänligen kontakta Astutes tekniska support.

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


## USA

Telefon: +1 (855) 317-2788

Fax: +1 (858) 332-0690

E-post: [customerservice@astutemedical.com](mailto:customerservice@astutemedical.com)E-post: [technicalsupport@astutemedical.com](mailto:technicalsupport@astutemedical.com)

## Symbolförklaring

	Tillverkare
	Auktoriserad representant i EU
	Europeisk standard
	Se bruksanvisning
	Medicinsk enhet för in vitro-diagnostik
	Katalognummer
	Satsnummer
	Utgångsdatum
	Får ej återanvändas
	Temperaturgräns
	Fuktkänslig
	Ljuskänslig
	Biologiska risker
	Tillräckligt för
	Upplösning krävs
	Innehåll i förpackningen
	Konjugatflaska
	Buffertflaska
	Testbuffertlösning
	RFID-parti
	NEPHROCHECK RFID-kort
	Testkit

## Licensavtal för slutanvändare

INKÖP OCH/ELLER ANVÄNDNING AV DENNA PRODUKT SKA INNEBÄRA ETT ERKÄNNANDE OCH GODKÄNNANDE AV VILLKOREN I DETTA LICENSAVTAL FÖR SLUTANVÄNDARE.

Astute Medical, Inc. (tillsammans med dess dotterbolag, "Astute") beviljar härmed köparen/användaren ("du", "din") av denna produkt den begränsade licensen att använda denna produkt endast i det syfte som anges på etikett godkänd för detta. Du godkänner härmed att du ska använda denna produkt endast för detta ändamål och inte något annat.

Om du inte samtycker till de villkor som anges i detta licensavtal för slutanvändare, kontakta Astute inom tio (10) dagar efter mottagandet av denna produkt för att returnera den oanvänd och oöppnad för full återbetalning.

BEGRÄNSAD GARANTI. UNDER DEN GÄLLANDE GARANTITIDEN GARANTERAR ASTUTE ATT DENNA PRODUKT SKA (A) VARA AV GOD KVALITET OCH FRI FRÅN MATERIALFEL, (B) HA FUNKTION I ENLIGHET MED MATERIALSPECIFIKATIONERNA SOM ANGES I PRODUKTENS MANUAL, OCH (C) VARA GODKÄND AV DE STATLIGA MYNDIGHETER SOM KRÄVS FÖR FÖRSÄLJNING AV PRODUKTER FÖR AVSEDD ANVÄNDNING SÅ SOM BESKRIVS I DEN RELEVANTA PRODUKTMANUALEN ELLER BIPACKSEDELN TILL OCH MED DET TRYCKTA UTGÅNGSDATUMET, ELLER NÅR DET GÄLLER ASTUTE 140 METER UNDER EN PERIOD PÅ TOLV (12) MÅNADER FRÅN OCH MED SÄNDNINGSDATUMET (DEN "BEGRÄNSADE GARANTIN"). OM DENNA PRODUKT INTE UPPFYLLER KRAVEN FÖR DENNA BEGRÄNSADE GARANTI, SKA ASTUTE, SOM DIN ENDA ERSÄTTNING, ANTINGEN REPARERA ELLER ERSÄTTA DENNA PRODUKT, ENLIGT ASTUTES GOTTFINNANDE.

FÖRUTOM DEN BEGRÄNSADE GARANTIN SOM ANGES I DETTA AVSNITT, ENLIGT VAD SOM ÄR TILLÅTET ENLIGT GÄLLANDE LAG, FRÅNSÄGER SIG ASTUTE ALLA GARANTIER, UTTRYCKLIGA ELLER UNDERFÖRSTÅDDA, INKLUSIVE MEN INTE BEGRÄNSAT TILL, VARJE GARANTI OM SÄLJBARHET, OM LÄMPLIGHET FÖR ETT VISST ÄNDAMÅL OCH ICKE-INTRÅNG VAD GÄLLER DENNA PRODUKT.

ASTUTES HÖGSTA BETALNINGSANSVAR GENTEMOT EN KUND SKA INTE ÖVERSKRIDA DET NETTOPRIS SOM HAR BETALATS FÖR PRODUKTEN.

INGEN PART SKA VARA ANSVARIG FÖR NÅGON ANNAN PART VAD GÄLLER SÄRSKILD ELLER INDIREKT SKADA ELLER UTEBLIVEN VERKSAMHET, FÖRTJÄNST, DATA ELLER INKOMST, ÄVEN OM EN PART FÅR MEDDELANDE I FÖRVÅG OM ATT DESSA SLAGS SKADOR KAN UPPSTÅ.

Den begränsade garantin ovan ska inte gälla om denna produkt har utsatts för fysiskt våld, missbruk, onormal användning, användning som strider mot produktens manual eller bipacksedel, bedrägeri, manipulation, ovanlig påfrestning, slarv eller olyckor.

Eventuella garantianspråk i enlighet med den begränsade garantin ska göras skriftligen inom den tillämpliga begränsade garantitiden.

Du samtycker till att använda denna produkt i strikt överensstämmelse med alla gällande lokala och statliga lagar, förordningar och riktlinjer, och industriell praxis.

Vidare samtycker du till att du inte får sälja eller på annat sätt överlåta denna produkt till någon annan person eller juridisk person utan föregående skriftligt godkännande från Astute Medical, Inc. Information om kommersiell återförsäljning eller distribution av produkter från Astute Medical, Inc. kan erhållas genom att skicka e-post till oss på [info@astutemedical.com](mailto:info@astutemedical.com) eller genom att skriva till oss på Astute Medical Inc., General Atomics Court, MS 02/641, San Diego, CA, 92121, USA.

Inga ändringar eller tillägg till detta licensavtal för slutanvändare ska vara bindande för parterna om detta inte sker skriftligen och undertecknas av behöriga tjänstemän från respektive part.

©2014 Astute Medical, Inc. För information om varumärken och andra immateriella rättigheter som gäller för denna produkt refereras till [AstuteMedical.com/about/intellectual-property](http://AstuteMedical.com/about/intellectual-property). PN 0310SV rev A 2014/07/23