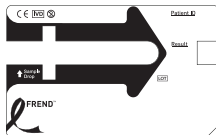


FREND BNP

REF FRBN 025



- English
- German
- Italian
- Spanish
- French
- Portuguese

FREND BNP

Quantitative Assay for B-type Natriuretic Peptide



FRBN 025



For *in vitro* diagnostic use only

1. Intended use

The FREND BNP test is a fluorescent nanoparticle immunoassay designed for *in vitro* quantitative measurement of B-type natriuretic peptide (BNP) in human plasma samples using EDTA as the anticoagulant. The FREND BNP microfluidic flow cartridge is designed for use in the FREND™ System to aid in the diagnosis and assessment of the severity of congestive heart failure. FREND BNP is for professional use only.

2. Summary and explanation of test

Almost six million people in the US are diagnosed with congestive heart failure (CHF), with more than 500,000 new cases diagnosed each year.^[1,2] A chronic, progressive condition where the heart does not meet the blood supply demands of the body, CHF can occur at all ages but becomes more prevalent in patients over 65 years of age. Common symptoms include general fatigue, shortness of breath, swelling in the legs and ankles, and difficulty in accomplishing mild everyday activities such as walking or climbing stairs.^[3] Less than 50% of patients survive five years after initial diagnosis, and less than 25% of patients survive after 10 years of initial diagnosis.^[4] Though there is no cure, early diagnosis and treatment can allow patients to continue to maintain their quality of life and achieve a more normal life expectancy.

B-type natriuretic peptide (BNP) is a neurohormone secreted by the heart to regulate blood pressure and fluid balance.^[6] BNP levels in the blood plasma show strong correlation with the severity and prognosis of heart failure according to the New York Heart Association (NYHA) classification.^[6-8]

As CHF advances in severity, the level of BNP in blood plasma continues to increase.^[9,10] Additionally, the European Society of Cardiology(ESC) utilizes BNP testing in a diagnostic guideline for patient evaluation of heart failure.^[11]

3. Principle of the assay

The FREND BNP test cartridge is a one-time-use rapid “sandwich” immunoassay utilizing fluorescent nanoparticle in microfluidic flow to capture and quantify BNP in EDTA plasma specimens. A 35 μ L drop of patient EDTA plasma sample is placed in the FREND BNP cartridge, where the sample interacts with a proprietary mix of dry-loaded reagents. One of these reagents includes antibody-conjugated fluorescent nanoparticles, forming immune complexes with BNP in the patient samples. Capillary action moves the sample to the detection region, where capture antibodies grab the BNP-nanoparticle complexes. The fluorescence intensities of completely formed complexes are measured and BNP concentration is calculated by the FREND™ System.

4. Material provided

Q'ty	Contents	Catalogue number
25	FREND BNP Cartridge(s)	FRBN025
30	Disposable pipette tip(s)	
1	FREND BNP Code chip	
1	FREND BNP Package insert	

5. Materials required but not provided

- The FREND™ System
- Micro-pipette or an equivalent pipette capable of delivering 35 and 70 μ L
- Personal protective equipment and biohazard waste disposal containers

6. Warning and Precautions

- For *in vitro* diagnostic use only
- FREND BNP cartridges are single use.
- Use FREND Pipette and compatible tips, do not mouth pipette.
- Handle specimens in accordance with the OSHA Standard on Blood borne Pathogens.^[12]
- Wash hands thoroughly after handling specimens.
- Wear protective gloves, clothing, and eyewear.
- Heterophilic Antibody Interference: Some individuals have antibodies to mouse protein (HAMA), goat protein (HAGA), or rabbit protein (HARA); interferences may occur in FREND BNP.^[13,14]
- Do not use FREND BNP beyond indicated expiration date.
- Dispose of used FREND BNP cartridges and pipette tips as bio-hazardous materials.
- Do not attempt to disassemble FREND BNP cartridges: Micro-channels contain dry-loaded reagents that maybe bio-hazardous and/or toxic.
- Do not use FREND BNP cartridge if pouch is damaged or seal is broken.

7. Storage and Stability

Store FREND BNP cartridges at 2~8°C (35~46°F).

Do not remove the cartridge from sealed pouch until ready for use.

When stored properly, cartridges are stable until the marked expiration date.

Materials	Catalogue number
Refrigerator temperature storage (2~8 °C)	
FREND BNP cartridges	FRBN 025
Room temperature storage (18~25 °C)	
Pipette tips	None

8. Specimen collection and handling

- Human EDTA plasma sample (including EDTA plasma collected in separator tubes) are suitable for use with FREND BNP cartridges. Samples collected as serum in collection tubes or plasma in anticoagulant tubes (such as citrate or heparin) have not been validated for use in FREND BNP cartridges.
- Follow instructions detailed in this package insert as well as the specimen collection tube manufacturer's instructions for specimen collection and preparation (including manufacturer's instructions for centrifugation time and speed.)
- Collect blood by venipuncture technique into an EDTA plasma collection tube.
- After allowing the specimen to sufficiently mix with anticoagulant at room temperature, the sample tube can be centrifuged for 10 minutes at 3,000 rpm.
- The plasma should be immediately used.
- For optimal results, avoid grossly hemolytic, lipidic, or turbid specimens. Specimens should be free of aggregated fibrin, red blood cells, or other particulate matter.
- When pipetting into the FREND BNP cartridge sample inlet, ensure that bubbles in the sample are avoided. Bubbles may restrict flow and result in an incomplete or erroneous test result.

9. Procedure

Code chip installation

There is no need for calibration to be performed by the end user. All calibration statistics and information have been electronically stored on the FREND BNP Code chip included in each box of FREND BNP cartridges. The FREND BNP Code chip is specific for each manufactured lot of FREND BNP cartridges.

Please refer to the FREND™ System user manual for more detailed instructions relative to the Code chip installation. Abbreviated instructions follow here:

- 1) Press the 'Setup' button on the 'Main' screen.
- 2) Insert the FREND BNP Code chip into the code chip slot, following the direction arrow, at the rear of the FREND™ System.
- 3) Press the 'Code chip' button on the 'Setup' screen.
- 4) The information from the FREND BNP Code chip is automatically installed and saved.

- 5) When the installation is completed, press the 'OK' button to return to the 'Setup' screen.
- 6) Press the 'Item' button on the 'Setup' screen.
- 7) Confirm the FREND BNP cartridge lot number and code chip installation date. Press the 'Home' button to return to the 'Main' screen.

Quality control

• FREND™ System QC cartridges

FREND™ QC Cartridge contains multiple controls to check optic part of the system. By testing QC Cartridge, part of analytical components of the system of (1) laser power, (2) alignment, and (3) mechanical integrity are confirmed. For each day of patient testing, perform QC Cartridge testing. Refer to the quality control procedures section in the User Manual of FREND™ System. In brief, perform QC cartridge testing for the following conditions

- 1) Upon initial setup of the system,
- 2) Each day of patient testing,
- 3) When the system has been transported or moved,
- 4) Whenever there is uncertainty about the performance of the system,
- 5) Whenever required by your laboratory's quality control requirements.

• Internal procedural controls

FREND BNP cartridge contains built-in control features. Fluorescence signal in the Reference zone of each cartridge shows: (1) that enough volume is added, (2) that proper flow is obtained, and (3) that the antibody is reactive. If this Reference zone signal is missing or lower than threshold, the FREND™ System consider it as an incorrect or failed test, not producing a test result but an error message. In addition, with each cartridge run, the system monitors, in part, for (1) flow of samples, (2) speed of sample flow, (3) shelf-life of cartridge components, (4) function of internal barcode scanner, and (5) function of scanner's mechanical components.

• External quality control testing

Commercially available controls from a variety of manufacturers are available that contain BNP as a measured analyte. It is recommended that a minimum of at least two (2) levels of controls be run at least once per month or once for each new lot, whichever comes earlier. However, Controls should be run with a minimum frequency, depending on number of tests run in the

laboratory. Each laboratory should establish its own criteria based on the following parameters:

- 1) Each new lot,
- 2) Each new shipment (even if from the same lot previously received),
- 3) Each new operator (an individual who has not run the tests for at least two weeks),
- 4) Monthly, as a continued check on storage conditions,
- 5) Whenever problems (storage, operator, or other) are identified,
- 6) Or other times as required by your laboratory's standard QC procedures.

Individual laboratory policy will dictate exactly which control materials and lot numbers should be run, the frequency with which controls are to be tested, criteria for acceptance of the results and required corrective action to be taken if results do not meet laboratory criteria. If any external quality control sample values are out of the acceptable range, it will be necessary to investigate the problem before reporting patient results to assure there is not an instrument or software malfunction. Do not assay patient samples on the FRENDSTM System using FRENDS BNP if quality control results do not give expected values. Refer to your laboratory policies on how to determine acceptability of external control materials results. Each laboratory operates under a different set of regulations. Every laboratory must follow the standardized procedures acceptable to the regulatory agencies to which the laboratory is responsible.

Specimen processing

• Preparation

Remove sufficient FRENDS BNP cartridges from the refrigerator to test the number of patient samples and required external quality control materials. Allow the tubes and the sealed pouches containing the cartridges to come to room temperature for 15-30 minutes prior to the start of the testing sequence.

If using refrigerated patient samples, remove those from the refrigerator and allow them to come to room temperature prior to testing. If frozen samples will be utilized, be sure these are removed from the freezer, thawed naturally and then mixed gently but thoroughly prior to testing. Testing should not begin on previously frozen samples until they have reached room temperature.

There are no other reagents or sample preparations necessary.

- **Specimen dilution procedure**

A specimen with BNP concentration greater than the linearity limit of the assay of 2,500 pg/mL may be diluted with a plasma that has been previously measured on the FREND BNP and found to contain < 30.0 pg/mL. The recommended dilution for samples with an initial result of >2,500.0 pg/mL is 1:9 (i.e. 1 mL of specimen with 9 mL of BNP low plasma). Dilute the sample so that the diluted sample reads between 200 and 2,000 pg/mL. Dilutions must be made manually and the final result on the diluted sample calculated manually by multiplying the result obtained on the diluted sample by the dilution factor (i.e. 10).

- **Assay procedure**

- 1) Open the FREND BNP box and remove a sealed FREND BNP pouch.
- 2) Allow cartridges to come to room temperature for 15–30 minutes prior to use.
- 3) Write patient information on the designated area on the FREND BNP cartridge.
- 4) Using the FREND Pipette, drop 35 µL of patient sample onto the indicated sample inlet of the FREND BNP cartridge.
- 5) In the 'Main' screen of the FREND™ System, press the 'Test' button on the touchscreen.
- 6) The system moves to the Patient ID screen automatically.
- 7) Type the Patient ID and press the 'Enter' button to begin the test.
- 8) Insert the cartridge into the cartridge slot using the cartridge arrow as a guide.



Caution: Please check the direction of the cartridge before insertion and assure the insertion is complete. It is recommended to insert the cartridge after the sample injection after 30 seconds elapsed in less than 5 minutes to obtain the optimal result of test.

- 9) When the reaction in the cartridge is completed, the FREND™ System will automatically begin the reading process.
- 10) When the measurements are completed, the cartridge will automatically be expelled and the results displayed.



Caution: Do not disconnect power cord or shut off power from the FREND™ System while a cartridge is in the reading chamber. This may cause a system error.

- 11) If the FREND™ System is connected to the optional printer, press the 'Print' button and the results will be output on the printer paper.

- 12) For more detailed instructions, please refer to the FREND™ System User Manual.

10. Procedural notes

If a specimen BNP concentration is found to be greater than the linearity limit of the assay of 2,500 pg/mL and a definitive result is required, the specimen should be diluted with low concentration sample that has been previously measured on the FREND BNP and found to contain <30 pg/mL BNP and then re-assayed according to the 'Assay Procedure'. The recommended dilution for samples with an initial result of >2,500 pg/mL is 1:20 (e.g., 10 µL of high level specimen and 190 µL of low level specimen). It is desirable to dilute the sample so that the dilute sample read between 100–2,000 pg/mL. Once a BNP result is obtained within the assay linearity, the original concentration of the unknown can be easily manually calculated.

Below is an example using a final diluted sample result of 253 pg/mL, a 1:20 dilution and a dilution sample concentration of 43 pg/mL where "X" equals the original concentration of the unknown sample and * indicates multiplication.

$$253 \text{ pg/mL} = \frac{(1 * X \text{ pg/mL}) + (19 * 43 \text{ pg/mL})}{20}$$

$$253 \text{ pg/mL} = \frac{X \text{ pg/mL} + 817 \text{ pg/mL}}{20}$$

$$(20) * (253) \text{ pg/mL} = X \text{ pg/mL} + 817 \text{ pg/mL}$$

$$5,060 \text{ pg/mL} = X \text{ pg/mL} + 817 \text{ pg/mL}$$

$$5,060 \text{ pg/mL} - 817 \text{ pg/mL} = X \text{ pg/mL}$$

$$4,243 \text{ pg/mL} = X \text{ pg/mL}$$

※ Original unknown concentration of BNP equals 4,243 pg/mL.

To use this formula to calculate the original concentration of any unknown sample BNP which exceeds the assay linearity and is diluted with another sample previously measured with the FREND BNP, just substitute the appropriate measured result on the diluted sample, the dilution factor and the diluent BNP concentration for those used above in the example. To do a quick check on your result, the original concentration for the unknown should always be just slightly less than the diluted result multiplied by the dilution factor without taking into consideration the BNP value of the sample used as the diluent.

11. Calculation of results

Results from FREND BNP are automatically displayed with Date/Time, User ID, Patient ID and BNP concentration on the screen of the FREND™ System.

The results are automatically saved and can be printed (with optional printer). For detailed information, refer to the FREND™ System User Manual.

Screen displayed for various concentration scenarios

Displayed result	Description
	BNP concentration Less than 30.0 pg/mL
	BNP concentration Not less than 30.0 pg/mL and not higher than 2,500.0 pg/mL
	BNP concentration Higher than 2,500.0 pg/mL

12. Limitations of the procedure

- 1) The results from FRENDBNP cartridge should be used as a diagnostic aid to the clinician, in conjunction with the patient's medical history, other laboratory tests, and clinical examination.
- 2) Specimens can be measured with the reportable range of 30.0 pg/mL ~ 2,500.0 pg/mL. Samples below the reportable range will yield "<30.0 pg/mL" and samples above the reportable range will yield ">2,500.0 pg/mL".
- 3) Specimens from patients with heterophilic antibodies, such as anti-mouse (HAMA), anti-goat (HAGA), or anti-rabbit (HARA) antibodies, maybe show falsely elevated or depressed values or may result in an incomplete test. Patients routinely exposed to animals or animal serum products can be prone to these types of heterophilic interferences.
- 4) FRENDBNP results should not be used interchangeably with other manufacturer's BNP or NT-proBNP test results.
- 5) FRENDBNP measurement should occur immediately before and 2 hours after the administration of recombinant BNP treatment (such as Nesiritide / Natrecor).

13. Performance characteristics

Precision

1) Repeatability

A precision study for FRENDBNP was performed as outlined in CLSI EP5-A3. Seven level standard samples were assayed in duplicates, twice per day over a period of 20 days.

Sample ID	Mean Conc. (pg/mL)	Within-run		Between-run		Between-day		Within-laboratory	
		SD	CV(%)	SD	CV(%)	SD	CV(%)	SD	CV(%)
A	0.00	3.115	23.1	1.630	12.1	0.702	5.2	3.586	26.6
B	50.00	3.970	7.9	1.271	2.5	1.051	2.1	4.299	8.6
C	100.00	6.316	6.4	1.319	1.3	1.301	1.3	6.582	6.7
D	200.00	9.864	4.9	1.240	0.6	16.227	8.1	19.030	9.5
E	400.00	21.697	5.4	5.979	1.5	4.202	1.1	22.895	5.7
F	1,000.00	54.426	5.5	17.689	1.8	7.120	0.7	57.669	5.8
G	2,500.00	130.873	5.2	48.465	1.9	22.043	0.9	141.288	5.7

2) Reproducibility (Lot)

Sample ID	Conc. (pg/mL)	Mean concentration (pg/mL)			Mean	SD	CV(%)
		197001	197002	197003			
A	0.0	13.99	10.57	13.16	12.57	1.79	14.20
B	50.0	47.72	53.45	50.92	50.70	2.87	5.66
C	100.0	95.56	108.19	97.64	100.46	6.77	6.74
D	200.0	186.00	200.65	189.68	192.11	7.62	3.97
E	400.0	405.30	401.51	395.49	400.77	4.95	1.23
F	1,000.0	945.81	950.01	1,000.20	965.34	30.27	3.14
G	2,500.0	2,508.48	2,565.30	2,519.81	2,531.20	30.07	1.19

3) Reproducibility (Operator)

Sample ID	Conc. (pg/mL)	Mean concentration (pg/mL)			Mean	SD	CV(%)
		Operator1	Operator2	Operator3			
A	0.0	12.22	11.31	11.08	11.54	0.60	5.20
B	50.0	47.64	50.85	49.35	49.28	1.60	3.25
C	100.0	92.74	105.12	101.75	99.87	6.40	6.41
D	200.0	205.85	200.66	203.04	203.18	2.60	1.28
E	400.0	395.97	404.78	427.05	409.27	16.01	3.91
F	1,000.0	1,006.88	984.26	1,060.64	1,107.26	39.23	3.86
G	2,500.0	2,479.84	2,483.93	2,513.66	2,492.48	18.46	0.74

Dilution linearity

To demonstrate the linearity of the assay, a serum base pool with an elevated BNP (4,000.0 pg/mL) was prepared and diluted to a total of 7 levels according to the dilution protocol outlined in CLSI EP6-A: Evaluation of the Linearity of Quantitative Measurement Procedures: A Statistical Approach. At each dilution level, the samples were tested in duplicate to determine the experimental value of BNP. Linearity was demonstrated from <30.0 pg/mL to >2,500.0 pg/mL. The measuring range for the FREND BNP is 30.0–2,500.0 pg/mL.

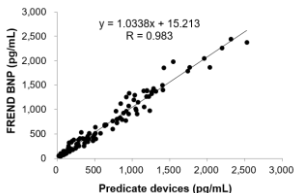
Analytical sensitivity

The limit of blank (LoB) and limit of detection (LoD) were determined according to the CLSI guideline EP17-A2. LoB was determined by 60 replicates of a BNP free sample. LoD was determined by 12 replicates of five low level patient samples.

LoB (Limit of Blank)	LoD (Limit of Detection)	LoQ (Limit of Quantitation)
20.42 pg/mL	26.80 pg/mL	26.80 pg/mL

Comparative analysis

FREND BNP was compared to the Predicate device using guidelines outlined in CLSI document EP9-A2. Clinical samples (EDTA plasma, n=120) were measured in duplicate on both systems. Linear regression analysis demonstrated a slope of 1.0338 and a correlation coefficient (r) of 0.983.



Cross reactivity

The following substances were evaluated for potential cross-reactivity with the FREND BNP at three concentrations. Testing was done according to the CLSI protocol EP7-A2. No significant cross-reactivity was found.

Substance	Concentration (pg/mL)
ANP	1,000
CNP	1,000
NT-proBNP	1,000
Angiotensin I	600
Angiotensin II	600
Angiotensin III	1,000

Interference

1) Endogenous

The interference study was performed as recommended in the CLSI EP7-A2 protocol using three concentrations of BNP. Recovery within 90% to 110% of the expected BNP was considered as lack of interference. No interference by the substances below was found.

No.	Substances	Concentration
1	Hemoglobin	500 mg/dL
2	Bilirubin	20 mg/dL
3	Triglycerides	3 g/dL
4	Albumin	3 g/dL

2) Drug

A variety of common medications were tested for interference with the FRENED BNP. The testing showed there was no significant interference (<10%) from the tested drugs that would affect the interpretation of a Brain Natriuretic Peptide result as assayed on the FRENED BNP.

No.	Substances	Concentration
1	Acetaminophen	30 µg/mL
2	Atenolol	10 µg/mL
3	Caffeine	60 µg/mL
4	Captopril	5 µg/mL
5	Chloramphenicol	50 µg/mL
6	Diclofenac	50 µg/mL
7	Digoxin	2 ng/mL
8	Diltiazem	40 µg/mL
9	Enalapril Maleate	300 µg/mL
10	Hydrochlorothiazide	6 µg/mL
11	Indomethacin	36 µg/mL
12	Nifedipine	400 µg/mL
13	Probenecid	600 µg/mL
14	Propranolol	2 µg/mL
15	Quinidine	12 µg/mL
16	Sulfamethoxazole	400 µg/mL
17	Trimethoprim	40 µg/mL

14. References

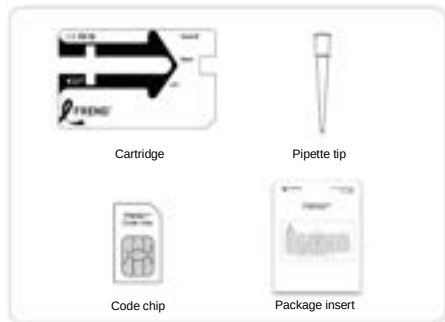
- 1) American Heart Association, Heart Disease and Stroke Statistics – 2012 update. *Circulation*. 2012, 125: e2-e220.
- 2) http://www.cdc.gov/dhdsdp/data_statistics/fact_sheets/fs_heart_failure.htm
- 3) Wu, A. H., B-type Natriuretic Peptide and its Clinical Utility in Patients with Heart Failure. *MLO Medical Laboratory Observer*. 2001, 10: 10-14.
- 4) Loh, J.C. et al. Temporal Trends in Treatment and Outcomes for Advanced Heart Failure with Reduced Ejection Fraction from 1993-2010; Findings from a University Referral Centre. *Circulation Heart Fail*. 2013, 6: 411-419.
- 5) Mukoyama, M. et al. Brain natriuretic peptide as a novel cardiac hormone in humans: Evidence for an exquisite dual natriuretic peptide system, atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide. *Journal of Clinical Investigation*. 1991, 87: 1402-1412.
- 6) Maisel, A.S. et al. Utility of B-natriuretic peptide as a rapid, point-of-care test for screening patients undergoing echocardiography to determine left ventricular dysfunction. *American Heart Journal*. 2001, 141: 367-374.
- 7) Wallen, T. et al. Brain natriuretic peptide predicts mortality in the elderly. *Heart*. 1997, 77: 264-267.
- 8) Wiecezorek, S.J. et al. A rapid B-type natriuretic peptide assay accurately diagnoses left ventricular dysfunction and heart failure a multicenter evaluation. *American Heart Journal*. 2002, 144: 834-839.
- 9) Yasue, H. et al. Localization and mechanism of secretion of B-type natriuretic peptide in comparison with those of A-type natriuretic peptide in normal subjects and patients with heart failure. *Circulation*. 1994, 90: 195-203.
- 10) Clerico, A. et al. Circulating levels of cardiac natriuretic peptides (ANP and BNP) measured by highly sensitive and specific immunoradiometric assay s in normal subjects and in patients with different degrees of heart failure. *Journal of Endocrinological Investigation*. 1998, 21: 170-179.
- 11) Schroff, R.W. et al. Human Anti-Murine Immunoglobulin Responses in Patients Receiving Monoclonal Antibody Therapy. *Cancer Research*. 1985, 45: 879-885.
- 12) Chao, E.L., Henshaw, J.L. Occupational Safety and Health Administration: Model Plans and Programs for the OSHA Bloodborne Pathogens and Hazard Communications Standards. OSHA 3186-06R, 2003.
- 13) Schroff, R.W., Foon, K.A., Beatty, S.M., Oldham, R.K., Morgan, A.C. Human Anti-Murine Immunoglobulin Responses in Patients Receiving Monoclonal Antibody Therapy. *Cancer Research*. 1985, 45: 879-885.
- 14) Boscatto, L.M. et al. Heterophilic Antibodies: A Problem for All Immunoassay. *Clinical Chemistry*. 1988, 34: 27.

Glossary of Symbols

	Caution, warning, Consult accompanying documents
	Catalogue number/Reference number
 www.nanoentek.com/eifu.php	Consult Instructions for Use An electronic instructions for use (eIFU) indicator (website address) may accompany the symbol when used to indicate an instruction to consult an eIFU.
	Lot number/Batch number
	Use by YYYY-MM-DD or YYYY-MM
	Manufacturer
	CE marking
	<i>In vitro</i> diagnostic medical device
	Temperature limitation
	Contains sufficient for <n> tests
	Do not reuse
	Do not use if package is damaged
	For prescription use only CAUTION: Federal (U.S.) law restricts this device to sale by or on order of a physician.
	US Corporation
	Patient ID
	Result
 Sample Drop	Sample Drop
	Authorized representative in the European Community

UK Representative	Authorized representative in United Kingdom
CH REP	Authorized representative in Switzerland
BRH	Authorized representative in Brazil

Kit Contents



Revised on 2023.06

FREND BNP

Quantitativer test für Natriuretisches Peptid Typ B



FRBN 025



Nur für die professionelle *in-vitro*-diagnostische Verwendung.

1. Verwendungszweck

Der FREND BNP-Test ist ein fluoreszierender Nanopartikel-Immunoassay zur quantitativen In-vitro-Bestimmung von natriuretischem Peptid Typ B (BNP) in humanen Plasmaproben unter Verwendung von EDTA als Antikoagulans. Die mikrofluidische Kartusche FREND BNP für Durchfluss-Anwendungen ist für das FREND™ System zur Unterstützung der Diagnose und Beurteilung des Schweregrads eines Myokardinfarkts konzipiert. FREND BNP ist ausschließlich für den professionellen Gebrauch bestimmt.

2. Zusammenfassung und Erklärung des Tests

In den Vereinigten Staaten wird bei fast sechs Millionen Menschen eine kongestive Herzinsuffizienz (CHF) diagnostiziert, jährlich treten mehr als 960.000 neue Fälle auf ^[1,2] Die CHF ist eine chronische, fortschreitende Erkrankung, bei der das Herz den Blutversorgungsbedarf des Körpers nicht mehr decken kann, und kann in jedem Alter auftreten, tritt jedoch häufiger bei Patienten über 65 Jahren auf. Zu den häufigen Symptomen gehören allgemeine Müdigkeit, Kurzatmigkeit, Schwellungen in den Beinen und Knöcheln sowie Schwierigkeiten bei leichten Alltagsaktivitäten wie Gehen oder Treppensteigen.^[3] Weniger als 50 % der Patienten mit CHF überleben weitere fünf Jahre nach der ersten Diagnosestellung, und weniger als 25 % der Patienten überleben weitere zehn Jahre nach der ersten Diagnosestellung.^[4] Zwar gibt es keine Heilung für CHF, aber eine frühzeitige Diagnose und Behandlung ermöglicht den Patienten, ihre Lebensqualität zu

erhalten und eine normalere Lebenserwartung zu erreichen.

Das natriuretische Peptid Typ B (BNP) ist ein Neurohormon, das vom Herzen zur Regulierung des Blutdrucks und des Flüssigkeits-BNPaushalts ausgeschüttet wird.^[5] Der BNP-Spiegel im Blutplasma zeigt gemäß der Klassifizierung der New York Heart Association (NYHA) eine starke Korrelation mit dem Schweregrad und der Prognose der Herzinsuffizienz.^[6-8]

Mit zunehmendem Schweregrad der CHF steigt der BNP-Wert im Blutplasma weiter an^[9,10] und die europäische Fachgesellschaft der Kardiologen (European Society of Cardiology, ESC) verwendet BNP-Tests in einer diagnostischen Leitlinie zur Beurteilung von Patienten mit Herzinsuffizienz.^[11]

3. Prinzip des Tests

Die FREND BNP Testkartusche ist ein schneller „Sandwich“-Immunoassay zur einmaligen Verwendung, bei dem fluoreszierende Nanopartikel in einem mikrofluidischen Fluss zur Erfassung und Quantifizierung von BNP in EDTA-Plasmaproben verwendet werden. Ein in die FREND BNP-Kartusche gegebener 35µL-Tropfen einer humanen EDTA-Plasmaprobe tritt in Wechselwirkung mit einer firmeneigenen Mischung aus trockenen Reagenzien. Eines dieser Reagenzien enthält Antikörper-konjugierte fluoreszierende Nanopartikel, die Immunkomplexe mit Tnl in der Patientenprobe bilden. Durch Kapillarwirkung gelangt die Probe in den Nachweisbereich, in dem die BNP-Nanopartikel von den Fänger-Antikörpern erfasst werden. Dabei werden die Fluoreszenzintensitäten der vollständig gebildeten Komplexe gemessen und die BNP-Konzentration mit dem FREND™ System berechnet.

4. Mitgelieferte Materialien

Menge	Inhaltsverzeichnis	Referenznummer
25	FREND BNP Kartusche(n)	FRBN025
30	Einweg-Pipettenspitze(n)	
1	FREND BNP Code-Chip	
1	FREND BNP Packungsbeilage	

5. Benötigte Materialien (nicht enthalten)

- FREND™ System
- Mikropipette oder eine gleichwertige Pipette zur Abgabe von 35 µL und 70 µL
- Persönliche Schutzausrüstung und Bioabfallbehälter

6. Vorsichtsmaßnahmen und Warnhinweise

- Nur für die professionelle *in-vitro*-diagnostische Verwendung.
- Die FREND BNP-Kartuschen sind nur für den einmaligen Gebrauch bestimmt.
- Verwenden Sie ausschließlich die FREND-Pipette mit passenden Spitzen und niemals eine Mundpipette.
- Die Proben sind gemäß der OSHA-Norm für blutübertragbare Krankheitserreger zu handhaben.^[12]
- Waschen Sie sich nach der Handhabung von Proben gründlich die Hände.
- Tragen Sie bei der Handhabung stets Schutzhandschuhe, Schutzkleidung und Schutzbrille.
- Interferenzen durch heterophile Antikörper: Manche Personen entwickeln Anti-Maus- (HAMA), Anti-Ziegen- (HAGA) oder Anti-Kaninchen-Antikörper (HARA): Es können Interferenzen mit FREND BNP auftreten.^[13,14]
- Die FREND BNP-Kartuschen dürfen nach Ablauf des auf der Verpackung angegebenen Verfallsdatums nicht mehr verwendet werden.
- Gebrauchte FREND BNP-Kartuschen und Pipettenspitzen sind als biogefährdendes Material zu entsorgen.
- Nehmen Sie die FREND BNP Kartuschen nicht auseinander: Die in den Mikrokanälen noch enthaltenen trockenen geladenen Reagenzien sind potentiell biogefährdend und/oder toxisch.
- Verwenden Sie die FREND BNP Kartusche nicht, wenn der Folienbeutel beschädigt oder das Siegel gebrochen ist.

7. Lagerung und Haltbarkeit

Die FREND BNP-Kartuschen bei 2 bis 8 °C lagern.

Lassen Sie die Kartusche bis kurz vor der Verwendung versiegelt in ihrem Folienbeutel.

Bei ordnungsgemäßer Lagerung sind die Kartuschen bis zum angegebenen Verfallsdatum haltbar.

Materialien	Referenznummer
Kühlschranklagerung (2~8 °C)	
FREND BNP Kartuschen	FRBN 025
Lagerung bei Raumtemperatur (18-25 °C)	
Pipettenspitzen	Keine

8. Probenentnahme und Handhabung

- Humane EDTA-Plasmaproben (einschließlich in Trennröhrchen gesammeltem EDTA-Plasma) sind zur Anwendung mit FREND BNP Kartuschen geeignet. Als Serum in Sammelröhrchen oder als Plasma in Röhrchen mit Antikoagulantien (z. B. Citrat oder Heparin) gesammelte Proben wurden nicht für die Verwendung in FREND BNP-Kartuschen validiert.
- Befolgen Sie die Anweisungen in dieser Packungsbeilage sowie die Anweisungen des Herstellers des Probenentnahmeröhrchens zur Probenentnahme und -vorbereitung (einschließlich der Anweisungen des Herstellers zu Zentrifugationszeit und -geschwindigkeit).
- Blut durch Venenpunktion in ein EDTA-Plasma-Entnahmeröhrchen abnehmen.
- Lassen Sie das Probenmaterial bei Raumtemperatur ausreichend mit dem Antikoagulans vermischen und zentrifugieren Sie anschließend das Probenröhrchen 10 Minuten lang bei 3.000 U/min.
- Die Plasmaprobe ist sofort nach der Entnahme zu verwenden.
- Für optimale Ergebnisse sollten grob hämolytische, lipämische oder trübe Proben vermieden werden. Die Proben sollten keine aggregierten Fibrinreste, roten Blutkörperchen oder andere Partikel enthalten.
- Beim Pipettieren in den Probeneinlass der FREND BNP-Kartusche darauf achten, dass sich keine Blasen in der Probe bilden. Durch die Blasenbildung kann der Durchfluss behindert werden, was zu einem unvollständigen oder fehlerhaften Testergebnis führen kann.

9. Verfahren

Installation des Code-Chips

Der Endbenutzer muss keine Kalibrierung durchführen. Alle

Kalibrierungsstatistiken und -informationen werden elektronisch auf dem in jeder FREND BNP-Verpackung enthaltenen FREND BNP Code-Chip gespeichert. Jedes Fertigungslos der FREND BNP-Kartuschen ist mit einem chargenspezifischen FREND BNP-Code-Chip versehen.

Ausführliche Anweisungen zur Installation des Code-Chips entnehmen Sie bitte dem Benutzerhandbuch für das FREND™ System. Nachfolgend finden Sie eine Kurzanleitung:

- 1) Drücken Sie die Taste „Setup“ auf dem Hauptbildschirm.
- 2) Führen Sie den FREND BNP Code-Chip in den entsprechenden Steckplatz auf der Rückseite des FREND™ Systems ein und folgen Sie dabei dem Richtungspeil.
- 3) Drücken Sie die Taste „Code Chip“ auf dem Bildschirm „Setup“.
- 4) Die Informationen des FREND BNP Code-Chips werden automatisch installiert und gespeichert.
- 5) Wenn die Installation abgeschlossen ist, gelangen Sie durch Drücken der Taste „OK“ zurück zum „Setup“-Bildschirm.
- 6) Drücken Sie die Taste „Item“ auf dem Bildschirm „Setup“.
- 7) Überprüfen Sie die Chargennummer der FREND BNP Kartusche und das Installationsdatum des Code-Chips. Durch Drücken der Taste „Home“ kehren Sie zum „Main“-Bildschirm zurück.

Qualitätskontrolle

• FREND™ System QK-Kartuschen

Die FREND™ QK-Kartusche enthält mehrere Kontrollen zur Überprüfung des optischen Teils des Systems. Durch das Testen der QK-Kartusche lassen sich ein Teil der analytischen Komponenten des Systems, nämlich (1) die Laserleistung, (2) die Ausrichtung und (3) die mechanische Integrität, bestätigen. Die Tests der QK-Kartusche sind an jedem Tag der Patientenuntersuchung durchzuführen. Siehe den Abschnitt „Qualitätskontrollverfahren“ im Benutzerhandbuch des FREND™ Systems. Die Prüfung der QK-Kartusche muss unter den folgenden Bedingungen erfolgen

- 1) Bei der Ersteinrichtung des Systems.
- 2) An jedem Tag der Patientenuntersuchung.
- 3) Nach dem Transport oder der Bewegung des Systems.
- 4) Bei jeder Unsicherheit über die Leistung des Systems.
- 5) Sobald dies von den Qualitätskontrollanforderungen Ihres Labors gefordert wird.

• Interne Verfahrenskontrollen

Die FRENDD BNP-Kartusche verfügt über integrierte Kontrollfunktionen. Das Fluoreszenzsignal in der Referenzzone jeder Kartusche zeigt (1) dass genügend Volumen zugegeben wurde; (2) dass ein angemessener Durchfluss erzielt wurde; und (3) dass der Antikörper reaktiv ist. Fehlt dieses Referenzzonensignal oder liegt es unter dem Schwellenwert, gilt der Test für das FRENDD™ System als fehlerhaft oder nicht bestanden und es wird eine Fehlermeldung anstelle eines Testergebnisses ausgegeben. Darüber hinaus überwacht das System bei jedem Kartuschenlauf unter anderem (1) den Probenfluss, (2) die Geschwindigkeit des Probenflusses, (3) die Haltbarkeit der Kartuschenkomponenten, (4) die Funktion des internen Barcode-Scanners und (5) die Funktion der mechanischen Komponenten des Scanners.

• Externe Qualitätskontrolltests

Im Handel sind Kontrollen von verschiedenen Herstellern erhältlich, die BNP als Messanalyt enthalten. Es ist sinnvoll, mindestens zwei (2) Stufen von Kontrollen mindestens einmal pro Monat oder einmal für jede neue Charge durchzuführen, je nachdem, was früher eintritt. Die Kontrollen sollten jedoch je nach Anzahl der im Labor durchgeführten Tests mit einer Mindestfrequenz durchgeführt werden. Dazu sollte jedes Labor seine eigenen Kriterien auf der Grundlage der folgenden Parameter festlegen:

- 1) Jede neue Charge,
- 2) Jede neue Lieferung (auch wenn sie aus der gleichen zuvor erhaltenen Charge stammt),
- 3) Jeder neue Bediener (eine Person, die die Tests seit mindestens zwei Wochen nicht mehr durchgeführt hat),
- 4) Monatlich, als fortlaufende Kontrolle der Lagerbedingungen,
- 5) Bei Feststellung von Problemen (Lagerung, Bediener oder andere)
- 6) Oder zu anderen Zeiten, wie in den Standard-Qualitätskontrollverfahren Ihres Labors vorgeschrieben.

In den Richtlinien des jeweiligen Labors ist genau festgelegt, welche Kontrollmaterialien und Chargennummern zu verwenden sind, wie häufig die Kontrollen zu testen sind, welche Kriterien für die Akzeptanz der Ergebnisse gelten und welche Korrekturmaßnahmen zu ergreifen sind, wenn die Ergebnisse nicht den Laborkriterien entsprechen. Liegen die Werte einer externen Qualitätskontrolle außerhalb des zulässigen Bereichs, muss das Problem vor der Meldung der Patientenergebnisse untersucht werden, um sicherzustellen, dass es sich nicht um eine Fehlfunktion des Geräts oder der Software handelt. Es sollten keine Patientenproben auf dem

FREND™ System mit dem FREND BNP untersucht werden, wenn die Ergebnisse der Qualitätskontrolle nicht die erwarteten Werte ergeben. Informationen zur Bestimmung der Akzeptanz der Ergebnisse von externem Kontrollmaterial entnehmen Sie bitte den Richtlinien Ihres Labors. Jedes Labor untersteht einem anderen Regelwerk. Jedes Labor hat sich an die standardisierten Verfahren zu halten, die von den für das Labor zuständigen Aufsichtsbehörden akzeptiert werden.

Verarbeitung der Proben

• Vorbereitung

Nehmen Sie genügend FREND BNP-Kartuschen aus dem Kühlschrank, um die entsprechende Anzahl von Patientenproben und die erforderlichen externen Qualitätskontrollmaterialien zu testen. Die Röhrchen und die versiegelten Folienbeutel mit den Kartuschen vor Beginn der Testsequenz 15-30 Minuten lang auf Raumtemperatur kommen lassen.

Bei Verwendung gekühlter Patientenproben diese aus dem Kühlschrank nehmen und vor dem Test auf Raumtemperatur kommen lassen. Bei Verwendung gefrorener Proben ist darauf zu achten, dass diese aus dem Gefrierschrank genommen, auf natürliche Weise aufgetaut und dann vor dem Test vorsichtig, aber gründlich gemischt werden. Die Proben sollten erst dann untersucht werden, wenn sie Raumtemperatur erreicht haben.

Es sind keine weiteren Reagenzien oder Probenvorbereitungen erforderlich.

• Verfahren zur Probenverdünnung

Die Verdünnung einer Probe mit einem BNP-Wert oberhalb der Linearitätsgrenze des Tests von 2.500 pg/mL kann mit einem Plasma erfolgen, das zuvor mit dem FREND BNP gemessen wurde und einen Wert von < 30,0 pg/mL aufweist. Bei Proben mit einem Anfangsergebnis von >2.500,0 pg/mL wird eine Verdünnung im Verhältnis 1:9 empfohlen (d. h. 1 mL Probe mit 9 mL BNP-armem Plasma). Die Probe so verdünnen, dass das Ergebnis der verdünnten Probe zwischen 200 und 2.000 pg/mL liegt. Die Verdünnungen müssen manuell vorgenommen und das Endergebnis der verdünnten Probe manuell berechnet werden, indem das mit der verdünnten Probe erzielte Ergebnis mit dem Verdünnungsfaktor multipliziert wird (d.h. 10).

• Testverfahren

- 1) Öffnen Sie die FREND BNP-Packung und entnehmen Sie einen versiegelten FREND BNP-Beutel.

- 2) Die Kartuschen vor dem Gebrauch für 15-30 Minuten bei Raumtemperatur einlegen und auf Raumtemperatur bringen.
- 3) Schreiben Sie die Patientendaten auf die dafür vorgesehene Stelle auf der FREND BNP-Kartusche.
- 4) Geben Sie mit der FREND-Pipette 35 µL der Patientenprobe in den entsprechenden Probeneinlass der FREND-BNP-Kartusche.
- 5) Drücken Sie auf dem Hauptbildschirm des FREND™ Systems die Schaltfläche „Test“ auf dem Touchscreen.
- 6) Das System wechselt automatisch zum Bildschirm mit der Patienten-ID.
- 7) Geben Sie die Patienten-ID ein und drücken Sie die Taste „Enter“, um den Test zu starten.
- 8) Führen Sie die Kartusche in den Kartuschensteckplatz ein und orientieren Sie sich dabei am Pfeil der Kartusche.



Vorsicht: Bitte überprüfen Sie die Richtung der Kartusche, bevor Sie sie einführen, und achten Sie darauf, dass sie vollständig eingelegt ist. Für ein optimales Testergebnis wird empfohlen, die Kartusche nach dem Laden der Probe nach 30 Sekunden in weniger als 5 Minuten einzusetzen.

- 9) Nach ist die Reaktion in der Kartusche abgeschlossen, und das FREND™ System beginnt automatisch mit dem Ablesen.
- 10) Nach Abschluss der Messungen erfolgt automatisch das Auswerfen der Kartusche und die Ergebnisse werden angezeigt.



Vorsicht: Ziehen Sie das Netzkabel nicht aus der Steckdose ab und schalten Sie das FREND™ System nicht aus, während sich eine Kartusche in der Lesekammer befindet. Dies kann zu einem Systemfehler führen.

- 11) Wenn das FREND™ System an einen optionalen Drucker angeschlossen ist, drücken Sie die Taste „Print“ (Drucken) und die Messergebnisse werden ausgedruckt.
- 12) Ausführlichere Anweisungen entnehmen Sie bitte dem Benutzerhandbuch für das FREND™ System.

10. Hinweise zum Verfahren

Liegt die BNP-Konzentration einer Probe über der Linearitätsgrenze des Tests von 2.500 pg/mL und ist ein eindeutiges Ergebnis erforderlich, sollte das Probematerial mit einer niedrigkonzentrierten Probe verdünnt werden, die zuvor mit dem FREND BNP gemessen wurde und einen BNP-Wert von

<30 pg/mL aufweist, und anschließend gemäß dem „Testverfahren“ erneut getestet werden. Bei Proben mit einem Anfangsergebnis von >2,500 pg/mL wird eine Verdünnung im Verhältnis 1:20 empfohlen (z. B. 10 µL einer hochkonzentrierten Probe und 190 µL einer niedrigkonzentrierten Probe). Idealerweise ist die Probe so zu verdünnen, dass der Wert der verdünnten Probe zwischen 100–2,000 pg/mL liegt. Sobald ein BNP-Ergebnis innerhalb der Testlinearität erzielt wird, ist eine einfache manuelle Berechnung der ursprünglichen Konzentration der unbekannten Probe möglich.

Unten finden Sie ein Beispiel mit einem endgültigen Ergebnis der verdünnten Probe von 253 pg/mL, einer 1:20-Verdünnung und einer Konzentration der Verdünnungsprobe von 43 pg/mL, wobei „X“ der ursprünglichen Konzentration der unbekannten Probe entspricht und „*“ die Multiplikation angibt.

$$253 \text{ pg/mL} = \frac{(1 * X \text{ pg/mL}) + (19 * 43 \text{ pg/mL})}{20}$$

$$253 \text{ pg/mL} = \frac{X \text{ pg/mL} + 817 \text{ pg/mL}}{20}$$

$$(20) * (253) \text{ pg/mL} = X \text{ pg/mL} + 817 \text{ pg/mL}$$

$$5.060 \text{ pg/mL} = X \text{ pg/mL} + 817 \text{ pg/mL}$$

$$5.060 \text{ pg/mL} - 817 \text{ pg/mL} = X \text{ pg/mL}$$

$$4.243 \text{ pg/mL} = X \text{ pg/mL}$$

※ Unbekannte ursprüngliche BNP-Konzentration entspricht 4.243 pg/mL.

Anhand dieser Formel lässt sich die ursprüngliche BNP-Konzentration einer unbekannten Probe berechnen, die die Testlinearität überschreitet und mit einer anderen, zuvor mit dem FRENZ BNP gemessenen Probe verdünnt wurde. Hierzu ersetzen Sie einfach das entsprechende Messergebnis der verdünnten Probe, den Verdünnungsfaktor und die BNP-Konzentration des Verdünnungsmittels für die oben im Beispiel verwendeten Werte. Zur schnellen Überprüfung Ihres Ergebnisses sollte die ursprüngliche Konzentration der unbekannten Probe immer nur geringfügig niedriger sein als das mit dem Verdünnungsfaktor multiplizierte verdünnte Ergebnis, und dies ohne Berücksichtigung des BNP-Wertes der als Verdünnungsmittel verwendeten Probe.

11. Berechnung der Ergebnisse

Die Ergebnisse des FREND BNP werden automatisch mit Datum/Uhrzeit, Benutzer-ID, Patienten-ID und BNP-Konzentration auf dem Bildschirm des FREND™ Systems angezeigt.

Die Ergebnisse werden automatisch gespeichert und können ausgedruckt werden (mit optionalem Drucker). Details hierzu entnehmen Sie dem FREND™ System Benutzerhandbuch.

Bildschirmanzeigen für verschiedene Konzentrationsszenarien

Angezeigtes Ergebnis	Beschreibung
	BNP-Konzentration Weniger als 30,0 pg/mL
	BNP-Konzentration Nicht weniger als 30.0 pg/mL und nicht höher als 2.500,0 pg/mL
	BNP-Konzentration Höher als 2.500,0 pg/mL

12. Einschränkungen des Verfahrens

- 1) Die mit der FREND BNP Kartusche erzielten Messergebnisse dienen dem Kliniker als diagnostisches Hilfsmittel unter Berücksichtigung der Krankengeschichte des Patienten, anderer Labortests und der klinischen Untersuchung.
- 2) Die Messung von Proben kann in einem meldepflichtigen Bereich von 30,0 pg/mL – 2.500,0 pg/mL erfolgen. Proben, die unter dem meldepflichtigen Bereich liegen, ergeben „<30,0 pg/mL“ und Proben, die über dem meldepflichtigen Bereich liegen, ergeben „>2.500,0 pg/mL“.
- 3) Patientenproben mit heterophilen Antikörpern, wie z. B. Anti-Maus- (HAMA), Anti-Ziegen- (HAGA) oder Anti-Kaninchen-Antikörpern (HARA), können fälschlicherweise erhöhte oder erniedrigte Werte aufweisen oder zu einem unvollständigen Test führen. Patienten, die routinemäßig Tieren oder tierischen Serumprodukten ausgesetzt sind, können für diese Art von heterophilen Interferenzen anfällig sein.
- 4) Die Ergebnisse des FREND BNP sollten nicht austauschbar mit den BNP- oder NT-proBNP-Testergebnissen anderer Hersteller verwendet werden.
- 5) Die FREND BNP-Messung sollte unmittelbar vor und 2 Stunden nach der Verabreichung einer rekombinanten BNP-Behandlung (z. B. Nesiritide / Natrecor) erfolgen.

13. Leistungsmerkmale

Präzision

- 1) Wiederholbarkeit

Eine Präzisionsstudie für FREND BNP wurde gemäß der CLSI-Richtlinie EP5-A3 durchgeführt. Es wurden sieben Standardproben zweimal täglich in Doppelbestimmung über einen Zeitraum von 20 Tagen analysiert.

Probe-ID	Mittelwert Konzentration (pg/mL)	Innerhalb des Testlaufes		Zwischen den Testläufen		Zwischen den Tagen		Innerhalb des Labors	
		SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)
A	0,00	3,115	23,1	1,630	12,1	0,702	5,2	3,586	26,6
B	50,00	3,970	7,9	1,271	2,5	1,051	2,1	4,299	8,6
C	100,00	6,316	6,4	1,319	1,3	1,301	1,3	6,582	6,7
D	200,00	9,864	4,9	1,240	0,6	16,227	8,1	19,030	9,5
E	400,00	21,697	5,4	5,979	1,5	4,202	1,1	22,895	5,7
F	1.000,00	54,426	5,5	17,689	1,8	7,120	0,7	57,669	5,8
G	2.500,00	130,873	5,2	48,465	1,9	22,043	0,9	141,288	5,7

2) Inter-Chargen-Reproduzierbarkeit

Probe-ID	Konzentration (pg/mL)	Mittlere Konzentration (pg/mL)			Mittlerer	SD	CV (%)
		197001	197002	197003			
A	0,0	13,99	10,57	13,16	12,57	1,79	14,20
B	50,0	47,72	53,45	50,92	50,70	2,87	5,66
C	100,0	95,56	108,19	97,64	100,46	6,77	6,74
D	200,0	186,00	200,65	189,68	192,11	7,62	3,97
E	400,0	405,30	401,51	395,49	400,77	4,95	1,23
F	1.000,0	945,81	950,01	1.000,20	965,34	30,27	3,14
G	2.500,0	2.508,48	2.565,30	2.519,81	2.531,20	30,07	1,19

3) Inter-Bediener-Reproduzierbarkeit

Probe-ID	Konzentration (pg/mL)	Mittlere Konzentration (pg/mL)			Mittlerer	SD	CV (%)
		Bediener 1	Bediener 2	Bediener 3			
A	0,0	12,22	11,31	11,08	11,54	0,60	5,20
B	50,0	47,64	50,85	49,35	49,28	1,60	3,25
C	100,0	92,74	105,12	101,75	99,87	6,40	6,41
D	200,0	205,85	200,66	203,04	203,18	2,60	1,28
E	400,0	395,97	404,78	427,05	409,27	16,01	3,91
F	1.000,0	1.006,88	984,26	1.060,64	1.107,26	39,23	3,86
G	2.500,0	2.479,84	2.483,93	2.513,66	2.492,48	18,46	0,74

Verdünnungslinearität

Zum Nachweis der Linearität des Tests wurde ein Serumbasispool mit erhöhtem BNP (4.000,0 pg/mL) hergestellt und gemäß dem in CLSI-EP6-A (Evaluierung der Linearität von quantitativen Messverfahren: Ein statistischer Ansatz) beschriebenen Verdünnungsprotokoll auf insgesamt 7 Stufen verdünnt. Bei jeder Verdünnungsstufe erfolgte eine zweifache Untersuchung der Proben zur Bestimmung des experimentellen Wertes von BNP. Die Linearität lag <30,0 pg/mL und >2.500,0 pg/mL. Der Messbereich für den FREND BNP beträgt 30,0 – 2.500,0 pg/mL.

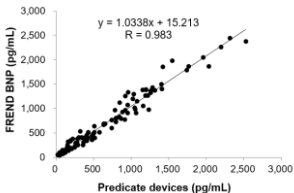
Analytische Empfindlichkeit

Die Bestimmung der Leerwertgrenze (LoB) und der Nachweisgrenze (LoD) erfolgte nach der CLSI-Richtlinie EP17-A2. Die Leerwertgrenze (LoB) wurde anhand von 60 Wiederholungen mit einer BNP-freien Probe bestimmt. Die Bestimmung der LoD erfolgte anhand von 12 Wiederholungsmessungen von fünf Patientenproben mit niedriger Konzentration.

LoB (Leerwertgrenze)	LoD (Nachweisgrenze)	LoQ (Bestimmungsgrenze)
20,42 pg/ml	26,80 pg/ml	26,80 pg/ml

Vergleichende Analyse

Der Vergleich von FREND BNP mit dem Vergleichsgerät erfolgte nach den im CLSI-Dokument EP9-A2 dargelegten Richtlinien. Klinische Proben (EDTA-Plasma, n = 120) wurden mit beiden Systemen in Doppelbestimmung gemessen. Die lineare Regressionsanalyse ergab eine Steigung von 1,0338 und einen Korrelationskoeffizienten (r) von 0,983.



Kreuzreaktivität

Bei den folgenden Substanzen wurde eine mögliche Kreuzreaktivität mit dem FREND BNP in drei Konzentrationen untersucht. Die Durchführung der Tests erfolgte gemäß des CLSI-Protokolls EP7-A2. Es wurde keine signifikante Kreuzreaktivität festgestellt.

Substanz	Konzentration (pg/mL)
ANP	1.000
CNP	1.000
NT-proBNP	1.000
Angiotensin I	600
Angiotensin II	600
Angiotensin III	1.000

Interferenz

1) Endogene

Die Interferenzstudie wurde in Übereinstimmung mit der CLSI-Richtlinie EP7-A2 unter Verwendung von drei BNP-Konzentrationen durchgeführt. Wiederfindungswerte innerhalb von 90 % bis 110 % der erwarteten BNP-Konzentration galten als interferenzfrei. Es wurde keine Interferenz durch die unten aufgeführten Substanzen festgestellt.

Nr.	Stoffe	Konzentration
1	Hämoglobin	500 mg/dl
2	Bilirubin	20 mg/dl
3	Triglyceride	3 g/dl
4	Albumin	3 g/dl

2) Medikament

Eine Reihe von gängigen Medikamenten wurden auf Wechselwirkungen mit dem FREND BNP getestet. Die Ergebnisse zeigen, dass es keine signifikanten Interferenzen (<10%) mit den getesteten Medikamenten gibt, die die Interpretation eines Procalcitonin-Ergebnisses mit dem FREND BNP beeinträchtigen würden.

Nr.	Stoffe	Konzentration
1	Paracetamol	30 µg/ml
2	Atenolol	10 µg/ml
3	Koffein	60 µg/ml
4	Captopril	5 µg/ml
5	Chloramphenicol	50 µg/ml
6	Diclofenac	50 µg/ml
7	Digoxin	2 ng/ml
8	Diltiazem	40 µg/ml
9	Enalaprilmaleat	300 µg/ml
10	Hydrochlorothiazid	6 µg/ml
11	Indomethacin	36 µg/ml
12	Nifedipin	400 µg/ml
13	Probenecid	600 µg/ml
14	Propranolol	2 µg/ml
15	Chinidin	12 µg/ml
16	Sulfamethoxazol	400 µg/ml
17	Trimethoprim	40 µg/ml

14. Referenzen

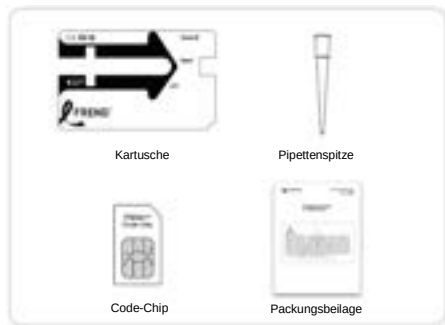
- 1) Statistik über kardiovaskuläre Krankheiten und Schlaganfall der American Heart Association – Fassung 2012. Auflage. 2012, 125: e2-e220.
- 2) http://www.cdc.gov/dhdsdp/data_statistics/fact_sheets/fs_heart_failure.htm
- 3) Wu, A. H., B-type Natriuretic Peptide and its Clinical Utility in Patients with Heart Failure. MLO Medical Laboratory Observer. 2001, 10: 10-14.
- 4) Loh, J.C. et al. Zeitliche Trends in der Behandlung und den Ergebnissen bei fortgeschrittener Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion von 1993 bis 2010; Ergebnisse aus einem universitären Referenzzentrum. Auflage Herzinsuffizienz. 2013, 6: 411-419.
- 5) Mukoyama, M. et al. Natriuretisches Peptid Typ B als neues Herzhornorm beim Menschen: Beweise für ein duales natriuretisches Peptidsystem, atriales natriuretisches Peptid und natriuretisches Peptid Typ B. Journal of Clinical Investigation. 1991, 87: 1402-1412.
- 6) Maisel, A.S. et al. Nützlichkeit von B-natriuretischem Peptid als Schnelltest für das Screening von Patienten, die sich einer Echokardiographie zur Feststellung einer linksventrikulären Dysfunktion unterziehen. American Heart Journal. 2001, 141: 367-374.
- 7) Wallen, T. et al. Natriuretisches Peptid Typ B sagt die Sterblichkeit bei älteren Menschen voraus. Heart. 1997, 77: 264-267.
- 8) Wieczorek, S.J. et al. Ein Schnelltest für natriuretisches Peptid Typ B diagnostiziert präzise linksventrikuläre Dysfunktion und Herzinsuffizienz: Eine multizentrische Auswertung. American Heart Journal. 2002, 144: 834-839.
- 9) Yasue, H. et al. Localization and mechanism of secretion of B-type natriuretic peptide in comparison with those of A-type natriuretic peptide in normal subjects and patients with heart failure. Circulation. 1994, 90: 195-203.
- 10) Clerico, A. et al. Circulating levels of cardiac natriuretic peptides (ANP and BNP) measured by highly sensitive and specific immunoradiometric assay s in normal subjects and in patients with different degrees of heart failure. Journal of Endocrinological Investigation. 1998, 21: 170-179.
- 11) Schroff, R.W. et al. Human Anti-murine immunoglobulin Responses in Patients Receiving Monoclonal Antibody Therapy. Cancer Resource. 1985, 879-885.
- 12) Chao, E.L., Henshaw, J.L. Occupational Safety and Health Administration: Model Plans and Programs for the OSHA Bloodborne Pathogens and Hazard Communications Standards. OSHA 3186-06R, 2003.
- 13) Schroff, R.W., Foon, K.A., Beatty, S.M., Oldham, R.K., Morgan, A.C. Human Anti-Murine Immunoglobulin Responses in Patients Receiving Monoclonal Antibody Therapy. Krebsforschung. 1985, 45: 879-885.
- 14) Boscato, L.M. et al. Heterophilic antibodies: A Problem for All Immunoassay. Clinical Chemistry. 1988, 27.

Symbolerklärung

	Vorsicht, Warnung, siehe Begleitdokumente
	Katalognummer / Referenznummer
 www.nanoentek.com/eifu.php	Gebrauchsanweisung beachten Bei Verwendung zur Angabe einer Anleitung zur Konsultation der elektronischen Gebrauchsanweisung (eIFU) wird dieses Symbol von einem eIFU-Indikator (eIFU-Website) begleitet und neben dem Symbol platziert.
	Losnummer / Chargennummer
	Verwendbar bis JJJJ-MM-TT oder JJJJ-MM
	Hersteller
	CE-Kennzeichen
	<i>In-vitro</i> -Diagnostikum
	Temperaturbegrenzung
	Inhalt ausreichend für <n> Tests
	Nicht wiederverwenden
	Nicht verwenden, wenn die Verpackung beschädigt ist
	Nur gegen Rezept erhältlich HINWEIS: Nach US-Bundesgesetzen darf dieses Gerät nur von einem Arzt bzw. auf Anordnung eines Arztes verkauft werden.
	US-amerikanisches Unternehmen
	Patienten-ID
	Ergebnis
 Sample Drop	Probentropfen

EC REP	In der Gemeinschaft niedergelassener Bevollmächtigter
UK Representative	Bevollmächtigter im Vereinigten Königreich
CH REP	Bevollmächtigter in der Schweiz
BRH	Bevollmächtigter in Brasilien

Lieferumfang



Fassung vom Juni 2023

FREND BNP

Test quantitativo per il Peptide Natriuretico di Tipo B



FRBN 025



Solo per uso diagnostico *in vitro*

1. Uso previsto

Il test FREND BNP è un immunodosaggio a nanoparticelle fluorescenti progettato per la misurazione quantitativa in vitro del peptide natriuretico di tipo B (BNP) in campioni di plasma umano utilizzando EDTA come anticoagulante. La cartuccia a flusso microfluidico FREND BNP è stata progettata per essere utilizzata nel sistema FREND™ come aiuto nella diagnosi e la valutazione della gravità dell'insufficienza cardiaca congestizia. FREND BNP è destinato solo all'uso professionale.

2. Sintesi e spiegazione del test

Quasi sei milioni di persone negli Stati Uniti sono affette da insufficienza cardiaca congestizia (CHF), con oltre 500.000 nuovi casi diagnosticati ogni anno.^[1,2] Si tratta di una condizione cronica e progressiva in cui il cuore non è in grado di soddisfare le richieste di apporto di sangue all'organismo. L'insufficienza cardiaca può verificarsi a tutte le età, ma diventa più frequente nei pazienti di età superiore ai 65 anni. I sintomi più comuni includono affaticamento generale, respiro affannoso, gonfiore alle gambe e alle caviglie e difficoltà a svolgere attività quotidiane lievi, come camminare o salire le scale.^[3] Meno del 50% dei pazienti sopravvive a cinque anni dalla diagnosi iniziale e meno del 25% dei pazienti sopravvive dopo 10 anni dalla diagnosi iniziale.^[4] Sebbene non esista una cura, la diagnosi precoce e il trattamento possono consentire ai pazienti di continuare a mantenere la loro qualità di vita e di raggiungere un'aspettativa di vita più normale.

Il peptide natriuretico di tipo B (BNP) è un neuroormone secreto dal cuore per regolare la pressione sanguigna e l'equilibrio dei fluidi.^[5] I livelli di BNP nel plasma sanguigno mostrano una forte correlazione con la gravità e la prognosi dello scompenso cardiaco secondo la classificazione della New York Heart Association (NYHA).^[6-8]

Con l'avanzare della gravità dell'insufficienza cardiaca, il livello di BNP nel plasma sanguigno continua ad aumentare.^[9,10] Inoltre, la Società Europea di Cardiologia (ESC) utilizza il test del BNP in una linea guida diagnostica per la valutazione dei pazienti con insufficienza cardiaca.^[11]

3. Principio del test

La cartuccia FREND BNP è un test immunologico rapido "a sandwich" monouso che utilizza nanoparticelle fluorescenti nel flusso microfluidico per catturare e quantificare il BNP in campioni di plasma EDTA. Una goccia da 35 µL di campione di plasma EDTA del paziente viene inserita nella cartuccia FREND BNP, dove il campione interagisce con una miscela brevettata di reagenti caricati a secco. Uno di questi reagenti comprende nanoparticelle fluorescenti coniugate con anticorpi, che formano immunocomplessi con il BNP nei campioni dei pazienti. L'azione capillare sposta il campione nella regione di rilevamento dove gli anticorpi di cattura afferrano i complessi nanoparticelle-BNP. Le intensità di fluorescenza dei complessi completamente formati vengono misurate, e la concentrazione di BNP viene calcolata con il Sistema FREND™.

4. Materiale fornito

Quantità	Contenuto	Numero di catalogo
25	Cartuccia/e FREND BNP	FRBN025
30	Punta(-e) monouso per pipetta	
1	Chip di codice di FREND BNP	
1	Foglietto illustrativo di FREND BNP	

5. Materiali richiesti ma non forniti

- Sistema FREND™
- Micro-pipetta o pipetta equivalente in grado di erogare 35 e 70 µL
- Dispositivi di protezione individuale e contenitori per lo smaltimento dei rifiuti a rischio biologico

6. Avvertenze e precauzioni

- Solo per uso diagnostico *in vitro*
- Le cartucce FREND BNP sono monouso.
- Utilizzare una pipetta FREND e punte compatibili, non pipettare con la bocca.
- Maneggiare i campioni in conformità con lo standard OSHA relativo ai patogeni di origine ematica.^[12]
- Lavarsi accuratamente le mani dopo aver maneggiato campioni.
- Indossare guanti, abbigliamento e occhiali protettivi.
- Interferenza degli anticorpi eterofili: Alcuni individui hanno anticorpi anti-topo (HAMA), anti-capra (HAGA) o anti-coniglio (HARA): possono verificarsi interferenze nel FREND BNP.^[13,14]
- Non usare FREND BNP oltre la data di scadenza indicata.
- Smaltire le cartucce FREND BNP e le punte delle pipette usate come materiali bio-pericolosi.
- Non tentare di smontare le cartucce di FREND BNP: i micro-canali contengono reagenti caricati a secco che possono essere bio-pericolosi e/o tossici.
- Non usare la cartuccia FREND BNP se il sacchetto è danneggiato o se il sigillo è rotto.

7. Stoccaggio e stabilità

Conservare le cartucce FREND BNP a 2~8°C (35~46°F).

Non rimuovere la cartuccia dal sacchetto sigillato finché non è pronta per l'uso.

Se conservate correttamente, le cartucce sono stabili fino alla data di scadenza indicata.

Materiali	Numero di catalogo
Conservazione a temperatura di frigorifero (2~8 °C)	
Cartucce FREND BNP	FRBN 025
Stoccaggio a temperatura ambiente (18~25 °C)	
Punte per pipette	Nessuna

8. Raccolta e manipolazione dei campioni

- I campioni di plasma umano EDTA (compreso il plasma EDTA raccolto in provette separatrici) sono adatti all'uso con le cartucce FREND BNP. I campioni raccolti come siero in provette di raccolta o come plasma in provette anticoagulanti (come citrato o eparina) non sono stati convalidati per l'uso nelle cartucce FREND BNP.
- Seguire le istruzioni riportate in questo foglietto illustrativo e le istruzioni del produttore della provetta per la raccolta e la preparazione del campione (comprese le istruzioni del produttore per il tempo e la velocità di centrifugazione).
- Raccogliere il sangue con la tecnica di puntura venosa in un tubo di raccolta del plasma EDTA.
- Dopo aver permesso al campione di miscelarsi sufficientemente con l'anticoagulante a temperatura ambiente, la provetta può essere centrifugata per 10 minuti a 3.000 giri/min.
- Il plasma deve essere utilizzato immediatamente.
- Per risultati ottimali, evitare campioni fortemente emolitici, lipemici o torbidi. I campioni devono essere privi di fibrina aggregata, globuli rossi o altre particelle.
- Quando si pipetta nell'ingresso campione della cartuccia FREND BNP, assicurarsi che non vi siano bolle nel campione. Le bolle possono limitare il flusso e provocare un risultato del test incompleto o errato.

9. Procedura

Installazione del chip di codice

Non è necessario che la calibrazione venga eseguita dall'utente finale. Tutte le statistiche ed informazioni sulla calibrazione sono state memorizzate elettronicamente sul Chip di codice di FREND BNP incluso in ogni confezione di cartucce FREND BNP. Il Chip di codice di FREND BNP Code è specifico per ogni lotto di produzione delle cartucce FREND BNP.

Fare riferimento al manuale utente del FREND™ System per istruzioni più dettagliate relative all'installazione del chip di codice. Qui sotto sono incluse istruzioni abbreviate:

- 1) Premere il pulsante 'Setup' nella schermata 'Main'.
- 2) Inserire il Chip di codice di FREND BNP nell'apposito slot, seguendo la freccia di direzione, nella parte posteriore del sistema FREND™.
- 3) Premere il pulsante 'Code chip' nella schermata 'Setup'.
- 4) Le informazioni del chip di codice FREND BNP vengono installate e salvate automaticamente.
- 5) Quando l'installazione è completata, premere il pulsante 'OK' per tornare alla schermata 'Setup'.
- 6) Premere il pulsante 'Item' nella schermata 'Setup'.
- 7) Confermare il numero di lotto della cartuccia FREND BNP e la data di installazione del Chip di codice. Premere il pulsante "Home" per tornare alla schermata "Main".

Controllo qualità

• Cartucce CQ del Sistema FREND™

La cartuccia CQ FREND™ contiene più controlli per controllare la parte ottica del sistema. Testando la cartuccia CQ, una parte dei componenti analitici del sistema di (1) potenza laser, (2) allineamento e (3) integrità meccanica sono confermati. Per ogni giorno di test del paziente, eseguire il test di CQ della cartuccia. Fare riferimento alla sezione procedure di controllo qualità del Manuale utente del FREND™ System. In breve, eseguire il test della cartuccia CQ nelle seguenti circostanze

- 1) Dopo la configurazione iniziale del sistema
- 2) Ogni giorno di test paziente,
- 3) Quando il sistema è stato trasportato o spostato,
- 4) Ogni volta che c'è incertezza sulle prestazioni del sistema,
- 5) Ogni volta che il test è richiesto dai requisiti di controllo qualità del vostro laboratorio.

• Controlli procedurali interni

La cartuccia FREND BNP contiene funzioni di controllo integrate. Il segnale di fluorescenza nella zona di riferimento di ciascuna cartuccia mostra: (1) che un volume sufficiente è stato aggiunto, (2) che un flusso adeguato è stato ottenuto, e (3) che l'anticorpo è reattivo. Se questo segnale di zona di riferimento è assente o inferiore alla soglia, il FREND™ System lo considera come un test errato o fallito, emettendo non un risultato del test ma un messaggio di errore. Inoltre, con ogni funzionamento della cartuccia, il sistema controlla, in parte, (1) il flusso del campione, (2) la velocità del flusso del campione, (3) la durata di conservazione dei componenti della cartuccia, (4) il funzionamento dello scanner interno di codici a barre e (5) il

funzionamento dei componenti meccanici dello scanner.

• **Test esterno di controllo qualità**

Sono disponibili controlli commercialmente disponibili da una varietà di produttori che contengono BNP come analita misurato. Si raccomanda di eseguire almeno due (2) livelli di controllo almeno una volta al mese o una volta per ogni nuovo lotto, a seconda del quale avviene per primo. Tuttavia, i controlli devono essere eseguiti con una frequenza minima, a seconda del numero di test eseguiti in laboratorio. Ogni laboratorio deve stabilire i propri criteri in base ai seguenti parametri:

- 1) Ogni nuovo lotto,
- 2) Ogni nuova spedizione (anche se proveniente dallo stesso lotto precedentemente ricevuto),
- 3) Ogni nuovo operatore (un individuo che non ha eseguito i test per almeno due settimane),
- 4) Ogni mese, come controllo continuo delle condizioni di stoccaggio,
- 5) Ogni volta che vengono identificati problemi (stoccaggio, operatore o altro),
- 6) O altre volte come richiesto dalle procedure standard di controllo qualità del laboratorio.

La politica individuale del laboratorio determinerà esattamente quali materiali e numeri di lotto devono essere controllati, la frequenza con cui i controlli devono essere eseguiti, i criteri di accettazione dei risultati e le azioni correttive necessarie da intraprendere se i risultati non soddisfano i criteri di laboratorio. Se i valori dei campioni di controllo qualità esterni sono fuori dall'intervallo accettabile, sarà necessario indagare sul problema prima di segnalare i risultati paziente per assicurare che non vi sia un malfunzionamento dello strumento o del software. Non eseguire analisi di campioni di pazienti sul sistema FREND™ utilizzando FREND BNP se i risultati del controllo qualità non forniscono valori attesi. Fare riferimento alle politiche di laboratorio su come determinare l'accettabilità dei risultati dei materiali di controllo esterni. Ogni laboratorio opera secondo un insieme di regolamenti diverso. Ogni laboratorio deve seguire le procedure standardizzate accettabili per le agenzie di regolamentazione a cui il laboratorio deve rendere conto.

Elaborazione del campione

• Preparazione

Estrarre dal frigorifero un numero di cartucce FREND BNP sufficiente a testare il numero di campioni di pazienti e i materiali di controllo qualità esterni richiesti. Lasciare che i tubi e i sacchetti sigillati contenenti le cartucce arrivino a temperatura ambiente per 15-30 minuti prima dell'inizio della sequenza di test.

Se si utilizzano campioni paziente refrigerati, rimuoverli dal frigorifero e lasciarli arrivare a temperatura ambiente prima del test. Se verranno utilizzati campioni congelati, assicurarsi che questi vengano rimossi dal congelatore, scongelati naturalmente e quindi mescolati delicatamente ma accuratamente prima del test. I test non devono iniziare su campioni precedentemente congelati finché non hanno raggiunto la temperatura ambiente.

Non sono necessari altri reagenti o preparati di campioni.

• Procedura di diluizione del campione

Un campione con una concentrazione di BNP superiore al limite di linearità del test, pari a 2.500 pg/mL, può essere diluito con un plasma che è stato precedentemente misurato con il FREND BNP ed è risultato contenere < 30,0 pg/mL. La diluizione raccomandata per i campioni con un risultato iniziale di >2.500,0 pg/mL è 1:9 (cioè 1 mL di campione con 9 mL di plasma a basso contenuto di BNP). Diluire il campione in modo che la lettura del campione diluito sia compresa tra 200 e 2.000 pg/mL. Le diluizioni devono essere effettuate manualmente, e il risultato finale sul campione diluito deve essere calcolato manualmente moltiplicando il risultato ottenuto sul campione diluito per il fattore di diluizione (ad esempio 10).

• Procedura di analisi

- 1) Aprire la confezione di FREND BNP ed estrarre il sacchetto sigillato di FREND BNP.
- 2) Lasciare che le cartucce raggiungano la temperatura ambiente per 15-30 minuti prima dell'uso.
- 3) Scrivere le informazioni sul paziente nell'apposita area della cartuccia FREND BNP.
- 4) Utilizzando la pipetta FREND, far cadere 35 µL di campione del paziente nell'ingresso campione indicato della cartuccia FREND BNP.
- 5) Nella schermata "Main" del sistema FREND™, premere il pulsante "Test" sul touchscreen.

- 6) Il sistema passa automaticamente alla schermata di ID paziente.
- 7) Digitare l'ID paziente e premere il pulsante "Enter" per iniziare il test.
- 8) Inserire la cartuccia nello slot per cartucce usando le frecce della cartuccia come guida.



Attenzione: Si prega di controllare la direzione della cartuccia prima dell'inserimento e assicurarsi che l'inserimento sia completo. Si raccomanda di inserire la cartuccia 30 secondi dopo l'iniezione del campione trascorsi in meno di 5 minuti per ottenere un risultato ottimale del test.

- 9) Quando la reazione nella cartuccia è completata, il FREND™ System inizierà automaticamente il processo di lettura.
- 10) Una volta completate le misurazioni, la cartuccia verrà espulsa automaticamente e verranno visualizzati i risultati.



Attenzione: Non scollegare il cavo di alimentazione o interrompere l'alimentazione del sistema FREND™ mentre una cartuccia si trova nella camera di lettura. Ciò potrebbe causare un errore di sistema.

- 11) Se il sistema FREND™ è collegato alla stampante opzionale, premere il pulsante "Print", e i risultati verranno stampati sulla carta della stampante.
- 12) Per istruzioni più dettagliate, consultare il Manuale utente del Sistema FREND™.

10. Note procedurali

Se la concentrazione di BNP di un campione risulta superiore al limite di linearità del test di 2.500 pg/mL e serve un risultato definitivo, il campione deve essere diluito con un campione a bassa concentrazione che è stato precedentemente misurato con il FREND BNP ed è risultato contenere <30 pg/mL di BNP e quindi analizzato nuovamente secondo la "Procedura di analisi". La diluizione raccomandata per i campioni con un risultato iniziale di >2.500 pg/mL è 1:20 (ad esempio, 10 µL di campione ad alto livello e 190 µL di campione a basso livello). È auspicabile diluire il campione in modo che la lettura del campione diluito sia compresa tra 100 e 2.000 pg/mL. Una volta ottenuto un risultato di BNP entro la linearità del test, la concentrazione originale sconosciuta può essere facilmente calcolata manualmente.

Di seguito è riportato un esempio che utilizza un risultato finale del campione diluito di 253 pg/mL, una diluizione 1:20 e una concentrazione del campione diluito di 43 pg/mL, dove "X" equivale alla concentrazione originale del campione sconosciuto e * indica la moltiplicazione.

$$253 \text{ pg/mL} = \frac{(1 * X \text{ pg/mL}) + (19 * 43 \text{ pg/mL})}{20}$$

$$253 \text{ pg/mL} = \frac{X \text{ pg/mL} + 817 \text{ pg/mL}}{20}$$

$$(20) * (253) \text{ pg/mL} = X \text{ pg/mL} + 817 \text{ pg/mL}$$

$$5.060 \text{ pg/mL} = X \text{ pg/mL} + 817 \text{ pg/mL}$$

$$5.060 \text{ pg/mL} - 817 \text{ pg/mL} = X \text{ pg/mL}$$

$$4.243 \text{ pg/mL} = X \text{ pg/mL}$$

※ La concentrazione originale sconosciuta di BNP è pari a 4.243 pg/mL.

Per utilizzare questa formula per calcolare la concentrazione originale di qualsiasi campione sconosciuto di BNP che supera la linearità del test e che viene diluito con un altro campione precedentemente misurato con il FRENDO BNP, è sufficiente sostituire il risultato misurato appropriato sul campione diluito, il fattore di diluizione e la concentrazione di BNP diluente con quelli utilizzati sopra nell'esempio. Per un rapido controllo del risultato, la concentrazione originale sconosciuta dovrebbe essere sempre leggermente inferiore al risultato diluito moltiplicato per il fattore di diluizione, senza considerare il valore BNP del campione usato come diluente.

11. Calcolo dei risultati

I risultati del FRENDO BNP vengono automaticamente visualizzati con data/ora, ID utente, ID paziente e concentrazione di BNP sullo schermo del sistema FRENDO™.

I risultati vengono salvati automaticamente e possono essere stampati (con una stampante opzionale). Per informazioni dettagliate, consultare il Manuale d'uso del sistema FRENDO™.

Schermo visualizzato per vari scenari di concentrazione

Risultato visualizzato	Descrizione
	Concentrazione di BNP Meno di 30,0 pg/mL
	Concentrazione di BNP Non meno di 30,0 pg/mL e non più di 2.500,0 pg/mL
	Concentrazione di BNP Superiore a 2.500,0 pg/mL

12. Limitazioni della procedura

- 1) I risultati della cartuccia FREND BNP devono essere utilizzati come aiuto diagnostico per il medico, insieme all'anamnesi, agli altri esami di laboratorio e all'esame clinico del paziente.
- 2) I campioni possono essere misurati con un intervallo di 30,0 pg/mL ~ 2.500,0 pg/mL. I campioni al di sotto dell'intervallo di riferimento daranno "<30,0 pg/mL", e i campioni al di sopra dell'intervallo di riferimento daranno ">2.500,0 pg/mL".

- 3) Campioni di pazienti con anticorpi eterofili, come anticorpi anti-topo (HAMA), anti-capra (HAGA) o anti-coniglio (HARA), possono mostrare valori falsamente elevati o abbassati o portare ad un test incompleto. I pazienti abitualmente esposti ad animali o prodotti a base di siero animale possono essere soggetti a questi tipi di interferenze eterofile.
- 4) I risultati di FREND BNP non devono essere utilizzati in modo intercambiabile con i risultati dei test BNP o NT-proBNP di altri produttori.
- 5) La misurazione di FREND BNP deve avvenire immediatamente prima e 2 ore dopo la somministrazione di un trattamento con BNP ricombinante (come Nesiritide / Natrecor).

13. Caratteristiche prestazionali

Precisione

1) Ripetibilità

È stato eseguito uno studio di precisione per il FREND BNP come indicato nella norma CLSI EP5-A3. Sette campioni di livello standard sono stati analizzati in duplicati due volte al giorno per un periodo di 20 giorni.

ID campione	Significato Conc. (pg/mL)	All'interno della corsa		Tra-esecuzioni		Tra-giorni		All'interno del laboratorio	
		SD	CV(%)	SD	CV(%)	SD	CV(%)	SD	CV(%)
A	0,00	3,115	23,1	1,630	12,1	0,702	5,2	3,586	26,6
B	50,00	3,970	7,9	1,271	2,5	1,051	2,1	4,299	8,6
C	100,00	6,316	6,4	1,319	1,3	1,301	1,3	6,582	6,7
D	200,00	9,864	4,9	1,240	0,6	16,227	8,1	19,030	9,5
E	400,00	21,697	5,4	5,979	1,5	4,202	1,1	22,895	5,7
F	1 000,00	54,426	5,5	17,689	1,8	7,120	0,7	57,669	5,8
G	2 500,00	130,873	5,2	48,465	1,9	22,043	0,9	141,288	5,7

2) Riproducibilità (Lotto)

ID campione	Conc. (pg/mL)	Concentrazione media (pg/mL)			Significa	SD	CV(%)
		197001	197002	197003			
A	0,0	13,99	10,57	13,16	12,57	1,79	14,20
B	50,0	47,72	53,45	50,92	50,70	2,87	5,66
C	100,0	95,56	108,19	97,64	100,46	6,77	6,74
D	200,0	186,00	200,65	189,68	192,11	7,62	3,97
E	400,0	405,30	401,51	395,49	400,77	4,95	1,23
F	1.000,0	945,81	950,01	1.000,20	965,34	30,27	3,14
G	2.500,0	2.508,48	2.565,30	2.519,81	2.531,20	30,07	1,19

3) Riproducibilità (Operatore)

ID campione	Conc. (pg/mL)	Concentrazione media (pg/mL)			Significa	SD	CV(%)
		Operatore1	Operatore2	Operatore3			
A	0,0	12,22	11,31	11,08	11,54	0,60	5,20
B	50,0	47,64	50,85	49,35	49,28	1,60	3,25
C	100,0	92,74	105,12	101,75	99,87	6,40	6,41
D	200,0	205,85	200,66	203,04	203,18	2,60	1,28
E	400,0	395,97	404,78	427,05	409,27	16,01	3,91
F	1.000,0	1.006,88	984,26	1.060,64	1.107,26	39,23	3,86
G	2.500,0	2.479,84	2.483,93	2.513,66	2.492,48	18,46	0,74

Linearità di diluizione

Per dimostrare la linearità del test, è stato preparato un pool di base di siero con un BNP elevato (4.000,0 pg/mL) e diluito a un totale di 7 livelli secondo il protocollo di diluizione descritto in CLSI EP6-A: Valutazione della linearità delle procedure di misurazione quantitativa: Un approccio statistico. Ad ogni livello di diluizione, i campioni sono stati analizzati in doppio per determinare il valore sperimentale del BNP. La linearità è stata dimostrata da <30,0 pg/mL a >2.500,0 pg/mL. L'intervallo di misurazione di FREND BNP è 30,0-2.500,0 pg/mL.

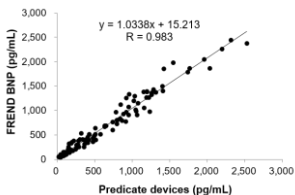
Sensibilità analitica

Il limite di vuoto (LoB) e il limite di rilevamento (LoD) sono stati determinati secondo la linea guida CLSI EP17-A2. Il LoB è stato determinato da 60 repliche di un campione privo di BNP. Il LoD è stato determinato da 12 repliche di cinque campioni di pazienti a basso livello.

LoB (Limite dello spazio vuoto)	LoD (Limite di rilevamento)	LoQ (limite di quantificazione)
20,42 pg/mL	26,80 pg/mL	26,80 pg/mL

Analisi comparativa

Il FREND BNP è stato confrontato con il dispositivo predicato utilizzando le linee guida delineate nel documento EP9-A2 di CLSI. I campioni clinici (plasma EDTA, n=120) sono stati misurati in duplicato su entrambi i sistemi. L'analisi di regressione lineare ha dimostrato una pendenza di 1,0338 e un coefficiente di correlazione (r) di 0,983.



Reattività crociata

Le seguenti sostanze sono state valutate per la potenziale reattività crociata con FREND BNP a tre concentrazioni. Il test è stato eseguito secondo il protocollo CLSI EP7-A2. Non è stata riscontrata alcuna reattività crociata significativa.

Sostanza	Concentrazione (pg/mL)
ANP	1.000
CNP	1.000
NT-proBNP	1.000
Angiotensina I	600
Angiotensina II	600
Angiotensina III	1.000

Interferenza

1) Endogena

Lo studio di interferenza è stato eseguito come raccomandato nel protocollo EP7-A2 di CLSI utilizzando tre concentrazioni di BNP. Il recupero entro il 90%-110% del BNP previsto è stato considerato come assenza di interferenze. Non è stata trovata alcuna interferenza da parte delle sostanze sottostanti.

No.	Sostanza	Concentrazione
1	Emoglobina	500 mg/dL
2	Bilirubina	20 mg/dL
3	Trigliceridi	3 g/dL
4	Albumina	3 g/dL

2) Farmaco

Una serie di farmaci comuni è stata testata per verificare l'interferenza con FRENED BNP. I test hanno dimostrato che non vi è alcuna interferenza significativa (<10%) da parte dei farmaci testati che possa influenzare l'interpretazione dei risultati del peptide natriuretico cerebrale, come analizzato nel FRENED BNP.

No.	Sostanza	Concentrazione
1	Acetaminofene	30 µg/mL
2	Atenololo	10 µg/mL
3	Caffeina	60 µg/mL
4	Captopril	5 µg/mL
5	Cloramfenicolo	50 µg/mL
6	Diclofenac	50 µg/mL
7	Digossina	2 ng/mL
8	Diltiazem	40 µg/mL
9	Enalapril maleato	300 µg/mL
10	Idroclorotiazide	6 µg/mL
11	Indometacina	36 µg/mL
12	Nifedipina	400 µg/mL
13	Probenecide	600 µg/mL
14	Propranololo	2 µg/mL
15	Chinidina	12 µg/mL
16	Sulfametossazolo	400 µg/mL
17	Trimetoprim	40 µg/mL

14. Riferimenti

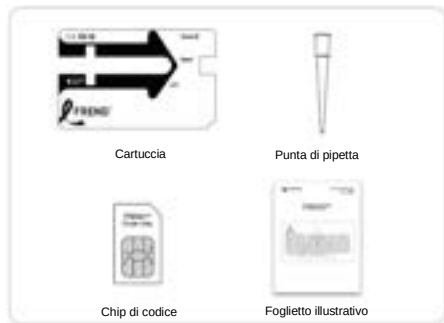
- 1) American Heart Association, Heart Disease and Stroke Statistics – 2012 update. *Circulation*. 2012, 125: e2-e220.
- 2) http://www.cdc.gov/dhdsdp/data_statistics/fact_sheets/fs_heart_failure.htm
- 3) Wu, A. H., B-type Natriuretic Peptide and its Clinical Utility in Patients with Heart Failure. *MLO Medical Laboratory Observer*. 2001, 10: 10-14.
- 4) Loh, J.C. et al. Temporal Trends in Treatment and Outcomes for Advanced Heart Failure with Reduced Ejection Fraction from 1993-2010; Findings from a University Referral Centre. *Circulation Heart Fail*. 2013, 6: 411-419.
- 5) Mukoyama, M. et al. Brain natriuretic peptide as a novel cardiac hormone in humans: Evidence for an exquisite dual natriuretic peptide system, atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide. *Journal of Clinical Investigation*. 1991, 87: 1402-1412.
- 6) Maisel, A.S. et al. Utility of B-natriuretic peptide as a rapid, point-of-care test for screening patients undergoing echocardiography to determine left ventricular dysfunction. *American Heart Journal*. 2001, 141: 367-374.
- 7) Wallen, T. et al. Brain natriuretic peptide predicts mortality in the elderly. *Heart*. 1997, 77: 264-267.
- 8) Wiecezorek, S.J. et al. A rapid B-type natriuretic peptide assay accurately diagnoses left ventricular dysfunction and heart failure a multicenter evaluation. *American Heart Journal*. 2002, 144: 834-839.
- 9) Yasue, H. et al. Localization and mechanism of secretion of B-type natriuretic peptide in comparison with those of A-type natriuretic peptide in normal subjects and patients with heart failure. *Circulation*. 1994, 90: 195-203.
- 10) Clerico, A. et al. Circulating levels of cardiac natriuretic peptides (ANP and BNP) measured by highly sensitive and specific immunoradiometric assay s in normal subjects and in patients with different degrees of heart failure. *Journal of Endocrinological Investigation*. 1998, 21: 170-179.
- 11) Schroff, R.W. et al. Human Anti-murine immunoglobulin Responses in Patients Receiving Monoclonal Antibody Therapy. *Cancer Research*. 1985, 45: 879-885.
- 12) Chao, E.L., Henshaw, J.L. Occupational Safety and Health Administration: Model Plans and Programs for the OSHA Bloodborne Pathogens and Hazard Communications Standards. OSHA 3186-06R, 2003.
- 13) Schroff, R.W., Foon, K.A., Beatty, S.M., Oldham, R.K., Morgan, A.C. Human Anti-Murine Immunoglobulin Responses in Patients Receiving Monoclonal Antibody Therapy. *Cancer Research*. 1985, 45: 879-885.
- 14) Boscatto, L.M. et al. Heterophilic antibodies: A Problem for All Immunoassay. *Clinical Chemistry*. 1988, 34: 27.

Glossario dei simboli

	Attenzione, avvertenza, Consultare i documenti di accompagnamento
REF	Numero di catalogo / Numero di riferimento
 www.nanocentek.com/eifu.php	Consultare le istruzioni per l'uso Un indicatore elettronico delle istruzioni per l'uso (eIFU) (indirizzo del sito web) può accompagnare il simbolo quando viene utilizzato per indicare un'istruzione di consultazione di un eIFU.
LOT	Numero di lotto / Numero di partita
	Utilizzare da GG-MM-AAAA o MM-AAAA
	Società
	Marcatura CE
IVD	Dispositivo medico diagnostico <i>in vitro</i>
	Limitazione della temperatura
	Contiene un numero sufficiente di <n> test
	Non riutilizzare
	Non utilizzare se la confezione è danneggiata
Rx Only	Solo per uso su prescrizione medica ATTENZIONE: la legge federale (USA) limita la vendita di questo dispositivo da parte o su ordine di un medico.
US Corporation	Società statunitense
<u>Patient ID</u>	ID paziente
<u>Result</u>	Risultato
 Sample Drop	Goccia del campione
EC REP	Rappresentante autorizzato nella Comunità Europea

UK Representative	Rappresentante autorizzato nel Regno Unito
CH REP	Rappresentante autorizzato in Svizzera
BRH	Rappresentante autorizzato in Brasile

Contenuto del kit



Revised on 2023.06

FREND BNP

Ensayo cuantitativo del Péptido Natriurético Tipo-B



FRBN 025



Solamente para uso diagnóstico *in vitro*

1. Uso previsto

La prueba FREND BNP es un inmunoensayo de nanopartículas fluorescentes, diseñado para la medición cuantitativa *in vitro* del péptido natriurético tipo-B (BNP) en muestras de plasma humano utilizando EDTA como anticoagulante. El cartucho de flujo microfluídico FREND BNP está diseñado para su uso en el sistema FREND™, para ayudar en el diagnóstico y la evaluación de la gravedad de la insuficiencia cardíaca congestiva. FREND BNP es solo para uso profesional.

2. Resumen y explicación de la prueba

En EE.UU. hay casi seis millones de personas diagnosticadas de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), y cada año se diagnostican más de 500.000 casos nuevos. ^[1,2] Se trata de una afección crónica y progresiva en la que el corazón no satisface la demanda de riego sanguíneo del organismo. La ICC puede presentarse a cualquier edad, pero es más frecuente en pacientes mayores de 65 años. Los síntomas más comunes son fatiga general, dificultad para respirar, hinchazón de piernas y tobillos, y dificultad para realizar actividades cotidianas leves como caminar o subir escaleras. ^[3] Menos del 50% de los pacientes sobreviven cinco años después del diagnóstico inicial, y menos del 25% de los pacientes sobreviven diez años después del diagnóstico inicial. ^[4] Aunque no existe cura, el diagnóstico y el tratamiento precoces pueden permitir a los pacientes seguir manteniendo su calidad de vida y lograr una esperanza de vida más normal.

El péptido natriurético tipo-B (BNP) es una neurohormona secretada por el corazón para regular la presión arterial y el equilibrio de líquidos [9]. Los niveles de BNP en el plasma sanguíneo muestran una fuerte correlación con la gravedad y el diagnóstico de la insuficiencia cardíaca, según la clasificación de la New York Heart Association (NYHA) [6-8].

A medida que la ICC avanza en gravedad, el nivel de BNP en el plasma sanguíneo sigue aumentando. [9,10]. Además, la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) utiliza la prueba de BNP en una directriz diagnóstica, para la evaluación de pacientes con insuficiencia cardíaca [11].

3. Principio del ensayo

El cartucho de prueba FREN D BNP es un inmunoensayo rápido de tipo "sándwich" de un solo uso, que utiliza nanopartículas fluorescentes en flujo microfluídico para capturar y cuantificar el BNP en muestras de plasma EDTA. Una gota de 35 µL de muestra de plasma EDTA del paciente se coloca en el cartucho FREN D BNP, donde la muestra interactúa con una mezcla patentada de reactivos cargados al seco. Uno de estos reactivos incluye nanopartículas fluorescentes conjugadas con anticuerpos, que forman inmunocomplejos con el BNP en las muestras de los pacientes. La acción capilar desplaza la muestra a la región de detección, donde los anticuerpos de captura captan los complejos de nanopartículas-BNP. Se miden las intensidades de fluorescencia de los complejos completamente formados, y se calcula la concentración de BNP mediante el Sistema FREN D™.

4. Material suministrado

Cantidad	Contenido	Número de catálogo
25	Cartucho(s) FREN D BNP	FRBN025
30	Puntas de pipeta desechables	
1	Chip de Código FREN D BNP	
1	Prospecto de FREN D BNP	

5. Materiales necesarios, pero no proporcionados

- El Sistema FREN D™
- Micro pipeta o pipeta equivalente con capacidad para 35 y 70 µL.
- Equipos de protección individual y contenedores de eliminación de residuos biológicamente peligrosos

6. Advertencias y Precauciones

- Solamente para uso diagnóstico *in vitro*
- Los cartuchos FREND BNP son de un solo uso.
- Utilizar pipeta FREND y puntas compatibles, no pipetear con la boca.
- Manipule las muestras de acuerdo con la norma OSHA sobre patógenos transmitidos por la sangre ^[12].
- Lávese bien las manos después de manipular las muestras.
- Llevar guantes, ropa y gafas de protección.
- Interferencia de Anticuerpos Heterofílicos: Algunos individuos tienen anticuerpos contra la proteína de ratón (HAMA), de cabra (HAGA) o de conejo (HARA); pueden producirse interferencias en FREND BNP ^[13,14].
- No utilice FREND BNP después de la fecha de caducidad indicada.
- Deseche los cartuchos FREND BNP y las puntas de pipeta usadas, que pueden ser materiales de riesgo biológico.
- No intente desmontar los cartuchos FREND BNP: Los microcanales contienen reactivos cargados en seco que pueden ser bio-peligrosos y/o tóxicos.
- No utilice el cartucho FREND BNP si el paquete está dañado o el precinto roto.

7. Almacenamiento y Estabilidad

Almacene los cartuchos FREND BNP a 2~8°C (35~46°F).

No saque el cartucho de la bolsa sellada hasta que esté listo para su uso.

Si se almacenan correctamente, los cartuchos son estables hasta la fecha de caducidad marcada.

Materiales	Número de catálogo
Almacenamiento a temperatura de refrigerador (2~8 °C)	
Cartuchos FREND BNP	FRBN 025
Almacenamiento a temperatura ambiente (18~25 °C)	
Puntas de pipeta	Ninguno

8. Recogida y manipulación de muestras

- Las muestras de plasma humano con EDTA (incluido el plasma con EDTA recogido en tubos separadores) son adecuadas para su uso con los cartuchos FREND BNP. Las muestras recolectadas como suero en pipetas de recolección o plasma en pipetas anticoagulantes (como citrato o heparina), no han sido validadas para su uso en cartuchos FREND BNP.
- Siga las instrucciones detalladas en este prospecto, así como las instrucciones del fabricante de la pipeta para la recolección y preparación de la muestra (incluidas las instrucciones del fabricante para el tiempo y la velocidad de centrifugación).
- Recoger la sangre mediante técnica de venopunción en una pipeta de recogida de plasma EDTA.
- Tras dejar que la muestra se mezcle suficientemente con el anticoagulante a temperatura ambiente, la pipeta de muestra puede centrifugarse durante 10 minutos a 3.000 rpm.
- El plasma debe utilizarse inmediatamente.
- Para obtener resultados óptimos, evite las muestras groseramente hemolíticas, lipídicas o turbias. Las muestras deben estar libres de fibrina agregada, glóbulos rojos u otras partículas.
- Al pipetear en la entrada de muestra del cartucho FREND BNP, asegúrese de evitar la formación de burbujas en la muestra. Las burbujas pueden restringir el flujo y dar lugar a un resultado incompleto o erróneo de la prueba.

9. Procedimiento

Instalación del Chip de Código

No es necesario que el usuario final realice la calibración. Todas las estadísticas e información de calibración se han almacenado electrónicamente en el chip de código FREND BNP incluido en cada caja de cartuchos FREND BNP. El chip de código FREND BNP es específico para cada lote fabricado de cartuchos FREND BNP.

Consulte el manual del usuario del sistema FREND™ para obtener instrucciones más detalladas relativas a la instalación del Chip de Código. Aquí encontrará instrucciones abreviadas:

- 1) Presione el botón "Configuración" en la pantalla "Principal".
- 2) Inserte el chip de código FREND BNP en la ranura correspondiente, siguiendo la flecha de dirección en la parte posterior del sistema FREND™.

- 3) Presione el botón "Chip de código" en la pantalla "Configuración".
- 4) La información del chip de código FREND BNP se instala y guarda automáticamente.
- 5) Una vez finalizada la instalación, presione el botón "OK", para volver a la pantalla "Configuración".
- 6) Presione el botón "Item" en la pantalla "Configuración".
- 7) Confirme el número de lote del cartucho FREND BNP y la fecha de instalación del chip de código. Presione el botón "Inicio" (Home) para volver a la pantalla "Principal".

Control de calidad

• Cartuchos de QC del Sistema FREND

El Cartucho QC (de Control de Calidad) FREND™ contiene múltiples controles para comprobar la parte óptica del sistema. Al probar el Cartucho QC, se confirman parte de los componentes analíticos del sistema de (1) potencia láser, (2) alineación e (3) integridad mecánica. Para cada día cada de pruebas de pacientes, realice pruebas QC de Cartucho. Consulte la sección de procedimientos de control de calidad en el Manual del Usuario del Sistema FREND™. En resumen, realice pruebas QC de cartucho para las siguientes condiciones

- 1) Tras la configuración inicial del sistema,
- 2) Cada día de prueba del paciente,
- 3) Cuando el sistema ha sido transportado o trasladado,
- 4) Siempre que haya incertidumbre sobre el desempeño del sistema,
- 5) Siempre que lo exijan los requisitos de control de calidad de su laboratorio.

• Controles internos de procedimiento

El cartucho FREND BNP contiene funciones de control integradas. La señal de fluorescencia en la Zona de Referencia de cada cartucho muestra: (1) que se ha añadido suficiente volumen, (2) que se ha obtenido un flujo adecuado y (3) que el anticuerpo es reactivo. Si esta señal de zona de referencia falta o es inferior al umbral, el sistema FREND™ lo considera como una prueba incorrecta o fallida, no produciendo un resultado de prueba sino un mensaje de error. Además, con cada funcionamiento del cartucho, el sistema supervisa, en parte, (1) el flujo de muestras, (2) la velocidad del flujo de muestras, (3) la vida útil de los componentes del cartucho, (4) el funcionamiento del escáner de código de barras interno, y (5) el funcionamiento de los componentes mecánicos del escáner.

• Pruebas externas de control de calidad

Existen controles comerciales de diversos fabricantes que contienen BNP como analito medido. Se recomienda realizar un mínimo de dos (2) niveles de controles al menos una vez al mes o una vez por cada lote nuevo, lo que ocurra antes. No obstante, los controles deben ejecutarse con una frecuencia mínima, en función del número de pruebas que se ejecuten en el laboratorio. Cada laboratorio debe establecer sus propios criterios basándose en los siguientes parámetros:

- 1) Cada nuevo lote,
- 2) Cada nuevo envío (aunque sea del mismo lote recibido anteriormente),
- 3) Cada nuevo operador (una persona que no haya ejecutado las pruebas durante al menos dos semanas),
- 4) Mensualmente, como comprobación continua de las condiciones de almacenamiento,
- 5) Siempre que se detecten problemas (de almacenamiento, del operador u otros),
- 6) U otras veces según lo requieran los procedimientos estándar de QC de su laboratorio.

La política individual del laboratorio dictará exactamente qué materiales de control y números de lote deben ejecutarse, la frecuencia con la que deben realizarse los controles, los criterios de aceptación de los resultados y las medidas correctoras necesarias que deben adoptarse si los resultados no cumplen los criterios del laboratorio. Si alguno de los valores de la muestra de control de calidad externo está fuera del rango aceptable, será necesario investigar el problema antes de informar de los resultados del paciente, para asegurarse de que no se trata de un mal funcionamiento de los instrumentos o del software. No analice muestras de pacientes en el sistema FREND™, utilizando FREND BNP, si los resultados del control de calidad no dan los valores esperados. Consulte las políticas de su laboratorio sobre cómo determinar la aceptabilidad de los resultados de los materiales de control externo. Cada laboratorio se rige por una normativa distinta. Cada laboratorio debe seguir los procedimientos estandarizados aceptables para las agencias reguladoras ante las que el laboratorio es responsable.

Tratamiento de muestras

• Preparación

Saque del refrigerador suficientes cartuchos FREND BNP para analizar el número de muestras de pacientes, y los materiales de control de calidad externos necesarios. Deje que las pipetas y las bolsas selladas que

contienen los cartuchos alcancen la temperatura ambiente durante 15-30 minutos antes de iniciar la secuencia de pruebas.

Si se utilizan muestras de pacientes refrigeradas, sáquelas del refrigerador y deje que alcancen la temperatura ambiente antes de realizar la prueba. Si se van a utilizar muestras congeladas, asegúrese de que se sacan del congelador, se descongelan de forma natural y se mezclan suave pero minuciosamente antes de la prueba. Las pruebas no deben comenzar en muestras previamente congeladas hasta que hayan alcanzado la temperatura ambiente.

No son necesarios otros reactivos ni preparaciones de muestras.

• Procedimiento de dilución de muestras

Una muestra con una concentración de BNP superior al límite de linealidad del ensayo de 2.500 pg/mL puede diluirse con un plasma que se haya medido previamente en el FRENED BNP, y que contenga < 30,0 pg/mL. La dilución recomendada para muestras con un resultado inicial de >2.500,0 pg/mL es de 1:9 (es decir, 1 mL de muestra con 9 mL de plasma bajo de BNP). Diluir la muestra de modo que la muestra diluida indique entre 200 y 2.000 pg/mL. Las diluciones deben hacerse manualmente y el resultado final en la muestra diluida debe calcularse manualmente multiplicando el resultado obtenido en la muestra diluida por el factor de dilución (es decir, 10).

• Procedimiento de ensayo

- 1) Abra la caja de FRENED BNP y extraiga un paquete sellado de FRENED BNP.
- 2) Deje que los cartuchos alcancen la temperatura ambiente entre 15 y 30 minutos antes de utilizarlos.
- 3) Escriba la información del paciente en el área designada del cartucho FRENED BNP.
- 4) Con la pipeta FRENED, coloque 35 µl de muestra del paciente en la entrada de muestra indicada del cartucho FRENED BNP.
- 5) En la pantalla "Principal" del sistema FRENED™, presione el botón "Test" (Prueba) de la pantalla táctil.
- 6) El sistema pasa automáticamente a la pantalla de Identificación del Paciente.
- 7) Escriba la Identificación del Paciente y presione el botón "Aceptar" para iniciar la prueba.

- 8) Inserte el cartucho en la ranura utilizando la flecha del cartucho como guía.



Precaución: Compruebe la dirección del cartucho antes de insertarlo, y asegúrese de que la inserción es completa. Se recomienda insertar el cartucho después de la inyección de la muestra transcurridos 30 segundos, en menos de 5 minutos para obtener el resultado óptimo de la prueba.

- 9) Cuando se complete la reacción en el cartucho, el Sistema FREND™ iniciará automáticamente el proceso de lectura.
- 10) Una vez finalizadas las mediciones, el cartucho se expulsará automáticamente y se visualizarán los resultados.



Precaución: No desconecte el cable de alimentación al apague el Sistema FREND™ mientras haya un cartucho en la cámara de lectura. Esto puede causar un error en el sistema.

- 11) Si el Sistema FREND™ está conectado a la impresora opcional, presione el botón "Imprimir" y los resultados se imprimirán en el papel de la impresora.
- 12) Para obtener instrucciones más detalladas, consulte el Manual del Usuario del Sistema FREND™.

10. Notas de procedimiento

Si se detecta que la concentración de BNP de una muestra es superior al límite de linealidad del ensayo de 2.500 pg/mL, y se requiere un resultado definitivo, la muestra debe diluirse con una muestra de baja concentración que se haya medido previamente en el FREND BNP, y que contenga <30 pg/mL de BNP, y, a continuación, volver a analizarse de acuerdo con el "Procedimiento para el Ensayo". La dilución recomendada para muestras con un resultado inicial de >2.500 pg/mL es de 1:20 (por ejemplo, 10 µL de muestra de nivel alto y 190 µL de muestra de nivel bajo). Es deseable diluir la muestra para que la muestra diluida proporcione lecturas entre 100~2.000 pg/mL. Una vez que se obtiene un resultado de BNP dentro de la linealidad del ensayo, la concentración original "desconocida" puede calcularse manualmente con facilidad.

A continuación, se muestra un ejemplo utilizando un resultado final de muestra diluida de 253 pg/mL, una dilución 1:20 y una concentración de muestra de dilución de 43 pg/mL, donde "X" equivale a la concentración original de la muestra desconocida, y * indica multiplicación.

$$253 \text{ pg/mL} = \frac{(1 * X \text{ pg/mL}) + (19 * 43 \text{ pg/mL})}{20}$$

$$253 \text{ pg/mL} = \frac{X \text{ pg/mL} + 817 \text{ pg/mL}}{20}$$

$$(20) * (253) \text{ pg/mL} = X \text{ pg/mL} + 817 \text{ pg/mL}$$

$$5.060 \text{ pg/mL} = X \text{ pg/mL} + 817 \text{ pg/mL}$$

$$5.060 \text{ pg/mL} - 817 \text{ pg/mL} = X \text{ pg/mL}$$

$$4.243 \text{ pg/mL} = X \text{ pg/mL}$$

✖ La concentración original desconocida de BNP es igual a 4.243 pg/mL.

Para utilizar esta fórmula para calcular la concentración original de cualquier muestra desconocida de BNP que supere la linealidad del ensayo y se diluya con otra muestra medida previamente con el FRENED BNP, basta con sustituir el resultado medido apropiado en la muestra diluida, el factor de dilución y la concentración de BNP del diluyente, por los utilizados anteriormente en el ejemplo. Para realizar una comprobación rápida de su resultado, la concentración original "desconocida" debería ser siempre ligeramente inferior al resultado diluido multiplicado por el factor de dilución, sin tener en cuenta el valor BNP de la muestra utilizada como diluyente.

11. Cálculo de los resultados

Los resultados de FRENED BNP se muestran automáticamente con Fecha/Hora, ID de usuario, ID de paciente, y concentración de BNP en la pantalla del sistema FRENED™.

Los resultados se guardan automáticamente y pueden imprimirse (con impresora opcional). Para obtener información detallada, consulte el Manual de Usuario del Sistema FRENED™.

Pantalla visualizada para varios escenarios de concentración

Resultado visualizado	Descripción
	Concentración de BNP Menos de 30,0 pg/mL
	Concentración de BNP No menos de 30,0 pg/mL y no superior a 2.500,0 pg/mL
	Concentración de BNP Superior a 2.500,0 pg/mL

12. Limitaciones del procedimiento

- 1) Los resultados del cartucho FREN BNP deben utilizarse como ayuda diagnóstica para el médico, junto con la historia clínica del paciente, otras pruebas de laboratorio, y el examen clínico.
- 2) Las muestras pueden medirse con un intervalo notificable de 30,0 pg/mL ~ 2.500,0 pg/mL. Las muestras por debajo del intervalo notificable, obtendrán "<30,0 pg/mL", y las muestras por encima del intervalo notificable obtendrán ">2.500,0 pg/mL".

- 3) Las muestras de pacientes con anticuerpos heterofílicos, como los anticuerpos anti-ratón (HAMA), anti-cabra (HAGA) o anti-conejo (HARA), pueden mostrar valores falsamente elevados o disminuidos, o pueden dar lugar a una prueba incompleta. Los pacientes expuestos habitualmente a animales o productos de suero animal pueden ser propensos a este tipo de interferencias heterófilas.
- 4) Los resultados de FREND BNP no deben utilizarse indistintamente con los resultados de las pruebas BNP o NT-proBNP de otros fabricantes.
- 5) La medición de FREND BNP debe realizarse inmediatamente antes y 2 horas después de la administración del tratamiento con BNP recombinante (como Nesiritide / Natrecor).

13. Características de desempeño

Precisión

1) Repetibilidad

Se realizó un estudio de precisión para FREND BNP tal como se indica en CLSI EP5-A3. Se analizaron siete muestras estándar por duplicado, dos veces al día durante 20 días.

ID de la Muestra	Media Concentración (pg/mL)	Dentro de una ejecución		Entre ejecuciones		Entre días		Dentro del laboratorio	
		SD	CV(%)	SD	CV(%)	SD	CV(%)	SD	CV(%)
A	0,00	3,115	23,1	1,630	12,1	0,702	5,2	3,586	26,6
B	50,00	3,970	7,9	1,271	2,5	1,051	2,1	4,299	8,6
C	100,00	6,316	6,4	1,319	1,3	1,301	1,3	6,582	6,7
D	200,00	9,864	4,9	1,240	0,6	16,227	8,1	19,030	9,5
E	400,00	21,697	5,4	5,979	1,5	4,202	1,1	22,895	5,7
F	1.000,00	54,426	5,5	17,689	1,8	7,120	0,7	57,669	5,8
G	2.500,00	130,873	5,2	48,465	1,9	22,043	0,9	141,288	5,7

2) Reproducibilidad (lote)

ID de la Muestra	Concentración (pg/mL)	Concentración media (pg/mL)			Media	SD	CV(%)
		197001	197002	197003			
A	0,0	13,99	10,57	13,16	12,57	1,79	14,20
B	50,0	47,72	53,45	50,92	50,70	2,87	5,66
C	100,0	95,56	108,19	97,64	100,46	6,77	6,74
D	200,0	186,00	200,65	189,68	192,11	7,62	3,97
E	400,0	405,30	401,51	395,49	400,77	4,95	1,23
F	1.000,0	945,81	950,01	1.000,20	965,34	30,27	3,14
G	2.500,0	2.508,48	2.565,30	2.519,81	2.531,20	30,07	1,19

3) Reproducibilidad (operador)

ID de la Muestra	Concentración (pg/mL)	Concentración media (pg/mL)			Media	SD	CV(%)
		Operador 1	Operador 2	Operador 3			
A	0,0	12,22	11,31	11,08	11,54	0,60	5,20
B	50,0	47,64	50,85	49,35	49,28	1,60	3,25
C	100,0	92,74	105,12	101,75	99,87	6,40	6,41
D	200,0	205,85	200,66	203,04	203,18	2,60	1,28
E	400,0	395,97	404,78	427,05	409,27	16,01	3,91
F	1.000,0	1.006,88	984,26	1.060,64	1.107,26	39,23	3,86
G	2.500,0	2.479,84	2.483,93	2.513,66	2.492,48	18,46	0,74

Linealidad de dilución

Para demostrar la linealidad del ensayo, se preparó un conjunto de suero base con un BNP elevado (4.000,0 pg/mL) y se diluyó hasta un total de 7 niveles, de acuerdo con el protocolo de dilución descrito en CLSI EP6-A: Evaluación de la Linealidad de los Procedimientos de Medición Cuantitativa: Un Enfoque Estadístico. En cada nivel de dilución, las muestras se analizaron por duplicado para determinar el valor experimental de BNP. Se demostró linealidad desde <30,0 pg/mL hasta >2.500,0 pg/mL. El rango de medición del FREND BNP es de 30,0~2.500,0 pg/mL.

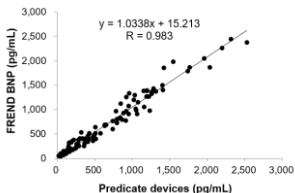
Sensibilidad analítica

El límite de vacío (LoB) y el límite de detección (LoD) se determinaron de acuerdo con la directriz EP17-A2 del CLSI. El LoB se determinó mediante 60 réplicas de una muestra libre de BNP. La LoD se determinó mediante 12 réplicas de cinco muestras de pacientes de bajo nivel.

LoB (Límite de Vacío)	LoD (Límite de Detección)	LoQ (Límite de Cuantificación)
20,42 pg/mL	26,80 pg/mL	26,80 pg/mL

Análisis comparativo

FREND BNP se comparó con el dispositivo Preceptor, utilizando las directrices descritas en el documento EP9-A2 del CLSI. Las muestras clínicas (plasma EDTA, n=120) se midieron por duplicado en ambos sistemas. El análisis de regresión lineal demostró una vertiente de 1,0338 y un coeficiente de correlación (r) de 0,983.



Reactividad Cruzada

Se evaluó la posible reactividad cruzada de las siguientes sustancias con el FREND BNP en tres concentraciones. Las pruebas se realizaron de acuerdo con el protocolo EP7-A2 del CLSI. No se encontró ninguna reactividad cruzada significativa.

Sustancia	Concentración (pg/mL)
ANP	1.000
CNP	1.000
NT-proBNP	1.000
Angiotensina I	600
Angiotensina II	600
Angiotensina III	1.000

Interferencia

1) Endógena

El estudio de interferencia se realizó según lo recomendado en el protocolo EP7-A2 del CLSI, utilizando tres concentraciones de BNP. La recuperación entre el 90% y el 110% del PNB esperado se consideró falta de interferencia. No se detectó ninguna interferencia por parte de las sustancias indicadas a continuación.

N°.	Sustancias	Concentración
1	Hemoglobina	500 mg/dL
2	Bilirrubina	20 mg/dL
3	Triglicéridos	3 g/dL
4	Albúmina	3 g/dL

2) Medicamentos

Se analizó la interferencia de diversos medicamentos comunes con el FREND BNP. Las pruebas mostraron que no había interferencias significativas (<10%) de los fármacos probados que pudieran afectar a la interpretación de un resultado de Péptido Natriurético Cerebral ensayado en el FREND BNP.

Nº.	Sustancias	Concentración
1	Paracetamol	30 µg/mL
2	Atenolol	10 µg/mL
3	Cafeína	60 µg/mL
4	Captopril	5 µg/mL
5	Cloranfenicol	50 µg/mL
6	Diclofenac	50 µg/mL
7	Digoxina	2 ng/mL
8	Diltiazem	40 µg/mL
9	Maleato de Enalapril	300 µg/mL
10	Hidroclorotiazida	6 µg/mL
11	Indometacina	36 µg/mL
12	Nifedipino	400 µg/mL
13	Probenecid	600 µg/mL
14	Propranolol	2 µg/mL
15	Quinidina	12 µg/mL
16	Sulfametoxazol	400 µg/mL
17	Trimetoprim	40 µg/mL

14. Referencias

- 1) Asociación Americana del Corazón, Estadísticas de Enfermedades Cardíacas y Accidentes Cerebrovasculares - 2012 update. Circulation. 2012; 125: e2-e220.
- 2) http://www.cdc.gov/dhds/data_statistics/fact_sheets/fs_heart_failure.htm
- 3) Wu, A. H., Péptido Natriurético tipo-B y su Utilidad Clínica en Pacientes con Insuficiencia Cardíaca. MLO Medical Laboratory Observer. 2001, 10: 10-14.
- 4) Loh, J.C. et al. Tendencias Temporales en el Tratamiento y los Resultados de la Insuficiencia Cardíaca Avanzada con Fracción de Eyección Reducida. Desde 1993-2010; Findings from a University Referral Centre. Circulation Heart Fail. 2013, 6: 411-419.
- 5) Mukoyama, M. et al. El péptido natriurético cerebral como nueva hormona cardíaca en humanos: Evidencia de un exquisito sistema natriurético dual, péptido natriurético auricular y péptido natriurético cerebral. Revista de Investigación Clínica. 1991, 87: 1402-1412.

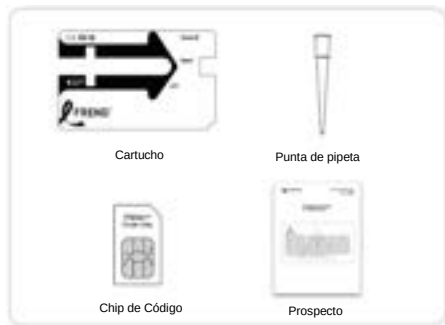
- 6) Maisel, A.S. et al. Utilidad del péptido B-natriurético como prueba rápida en el punto de atención para la exploración de pacientes sometidos a ecocardiografía, con el fin de determinar la disfunción ventricular izquierda. *Revista Americana del Corazón*. 2001, 141: 367-374.
- 7) Wallen, T. et al. El péptido natriurético cerebral predice la mortalidad en los ancianos. *Heart*. 1997, 77: 264-267.
- 8) Wiecezorek, S.J. et al. Un ensayo rápido del péptido natriurético tipo-B diagnostica con precisión la disfunción ventricular izquierda y la insuficiencia cardíaca mediante una evaluación multicéntrica. *Revista Americana del Corazón*. 2002, 144: 834-839.
- 9) Yasue, H. et al. Localización y mecanismo de secreción del péptido natriurético de tipo B en comparación con los del péptido natriurético de tipo-A en sujetos normales y pacientes con insuficiencia cardíaca. *Circulation*. 1994, 90: 195-203.
- 10) Clerico, A. et al. Niveles circulantes de péptidos natriuréticos cardíacos (ANP y BNP) medidos mediante ensayos inmunoradiométricos altamente sensibles y específicos en sujetos normales y en pacientes con diferentes grados de insuficiencia cardíaca. *Revista de Investigación Endocrinológica*. 1998, 21: 170-179.
- 11) Schroff, R.W. et al. Respuestas a la Inmunoglobulina Antimurina Humana en Pacientes que Reciben Terapia con Anticuerpos Monoclonales. *Cancer Resource*. 1985, 879-885.
- 12) Chao, E.L, Henshaw, J.L. Administración de Seguridad y Salud en el Trabajo: Planes y Programas Modelo para las Normas de OSHA sobre Patógenos Transmitidos por la Sangre, y Comunicaciones de Riesgos. OSHA 3186-06R, 2003.
- 13) Schroff, R.W., Foon, K.A., Beatty, S.M., Oldham, R.K., Morgan, A.C. Human Anti-Murine Immunoglobulin Responses in Patients Receiving Monoclonal Antibody Therapy. *Cancer Research*. 1985, 45: 879-885.
- 14) Boscato, L.M. et al. Anticuerpos heterofílicos: Un problema para todos los inmunoensayos. *Química Clínica*. 1988, 27.

Glosario de Símbolos

	Precaución, advertencia, Consulte los documentos adjuntos
	Número de catálogo/Número de referencia
 www.nanoentek.com/eifu.php	Consulte las instrucciones de uso Un indicador de instrucciones electrónicas de uso (eIFU) (dirección de sitio web) podrá acompañar al símbolo cuando se utilice para indicar una instrucción de consulta de un eIFU.
	Número de Lote
	Usar para la fecha DD-MM-YYYY o MM-AAAA
	Fabricante
	Marcado de la CE (Comunidad Europea)
	Dispositivos médicos para diagnósticos <i>in vitro</i>
	Limitación de temperatura
	Contiene suficiente para <n> pruebas
	No reutilizar
	No utilizar si el paquete está dañado
	Solo con receta médica PRECAUCIÓN: La legislación federal (EE.UU.) restringe la venta de este dispositivo a médicos, o por prescripción facultativa.
	Corporación Estadounidense
	Identificación del Paciente (ID)
	Resultado
 Sample Drop	Gota de Muestra
	Representante autorizado en la Comunidad Europea

UK Representative	Representante autorizado en el Reino Unido
CH REP	Representante autorizado en Suiza
BRH	Representante autorizado en Brasil

Contenido del Kit



Revisado en 06.2023



NESPI-FRBN-001ML(V.0.0)



FREND BNP

Dosage quantitatif du Peptide Natriurétique de Type B



FRBN 025



Pour usage diagnostique *in vitro* uniquement.

1. Utilisation prévue

Le test FREND BNP est un immunoessai à nanoparticules fluorescentes conçu pour la mesure quantitative *in vitro* du peptide natriurétique de type B (BNP) dans des échantillons de plasma humain utilisant l'EDTA comme anticoagulant. La cartouche à flux microfluidique FREND BNP est conçue pour être utilisée dans le système FREND™ afin d'aider au diagnostic et à l'évaluation de la gravité de l'insuffisance cardiaque congestive. FREND BNP est destiné à un usage professionnel uniquement.

2. Résumé et explication du test

Près de six millions de personnes aux États-Unis sont diagnostiquées comme souffrant d'insuffisance cardiaque congestive (ICC), avec plus de 500 000 nouveaux cas diagnostiqués chaque année^[1,2]. L'insuffisance cardiaque congestive est une maladie chronique et progressive dans laquelle le cœur ne répond pas aux besoins de l'organisme en matière d'approvisionnement en sang. Elle peut survenir à tout âge, mais devient plus fréquente chez les patients de plus de 65 ans. Les symptômes les plus courants sont la fatigue générale, l'essoufflement, le gonflement des jambes et des chevilles et la difficulté à accomplir des activités quotidiennes légères telles que marcher ou monter des escaliers^[3]. Moins de 50 % des patients survivent cinq ans après le diagnostic initial et moins de 25 % des patients survivent dix ans après le diagnostic initial^[4]. Bien qu'il n'existe pas de traitement curatif, un diagnostic et un traitement précoces peuvent permettre

aux patients de conserver leur qualité de vie et d'atteindre une espérance de vie plus normale.

Le peptide natriurétique de type B (BNP) est une neurohormone sécrétée par le cœur pour réguler la pression artérielle et l'équilibre des fluides^[5]. Les taux de BNP dans le plasma sanguin présentent une forte corrélation avec la gravité et le pronostic de l'insuffisance cardiaque selon la classification de la New York Heart Association (NYHA)^[6-8].

Le taux de BNP dans le plasma sanguin continue d'augmenter à mesure que la gravité de l'insuffisance cardiaque augmente^[9,10]. En outre, la Société européenne de cardiologie (SEC) utilise le test du BNP dans une directive diagnostique pour l'évaluation des patients souffrant d'insuffisance cardiaque^[11].

3. Principe du test

La cartouche de test FREND BNP est un immunoessai rapide à usage unique de type « Sandwich » utilisant des nanoparticules fluorescentes dans un flux microfluidique pour capturer et quantifier le BNP dans les échantillons de plasma EDTA. Une goutte de 35 µL d'échantillon de plasma EDTA du patient est placée dans la cartouche FREND BNP, où l'échantillon interagit avec un mélange exclusif de réactifs chargés à sec. L'un de ces réactifs comprend des nanoparticules fluorescentes conjuguées à des anticorps, formant des complexes immuns avec BNP dans les échantillons des patients. L'action capillaire déplace l'échantillon vers la région de détection, où les anticorps de capture saisissent les complexes BNP-nanoparticules. Les intensités de fluorescence des complexes complètement formés sont mesurées et la concentration de BNP est calculée par le système FREND™.

4. Matériel fourni

Qté	Contenu	Numéro de catalogue
25	Cartouche(s) FREND BNP	FRBN025
30	Pointes de pipette jetables	
1	Puce d'étalonnage FREND BNP	
1	Notice d'emballage FREND BNP	

5. Matériel requis mais non fourni

- Le système FREND™
- Micro-pipette ou toute pipette équivalente, capable de délivrer 35 et 70 µL.
- Équipement de protection individuelle et conteneurs d'élimination des déchets biologiques

6. Avertissement et précautions

- Pour usage diagnostique *in vitro* uniquement.
- Les cartouches FREND BNP sont à usage unique.
- Utiliser la Pipette FREND et des pointes compatibles, ne pas pipeter par la bouche.
- Manipulez les spécimens conformément à la norme OSHA sur les agents pathogènes transmissibles par le sang^[12].
- Se laver soigneusement les mains après avoir manipulé les échantillons.
- Porter des gants de protection, des vêtements et des lunettes de protection.
- Interférence des anticorps hétérophiles : Certaines personnes possèdent des anticorps contre la protéine de souris (HAMA), la protéine de chèvre (HAGA) ou la protéine de lapin (HARA) ; des interférences peuvent se produire dans le FREND BNP^[13,14].
- Ne pas utiliser FREND BNP au-delà de la date de péremption indiquée.
- Éliminer les cartouches et les pointes de pipette FREND BNP utilisés comme matériaux bio-dangereux.
- Ne pas tenter de démonter les cartouches FREND BNP: Les micro-canaux contiennent des réactifs chargés à sec qui peuvent être bio-dangereux et/ou toxiques.
- Ne pas utiliser la cartouche FREND BNP si le sachet est endommagé ou si le sceau est rompu.

7. Stockage et stabilité

Conserver les cartouches FREND BNP à 2~8°C (35~46°F).

Ne pas retirer la cartouche du sachet scellé avant qu'elle ne soit prête à l'emploi.

Lorsqu'elles sont stockées correctement, les cartouches sont stables jusqu'à la date d'expiration indiquée.

Matériaux	Numéro de catalogue
Stockage à température de réfrigérateur (2 à 8 °C)	
Cartouches FREND BNP	FRBN 025
Stockage à température ambiante (18 à 25 °C)	
Pointes de pipette	Aucun

8. Collecte et manipulation des spécimens

- Les échantillons de plasma humain EDTA (y compris le plasma EDTA collecté dans des tubes séparateurs) conviennent pour être utilisés avec les cartouches FREND BNP. Les échantillons prélevés sous forme de sérum dans des tubes de collecte ou de plasma dans des tubes anticoagulants (tels que le citrate ou l'héparine) n'ont pas été validés pour une utilisation dans les cartouches FREND BNP.
- Suivez les instructions détaillées dans cette Notice d'emballage ainsi que les instructions du fabricant du tube de prélèvement pour le prélèvement et la préparation de l'échantillon (y compris les instructions du fabricant concernant la durée et la vitesse de centrifugation).
- Collectez le sang par la technique de prélèvement veineux dans un tube de collecte de plasma EDTA.
- Après avoir permis au spécimen de se mélanger suffisamment avec l'anticoagulant à température ambiante, le tube d'échantillon peut être centrifugé pendant 10 minutes à 3 000 tr/min.
- Le plasma doit être utilisé immédiatement.
- Pour des résultats optimaux, évitez les échantillons fortement hémolytiques, lipidiques ou troubles. Les échantillons doivent être exempts de fibrine agrégée, de globules rouges ou d'autres particules.
- Lors du pipetage dans l'orifice d'échantillonnage de la cartouche FREND BNP, assurez-vous d'éviter les bulles dans l'échantillon. Les bulles peuvent restreindre le flux et entraîner un résultat de test incomplet ou erroné.

9. Procédure

Installation de la puce d'étalonnage

Il n'est pas nécessaire que l'étalonnage soit effectuée par l'utilisateur final. Toutes les statistiques et informations relatives à l'étalonnage ont été enregistrées électroniquement sur la puce d'étalonnage FREND BNP

incluse dans chaque boîte de cartouche FREND BNP. La puce d'étalonnage FREND BNP est spécifique à chaque lot fabriqué de cartouches FREND BNP.

Veuillez vous référer au manuel d'utilisation du système FREND™ pour des instructions plus détaillées relatives à l'installation de la puce d'étalonnage. Des instructions abrégées sont données ici :

- 1) Appuyez sur le bouton « Setup » sur l'écran « Main ».
- 2) Insérez la puce d'étalonnage FREND BNP dans l'emplacement de la puce d'étalonnage, en suivant la flèche directionnelle, à l'arrière du système FREND™.
- 3) Appuyez sur le bouton « Code chip » sur l'écran « Setup ».
- 4) Les informations de la puce d'étalonnage FREND BNP sont automatiquement installées et enregistrées.
- 5) Lorsque l'installation est terminée, appuyez sur le bouton 'OK' pour revenir à l'écran de configuration.
- 6) Appuyez sur le bouton « Item » dans l'écran « Setup ».
- 7) Confirmez le numéro de lot de la cartouche FREND BNP et la date d'installation de la puce d'étalonnage. Appuyez sur le bouton « Home » (Accueil) pour revenir à l'écran principal « Main ».

Contrôle de qualité

• Cartouches CQ du système FREND™

La cartouche CQ FREND™ contient plusieurs contrôles pour vérifier la partie optique du système. En testant la cartouche CQ, certaines composantes analytiques du système sont confirmées : (1) la puissance du laser, (2) l'alignement, et (3) l'intégrité mécanique. Pour chaque jour de tests sur les patients, réalisez des tests avec la cartouche CQ. Consultez la section sur les procédures de contrôle de qualité dans le Manuel d'Utilisateur du système FREND™. En bref, effectuez des tests de cartouche CQ dans les conditions suivantes :

- 1) Lors de la configuration initiale du système
- 2) Chaque jour de tests sur les patients,
- 3) Lorsque le système a été transporté ou déplacé,
- 4) Chaque fois qu'il y a une incertitude sur la performance du système,
- 5) Chaque fois que cela est requis par les exigences de contrôle de qualité de votre laboratoire.

• Contrôles procéduraux internes

La cartouche FREND BNP contient des fonctionnalités de contrôle intégrées. Le signal de fluorescence dans la zone de référence de chaque cartouche indique : (1) qu'un volume suffisant est ajouté, (2) qu'un flux approprié est obtenu, et (3) que l'anticorps est réactif. Si ce signal de zone de référence est absent ou inférieur au seuil, le système FREND™ le considère comme un test incorrect ou échoué, ne produisant pas un résultat de test mais un message d'erreur. De plus, à chaque utilisation de cartouche, le système surveille, en partie, (1) le flux de l'échantillon, (2) la vitesse de flux de l'échantillon, (3) la durée de vie des composants de la cartouche, (4) le fonctionnement du scanner de code-barres interne, et (5) le fonctionnement des composants mécaniques du scanner.

• Tests de contrôle de qualité externe

Des contrôles commercialement disponibles provenant de divers fabricants sont disponibles, contenant la BNP comme analyte mesuré. Il est recommandé qu'un minimum de deux (2) niveaux de contrôles soit effectué au moins une fois par mois ou une fois pour chaque nouveau lot, la première échéance étant retenue. Cependant, les contrôles devraient être effectués avec une fréquence minimale, en fonction du nombre de tests effectués dans le laboratoire. Chaque laboratoire devrait établir ses propres critères en fonction des paramètres suivants :

- 1) Chaque nouveau lot,
- 2) Chaque nouvel envoi (même s'il s'agit du même lot que celui reçu précédemment),
- 3) Chaque nouvel opérateur (une personne qui n'a pas effectué les tests depuis au moins deux semaines),
- 4) Tous les mois, pour vérifier en permanence les conditions de stockage,
- 5) Chaque fois que des problèmes (de stockage, d'opérateur ou autres) sont identifiés,
- 6) Ou à d'autres moments, comme l'exigent les procédures de CQ standard de votre laboratoire.

La politique de chaque laboratoire dictera exactement quels matériaux de contrôle et quels numéros de lot doivent être analysés, la fréquence à laquelle les contrôles doivent être testés, les critères d'acceptation des résultats et les mesures correctives à prendre si les résultats ne répondent pas aux critères du laboratoire. Si les valeurs d'un échantillon de contrôle de qualité externe se situent hors de la plage acceptable, il sera nécessaire d'examiner le problème avant de communiquer les résultats du patient afin de s'assurer qu'il ne s'agit pas d'un dysfonctionnement de l'instrument ou du

logiciel. Ne pas analyser les échantillons de patients sur le système FREND™ en utilisant FREND BNP si les résultats du contrôle de qualité ne donnent pas les valeurs attendues. Reportez-vous aux politiques de votre laboratoire sur la manière de déterminer l'acceptabilité des résultats des matériaux de contrôle externes. Chaque laboratoire fonctionne selon un ensemble différent de réglementations. Chaque laboratoire doit suivre les procédures normalisées acceptables pour les organismes de réglementation dont il relève.

Traitement des échantillons

• Préparation

Retirez suffisamment de cartouches FREND BNP du réfrigérateur pour tester le nombre d'échantillons de patients et les matériaux de contrôle de qualité externe requis. Laissez les tubes et les sachets scellés contenant les cartouches atteindre la température ambiante pendant 15 à 30 minutes avant le début de la séquence de test.

Si vous utilisez des échantillons de patients réfrigérés, sortez-les du réfrigérateur et laissez-les revenir à température ambiante avant de les tester. Si des échantillons congelés sont utilisés, assurez-vous qu'ils sont sortis du congélateur, décongelés naturellement et mélangés doucement mais complètement avant le test. Les tests ne doivent pas commencer sur ces échantillons congelés avant qu'ils n'aient atteint la température ambiante.

Il n'y a pas d'autres réactifs ou préparations d'échantillons nécessaires.

• Procédure de dilution des échantillons

Un échantillon dont la concentration en BNP est supérieure à la limite de linéarité du test de 2 500 pg/ml peut être dilué avec un plasma qui a été précédemment mesuré avec le FREND BNP et dont la concentration s'est avérée < 30,0 pg/ml. La dilution recommandée pour les échantillons dont le résultat initial est >2 500,0 pg/ml est de 1:9 (c'est-à-dire 1 ml d'échantillon avec 9 ml de plasma à faible teneur en BNP). Diluer l'échantillon de façon à ce que la lecture de l'échantillon dilué se situe entre 200 et 2 000 pg/ml. Les dilutions doivent être effectuées manuellement et le résultat final sur l'échantillon dilué doit être calculé manuellement en multipliant le résultat obtenu sur l'échantillon dilué par le facteur de dilution (c'est-à-dire 10).

• Procédure de test

- 1) Ouvrez la boîte de FREND BNP et retirez un sachet scellé de FREND BNP.
- 2) Laissez les cartouches atteindre la température ambiante pendant

- 15 à 30 minutes avant de les utiliser.
- 3) Inscrivez les informations relatives au patient dans la zone prévue à cet effet sur la cartouche FREND BNP.
 - 4) À l'aide de la pipette FREND, déposez 35 µl de l'échantillon du patient sur l'entrée d'échantillon indiquée de la cartouche FREND BNP.
 - 5) Dans l'écran principal « Main » du système FREND™, appuyez sur le bouton « Test » de l'écran tactile.
 - 6) Le système passe automatiquement à l'écran d'identification du patient.
 - 7) Saisissez l'identifiant du patient et appuyez sur le bouton « Enter » pour commencer le test.
 - 8) Insérez la cartouche dans la fente de la cartouche en utilisant les flèches de la cartouche comme guide.



Attention : Veuillez vérifier le sens de la cartouche avant de l'insérer et assurez-vous que l'insertion est complète. Il est recommandé d'insérer la cartouche après l'injection de l'échantillon après 30 secondes écoulées en moins de 5 minutes pour obtenir un résultat optimal du test.

- 9) Lorsque la réaction dans les cartouches est terminée, le système FREND™ commence automatiquement le processus de lecture.
- 10) Lorsque les mesures sont terminées, la cartouche est automatiquement expulsée et les résultats sont affichés.



Attention : Ne débranchez pas le cordon d'alimentation et ne mettez pas le système FREND™ hors tension lorsqu'une cartouche se trouve dans la chambre de lecture. Cela peut provoquer une erreur système.

- 11) Si le système FREND™ est connecté à l'imprimante en option, appuyez sur le bouton « Print » et les résultats seront édités sur le papier de l'imprimante.
- 12) Pour des instructions plus détaillées, veuillez vous reporter au « Manuel de l'utilisateur du système FREND™ ».

10. Notes de procédure

Si la concentration d'un échantillon de BNP s'avère supérieure à la limite de linéarité du test de 2 500 pg/mL et qu'un résultat définitif est requis, l'échantillon doit être dilué avec un échantillon à faible concentration qui a été précédemment mesuré sur le FREND BNP et dont la teneur en BNP s'est avérée inférieure à 30 pg/mL, puis testé à nouveau conformément à la « procédure de test ». La dilution recommandée pour les échantillons avec un résultat initial >2 500 pg/ml est de 1:20 (par exemple, 10 µl d'échantillon

à haut niveau et 190 µl d'échantillon à bas niveau). Il est souhaitable de diluer l'échantillon de manière à ce que la lecture de l'échantillon dilué se situe entre 100 et 2 000 pg/ml. Une fois qu'un résultat de BNP est obtenu dans la linéarité du test, la concentration originale de l'inconnu peut être facilement calculée manuellement.

L'exemple ci-dessous utilise un résultat final d'échantillon dilué de 253 pg/mL, une dilution de 1:20 et une concentration d'échantillon de dilution de 43 pg/mL où « X » correspond à la concentration originale de l'échantillon inconnu et « * » indique une multiplication.

$$253 \text{ pg/mL} = \frac{(1 * X \text{ pg/mL}) + (19 * 43 \text{ pg/mL})}{20}$$

$$253 \text{ pg/mL} = \frac{X \text{ pg/mL} + 817 \text{ pg/mL}}{20}$$

$$(20) * (253) \text{ pg/mL} = X \text{ pg/mL} + 817 \text{ pg/mL}$$

$$5\,060 \text{ pg/mL} = X \text{ pg/mL} + 817 \text{ pg/mL}$$

$$5\,060 \text{ pg/mL} - 817 \text{ pg/mL} = X \text{ pg/mL}$$

$$4\,243 \text{ pg/mL} = X \text{ pg/mL}$$

✖ La concentration initiale inconnue de BNP est égale à 4 243 pg/mL.

Pour utiliser cette formule pour calculer la concentration originale de tout échantillon inconnu de BNP qui dépasse la linéarité de l'essai et est dilué avec un autre échantillon préalablement mesuré avec le FRENDE BNP, il suffit de substituer le résultat mesuré approprié sur l'échantillon dilué, le facteur de dilution et la concentration de BNP du diluant à ceux utilisés ci-dessus dans l'exemple. Pour faire une vérification rapide de votre résultat, la concentration originale de l'inconnu devrait toujours être légèrement inférieure au résultat dilué multiplié par le facteur de dilution sans prendre en considération la valeur de BNP de l'échantillon utilisé comme diluant.

11. Calcul des résultats

Les résultats de FRENDBNP sont automatiquement affichés avec la date et l'heure, l'identifiant de l'utilisateur, l'identifiant du patient et la concentration de BNP sur l'écran du système FRENDBNP.

Les résultats sont automatiquement enregistrés et peuvent être imprimés (avec l'imprimante en option). Pour obtenir des informations détaillées, reportez-vous au manuel de l'utilisateur du système FRENDBNP.

Affichages à l'écran pour différents scénarios de concentration

Résultat affiché	Description
	Concentration de BNP Moins de 30,0 pg/mL
	Concentration de BNP Pas moins de 30,0 pg/mL et pas plus de 2 500,0 pg/mL
	Concentration de BNP Supérieure à 2 500,0 pg/mL

12. Limites de la procédure

- 1) Les résultats des cartouches FREND BNP doivent être utilisés comme aide au diagnostic pour le clinicien, en conjonction avec les antécédents médicaux du patient, d'autres tests de laboratoire et un examen clinique.
- 2) Les échantillons peuvent être mesurés dans une fourchette de 30,0 pg/mL ~ 2 500,0 pg/mL. Les échantillons inférieurs à l'intervalle à signaler donneront « <30,0 pg/mL » et les échantillons supérieurs à l'intervalle à signaler donneront « >2 500,0 pg/mL ».
- 3) Les échantillons de patients avec des anticorps hétérophiles, tels que anti-souris (HAMA), anti-chèvre (HAGA), ou anti-lapin (HARA), peuvent montrer des valeurs faussement élevées ou déprimées ou peuvent entraîner un test incomplet. Les patients régulièrement exposés aux animaux ou aux produits de sérum animal peuvent être sujets à ces types d'interférences hétérophiles.
- 4) Les résultats de FREND BNP ne doivent pas être utilisés de manière interchangeable avec les résultats des tests BNP ou NT-proBNP d'autres fabricants.
- 5) La mesure FREND BNP doit être effectuée immédiatement avant et 2 heures après l'administration d'un traitement recombinant BNP (tel que Nesiritide / Natrecor).

13. Caractéristiques de performance

Précision

1) Répétabilité

Une étude de précision du FREND BNP a été réalisée conformément à la norme CLSI EP5-A3. Sept échantillons standard ont été analysés en double, deux fois par jour sur une période de 20 jours.

ID de l'échantillon	Moyenne Conc. (pg/mL)	Intra-série		Entre les séries		Entre les jours		Intra-laboratoire	
		SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)
A	0,00	3,115	23,1	1,630	12,1	0,702	5,2	3,586	26,6
B	50,00	3,970	7,9	1,271	2,5	1,051	2,1	4,299	8,6
C	100,00	6,316	6,4	1,319	1,3	1,301	1,3	6,582	6,7
D	200,00	9,864	4,9	1,240	0,6	16,227	8,1	19,030	9,5
E	400,00	21,697	5,4	5,979	1,5	4,202	1,1	22,895	5,7
F	1 000,00	54,426	5,5	17,689	1,8	7,120	0,7	57,669	5,8
G	2 500,00	130,873	5,2	48,465	1,9	22,043	0,9	141,288	5,7

2) Reproductibilité (lot)

ID de l'échantillon	Conc. (pg/mL)	Concentration moyenne (pg/mL)			Moyenne	SD	CV (%)
		197001	197002	197003			
A	0,0	13,99	10,57	13,16	12,57	1,79	14,20
B	50,0	47,72	53,45	50,92	50,70	2,87	5,66
C	100,0	95,56	108,19	97,64	100,46	6,77	6,74
D	200,0	186,00	200,65	189,68	192,11	7,62	3,97
E	400,0	405,30	401,51	395,49	400,77	4,95	1,23
F	1 000,0	945,81	950,01	1 000,20	965,34	30,27	3,14
G	2 500,0	2 508,48	2 565,30	2 519,81	2 531,20	30,07	1,19

3) Reproductibilité (opérateur)

ID de l'échantillon	Conc. (pg/mL)	Concentration moyenne (pg/mL)			Moyenne	SD	CV (%)
		Opérateur 1	Opérateur 2	Opérateur 3			
A	0,0	12,22	11,31	11,08	11,54	0,60	5,20
B	50,0	47,64	50,85	49,35	49,28	1,60	3,25
C	100,0	92,74	105,12	101,75	99,87	6,40	6,41
D	200,0	205,85	200,66	203,04	203,18	2,60	1,28
E	400,0	395,97	404,78	427,05	409,27	16,01	3,91
F	1 000,0	1 006,88	984,26	1 060,64	1 107,26	39,23	3,86
G	2 500,0	2 479,84	2 483,93	2 513,66	2 492,48	18,46	0,74

Linéarité de la dilution

Pour démontrer la linéarité du test, un mélange de sérum de base avec un BNP élevé (4 000,0 pg/mL) a été préparé et dilué à un total de 7 niveaux conformément au protocole de dilution décrit dans CLSI EP6-A : Évaluation de la linéarité des procédures de mesure quantitative : Une approche statistique. À chaque niveau de dilution, les échantillons ont été testés en double pour déterminer la valeur expérimentale de BNP. La linéarité a été démontrée de <30,0 pg/mL à >2 500,0 pg/mL. La plage de mesure du FRENED BNP est de 30,0–2 500,0 pg/mL.

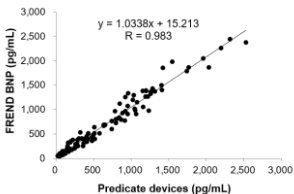
Sensibilité analytique

La limite de blanc (LoB) et la limite de détection (LoD) ont été déterminées conformément à la directive de la norme CLSI EP17-A2. La LoB a été déterminé par 60 répétitions d'un échantillon sans BNP. LoD a été déterminé par 12 réplicats de cinq échantillons de patients à faible niveau.

LoB (Limite de blanc)	LoD (Limite de détection)	LoQ (Limite de Quantification)
20,42 pg/mL	26,80 pg/mL	26,80 pg/mL

Analyse comparative

Le FRENDBNP a été comparé au dispositif prédictat en utilisant les directives décrites dans le document EP9-A2 du CLSI. Les échantillons cliniques (plasma EDTA, n=120) ont été mesurés en double sur les deux systèmes. L'analyse de régression linéaire a montré une pente de 1,0338 et un coefficient de corrélation (r) de 0,983.



Réactivité croisée (%)

Les substances suivantes ont été évaluées pour leur réactivité croisée potentielle avec le FRENDBNP à trois concentrations. Les tests ont été effectués conformément au protocole EP7-A2 du CLSI. Aucune réactivité croisée significative n'a été constatée.

Substance	Concentration (pg/mL)
ANP	1 000
CNP	1 000
NT-proBNP	1 000
Angiotensine I	600
Angiotensine II	600
Angiotensine III	1 000

Interférence

1) endogène

L'étude d'interférence a été réalisée conformément aux recommandations du protocole CLSI EP7-A2 en utilisant trois concentrations de BNP. Une récupération dans les 90 % à 110 % du BNP attendue a été considérée comme une absence d'interférence. Aucune interférence des substances ci-dessous n'a été constatée.

N°	Substances	Concentration
1	Hémoglobine	500 mg/dL
2	Bilirubine	20 mg/dL
3	Triglycérides	3 g/dL
4	Albumine	3 g/dL

2) Médicament

Une variété de médicaments courants ont été testés pour déterminer leur interférence avec le FRENDE BNP. Les tests ont montré qu'il n'y avait pas d'interférence significative (<10%) des médicaments testés qui pourrait affecter l'interprétation d'un résultat du peptide natriurétique cérébral tel qu'il est dosé sur le FRENDE BNP.

N°	Substances	Concentration
1	Acétaminophène	30 µg/mL
2	Aténolol	10 µg/mL
3	Caféine	60 µg/mL
4	Captopril	5 µg/mL
5	Chloramphénicol	50 µg/mL
6	Diclofénac	50 µg/mL
7	Digoxine	2 ng/mL
8	Diltiazem	40 µg/mL
9	Maléate d'énalapril	300 µg/mL
10	Hydrochlorothiazide	6 µg/mL
11	Indométhacine	36 µg/mL
12	Nifédipine	400 µg/mL
13	Probenecide	600 µg/mL
14	Propranolol	2 µg/mL
15	Quinidine	12 µg/mL
16	Sulfaméthoxazole	400 µg/mL
17	Triméthoprim	40 µg/mL

14. Références

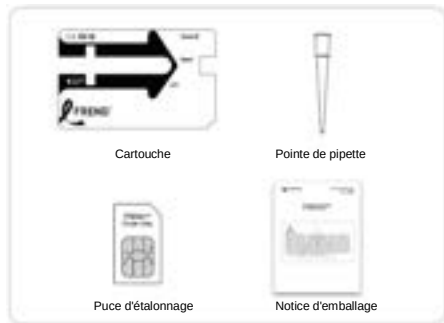
- 1) Association Américaine de Cardiologie, Statistiques sur les maladies cardiaques et les AVC – Mise à jour 2012. *Circulation*. 2012, 125: e2-e220.
- 2) http://www.cdc.gov/dhdsdp/data_statistics/fact_sheets/fs_heart_failure.htm
- 3) Wu, A. H., Peptide natriurétique de type B et son utilité clinique chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque. *Observateur de Laboratoire Médical (MLO Medical Laboratory Observer)*. 2001, 10: 10-14.
- 4) Loh, J.C. et al. Tendances temporelles du traitement et des résultats pour l'insuffisance cardiaque avancée à fraction d'éjection réduite de 1993 à 2010 ; Résultats d'un centre universitaire de référence. *Circulation Heart Fail*. 2013, 6: 411-419.
- 5) Mukoyama, M. et al. Peptide natriurétique cérébral comme nouvelle hormone cardiaque chez les humains : Preuve d'un système dual exquis de peptide natriurétique, peptide natriurétique atrial et peptide natriurétique cérébral. *Journal of Clinical Investigation*. 1991, 87: 1402-1412.
- 6) Maisel, A.S. et al. Utilité du peptide natriurétique de type B comme test rapide, sur le lieu de soins pour le dépistage des patients subissant une échocardiographie pour déterminer la dysfonction ventriculaire gauche. *American Heart Journal*. 2001, 141: 367-374.
- 7) Wallen, T. et al. Le peptide natriurétique cérébral prédit la mortalité chez les personnes âgées. *Heart*. 1997, 77: 264-267.
- 8) Wiecezorek, S.J. et al. Un test rapide du peptide natriurétique de type B diagnostique avec précision la dysfonction ventriculaire gauche et l'insuffisance cardiaque, une évaluation multicentrique. *American Heart Journal*. 2002, 144: 834-839.
- 9) Yasue, H. et al. Localisation et mécanisme de sécrétion du peptide natriurétique de type B comparativement à ceux du peptide natriurétique de type A chez des sujets normaux et des patients atteints d'insuffisance cardiaque. *Circulation*. 1994, 90: 195-203.
- 10) Clerico, A. et al. Niveaux circulants de peptides natriurétiques cardiaques (ANP et BNP) mesurés par un dosage immunoradiométrique très sensible et spécifique chez des sujets normaux et chez des patients avec différents degrés d'insuffisance cardiaque. *Journal of Endocrinological Investigation*. 1998, 21: 170-179.
- 11) Schroff, R.W., et al. Réponses immunoglobulines humaines anti-murines chez les patients recevant un traitement par anticorps monoclonal. *Cancer Resource*. 1985, 879-885.
- 12) Chao, E.L., Henshaw, J.L. Administration de la Sécurité et de la Santé au Travail : Modèles de plans et programmes pour les normes de pathogènes transmissibles par le sang et de communication des dangers de l'OSHA. OSHA 3186-06R, 2003. OSHA 3186-06R, 2003.
- 13) Schroff, R.W., Foon, K.A., Beatty, S.M., Oldham, R.K., Morgan, A.C. Réponses immunoglobulines humaines anti-murines chez les patients recevant une thérapie par anticorps monoclonal. *Cancer Research*. 1985, 45: 879-885.
- 14) Boscato, L.M., et al. Anticorps hétérophiles : Un problème pour tous les immunoessais. *Clinical Chemistry*. 1988, 27.

Glossaire des symboles

	Attention, avertissement, Consultez les documents d'accompagnement
	Numéro de catalogue/Numéro de référence
 www.nanoentek.com/eifu.php	Consulter les instructions d'utilisation Un indicateur d'instructions d'utilisation électronique (eIFU) - (adresse du site web) peut accompagner le symbole lorsqu'il est utilisé pour indiquer une instruction de consulter un eIFU.
	Numéro de lot
	Date limite d'utilisation AAAA-MM-JJ ou AAAA-MM
	Fabricant
	Marquage CE
	Dispositif médical de diagnostic <i>in vitro</i>
	Limite de température
	Contient suffisamment pour <n> tests
	Ne pas réutiliser
	Ne pas utiliser si l'emballage est endommagé
	Uniquement sur ordonnance ATTENTION : La loi fédérale (américaine) restreint la vente de ce dispositif par un médecin ou sur ordonnance d'un médecin.
	Société américaine
	Identification du patient
	Résultat
 Sample Drop	Goutte d'échantillon
	Représentant autorisé dans la Communauté européenne

UK Representative	Représentant autorisé au Royaume-Uni
CH REP	Représentant autorisé en Suisse
BRH	Représentant autorisé au Brésil

Contenu du kit



Révisé en juin 2023



NESPI-FRBN-001ML(V.0.0)



FREND BNP

Ensaio quantitativo para Peptídeo Natriurético Tipo B



FRBN 025



Apenas para utilização em diagnóstico *in vitro*

1. Uso pretendido

O teste FREND BNP é um imunoensaio de nanopartículas fluorescentes concebido para a medição quantitativa *in vitro* de peptídeo natriurético tipo B (BNP) em amostras de plasma humano usando EDTA como anticoagulante. O cartucho de fluxo microfluídico FREND BNP é projetado para uso no Sistema FREND™ para auxiliar no diagnóstico e avaliação da gravidade da insuficiência cardíaca congestiva. FREND BNP é apenas para uso profissional.

2. Resumo e explicação do teste

Quase seis milhões de pessoas nos EUA são diagnosticadas com insuficiência cardíaca congestiva (CHF), com mais de 500,000 novos casos diagnosticados anualmente.^[1,2] Uma condição crônica e progressiva em que o coração não consegue atender às demandas de fornecimento de sangue do corpo, a CHF pode ocorrer em todas as idades, mas torna-se mais prevalente em pacientes com mais de 65 anos. Os sintomas comuns incluem fadiga geral, falta de ar, inchaço nas pernas e tornozelos e dificuldade em realizar atividades diárias leves, como caminhar ou subir escadas.^[3] Menos de 50% dos pacientes sobrevivem cinco anos após o diagnóstico inicial, e menos de 25% dos pacientes sobrevivem após 10 anos do diagnóstico inicial. ^[4] Embora não exista cura, o diagnóstico precoce e tratamento podem permitir que os pacientes continuem a manter a sua qualidade de vida e alcançar uma expectativa de vida mais normal.

O peptídeo natriurético tipo B (BNP) é um neuro-hormônio secretado pelo coração para regular a pressão arterial e o equilíbrio hídrico.^[5] Os níveis de BNP no plasma sanguíneo mostram uma forte correlação com a gravidade e prognóstico da insuficiência cardíaca de acordo com a classificação da Associação de Coração de Nova Iorque (NYHA).^[6-8]

À medida que a CHF avança em gravidade, o nível de BNP no plasma sanguíneo continua a aumentar.^[9,10] Adicionalmente, a Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC) utiliza testes de BNP numa diretriz diagnóstica para a avaliação de pacientes com insuficiência cardíaca.^[11]

3. Princípio do ensaio

O cartucho de teste FREND BNP é um imunoensaio tipo "sanduíche" de utilização única e rápida que utiliza nanopartículas fluorescentes em fluxo microfluídico para capturar e quantificar BNP em amostras de plasma EDTA. Uma gota de 35 µL de amostra de plasma com EDTA do paciente é colocada no cartucho FREND BNP, onde a amostra interage com uma mistura patenteada de reagentes carregados a seco. Um destes reagentes inclui nanopartículas fluorescentes conjugadas com anticorpos, formando complexos imunitários com a BNP nas amostras dos pacientes. A ação capilar move a amostra para a região de detecção, onde os anticorpos de captura agarram os complexos de nanopartículas de BNP. As intensidades de fluorescência dos complexos completamente formados são medidas e a concentração de BNP é calculada pelo Sistema FREND™.

4. Material fornecido

Quant.	Conteúdo	Número de catálogo
25	Cartucho(s) FREND BNP	FRBN025
30	Ponta(s) de pipeta descartável(eis)	
1	Chip de Código FREND BNP	
1	Folheto Informativo FREND BNP	

5. Materiais necessários mas não fornecidos

- O Sistema FREND™
- Micropipeta ou pipeta equivalente capaz de fornecer 35 e 70 µL
- Equipamentos de proteção individual e recipientes para descarte de resíduos com risco biológico

6. Advertências e precauções

- Apenas para utilização em diagnóstico *in vitro*
- Os cartuchos FREND BNP são de uso único.
- Utilizar a pipeta de FREND e pontas compatíveis, não pipetar com a boca.
- Manuseie as amostras de acordo com o padrão OSHA para Patógenos Transmitidos pelo Sangue.^[12]
- Lave bem as mãos depois de manusear os espécimes.
- Use luvas, vestuário e óculos de proteção.
- Interferência de Anticorpos Heterofílicos: Alguns indivíduos possuem anticorpos para proteína de rato (HAMA), proteína de cabra (HAGA) ou proteína de coelho (HARA); podem ocorrer interferências no FREND BNP.^[13,14]
- Não utilize o FREND BNP para além da data de validade indicada.
- Eliminar os cartuchos FREND BNP processados e as pontas de pipeta como materiais bio-perigosos.
- Não tente desmontar os cartuchos FREND BNP: Os microcanais contêm reagentes carregados a seco que podem ser bio-perigosos e/ou tóxicos.
- Não utilizar o cartucho FREND BNP se a embalagem estiver danificada ou se o selo estiver quebrado.

7. Armazenamento e estabilidade

Armazene os cartuchos FREND BNP a 2–8°C (35–46°F).

Não retire o cartucho da embalagem selada até estar pronto para usar.

Quando armazenados corretamente, os cartuchos são estáveis até à data de validade marcada.

Matérias	Número de catálogo
Armazenamento a temperatura de geladeira (2–8 °C)	
Cartuchos FREND BNP	FRBN 025
Armazenamento à temperatura ambiente (18–25 °C)	
Ponteiros de pipeta	Nenhum

8. Coleta e manuseio de amostras

- As amostras de plasma humano com EDTA (incluindo plasma com EDTA coletado em tubos separadores) são adequadas para utilizar com os cartuchos FREND BNP. Amostras recolhidas como soro em tubos de coleta ou plasma em tubos anticoagulantes (como citrato ou heparina) não foram validadas para uso em cartuchos FREND BNP.
- Siga as instruções detalhadas neste folheto informativo, bem como as instruções do fabricante do tubo de colheita de amostras para a colheita e preparação de amostras (incluindo as instruções do fabricante relativamente ao tempo e velocidade de centrifugação).
- Coletar sangue através da técnica de punção venosa para um tubo de coleta de plasma com EDTA.
- Depois de permitir que o espécime se misture suficientemente com o anticoagulante à temperatura ambiente, o tubo de amostra pode ser centrifugado durante 10 minutos a 3.000 rpm.
- O plasma deve ser utilizado imediatamente.
- Para obter os melhores resultados, evite amostras muito hemolíticas, lipêmicas ou turvas. As amostras devem estar livres de fibrina agregada, glóbulos vermelhos ou outras partículas.
- Ao introduzir pipetas na entrada da amostra do cartucho de FREND BNP, certifique-se de evitar bolhas na amostra. As bolhas podem restringir o fluxo e resultar num resultado de teste incompleto ou erróneo.

9. Procedimento

Instalação do chip de código

Não há necessidade de calibração a ser realizada pelo usuário final. Todas as estatísticas e informações de calibração foram armazenadas eletronicamente no chip de código de BNP da FREND incluído em cada caixa de cartuchos de BNP da FREND. O chip de código FREND BNP é específico para cada lote fabricado de cartuchos FREND BNP.

Por favor, consulte o manual do utilizador do FREND™ System para obter instruções mais pormenorizadas relativas à instalação do chip de código. As instruções abreviadas seguem aqui:

- 1) Pressione o botão 'Configuração' no ecrã 'Principal'.
- 2) Insira o chip de código FREND BNP na ranhura do chip de código, seguindo a seta de direção, na parte posterior do Sistema de FREND™.

- 3) Pressione o botão 'Chip de código' no ecrã 'Configuração'.
- 4) A informação do chip de código FREND BNP é automaticamente instalada e guardada.
- 5) Quando a instalação estiver concluída, prima o botão "OK" para voltar ao ecrã "Setup".
- 6) Pressione o botão 'Item' no ecrã 'Configuração'.
- 7) Confirme o número de lote do cartucho FREND BNP e a data de instalação do chip de código. Prima o botão "Home" para voltar ao ecrã "Main".

Controlo de qualidade

• Cartuchos de controlo de qualidade do FREND™ System

O cartucho de controlo de qualidade FREND™ contém múltiplos controlos para verificar a parte óptica do sistema. Ao testar o cartucho de controlo de qualidade, parte dos componentes analíticos do sistema de (1) potência do laser, (2) alinhamento e (3) integridade mecânica são confirmados. Para cada dia de teste do paciente, execute o teste do cartucho de CQ (controlo de qualidade). Consulte a secção de Procedimentos de Controlo de Qualidade no Manual do Usuário do FREND™ System. Em resumo, execute o teste de cartucho de CQ para as seguintes condições

- 1) Após a configuração inicial do sistema
- 2) Cada dia de teste do paciente,
- 3) Quando o sistema tiver sido transportado ou movimentado,
- 4) Sempre que houver incerteza quanto ao desempenho do sistema,
- 5) Sempre que exigido pelos requisitos de controlo de qualidade do seu laboratório.

• Controlos processuais internos

O cartucho FREND BNP contém funcionalidades de controlo integradas. O sinal de fluorescência na zona de referência de cada cartucho mostra: (1) que é adicionado um volume suficiente, (2) que é obtido um fluxo adequado e (3) que o anticorpo é reactivo. Se este sinal da zona de referência estiver ausente ou abaixo do limiar, o FREND™ System considera-o como um teste incorreto ou com falha, não produzindo um resultado de teste, mas uma mensagem de erro. Além disso, com cada cartucho executado, o sistema monitoriza, em parte, (1) o fluxo de amostra, (2) a velocidade do fluxo de amostra, (3) o prazo de validade dos componentes do cartucho, (4) a função do leitor de código de barras interno, e (5) a função dos componentes mecânicos do scanner.

• Testes de controlo de qualidade externos

Existem controlos disponíveis comercialmente de vários fabricantes que contêm BNP como um analito medido. Recomenda-se que pelo menos dois (2) níveis de controlos sejam executados pelo menos uma vez por mês ou uma vez para cada novo lote, o que ocorrer primeiro. No entanto, os controlos devem ser executados com uma frequência mínima, dependendo do número de testes realizados no laboratório. Cada laboratório deve estabelecer os seus próprios critérios com base nos seguintes parâmetros:

- 1) Cada novo lote,
- 2) Cada nova remessa (mesmo que do mesmo lote recebido anteriormente),
- 3) Cada novo operador (um indivíduo que não realiza os testes há pelo menos duas semanas),
- 4) Mensalmente, como verificação contínua das condições de armazenamento,
- 5) Sempre que forem identificados problemas (armazenamento, operador ou outros) ,
- 6) Ou outras vezes, conforme exigido pelos procedimentos padrão de CQ do seu laboratório.

A política individual do laboratório ditará exatamente quais materiais de controlo e números de lote devem ser executados, a frequência com que os controlos devem ser testados, os critérios para a aceitação dos resultados e a ação corretiva necessária a ser tomada se os resultados não atenderem aos critérios do laboratório. Se algum valor de amostra de controlo de qualidade externo estiver fora do intervalo aceitável, será necessário investigar o problema antes de relatar os resultados do paciente para garantir que não haja mau funcionamento de um instrumento ou software. Não analise amostras de pacientes no Sistema FRENDSTM usando FRENDS BNP se os resultados do controlo de qualidade não fornecerem os valores esperados. Consulte as políticas do seu laboratório sobre como determinar a aceitabilidade dos resultados dos materiais de controlo externo. Cada laboratório opera sob um conjunto diferente de regulamentos. Todo laboratório deve seguir os procedimentos padronizados aceitáveis pelas agências reguladoras perante as quais o laboratório é responsável.

Processamento de amostras

• Preparação

Retire do frigorífico cartuchos FRENDS BNP suficientes para testar o número de amostras de pacientes e os materiais de controlo de qualidade externos necessários. Deixe que os tubos e as bolsas seladas que contêm os

cartuchos atinjam a temperatura ambiente durante 15-30 minutos antes do início da sequência de teste.

Se estiver usando amostras de pacientes refrigeradas, remova-as do frigorífico e deixe-as atingir a temperatura ambiente antes dos testes. Se amostras congeladas forem utilizadas, certifique-se de que elas sejam removidas do congelador, descongeladas naturalmente e depois misturadas delicadamente, mas minuciosamente, antes do teste. Os testes não deve começar em amostras previamente congeladas até que tenham atingido a temperatura ambiente.

Não são necessários outros reagentes ou preparações de amostras.

• Procedimento de diluição da amostra

Uma amostra com concentração de BNP superior ao limite de linearidade do ensaio de 2.500 pg/mL pode ser diluída com um plasma que foi previamente medido no FREND BNP e encontrado com < 30,0 pg/mL. A diluição recomendada para amostras com um resultado inicial de >2.500,0 pg/mL é de 1:9 (ou seja, 1 mL de amostra com 9 mL de plasma BNP baixo). Dilua a amostra de modo que a amostra diluída apresente leituras entre 200 e 2.000 pg/mL. As diluições devem ser feitas manualmente e o resultado final da amostra diluída calculado manualmente multiplicando o resultado obtido na amostra diluída pelo fator de diluição (ou seja, 10).

• Procedimento de ensaio

- 1) Abra a caixa FREND BNP e retire um saco FREND BNP selado.
- 2) Deixe os cartuchos atingirem a temperatura ambiente durante 15~30 minutos antes de usar.
- 3) Escreva as informações do paciente na área designada no cartucho FREND BNP.
- 4) Usando a Pipeta FREND, coloque 35 µL da amostra do paciente na entrada de amostra indicada do cartucho FREND BNP.
- 5) Na tela 'Principal' do Sistema FREND™, pressione o botão 'Testar' no touchscreen.
- 6) O sistema move-se automaticamente para o ecrã do ID do doente.
- 7) Digite o ID do paciente e pressione o botão 'Enter' para iniciar o teste.
- 8) Insira o cartucho na ranhura do cartucho usando as setas do cartucho como guia.



Cuidado: verifique por favor o sentido do cartucho antes da inserção e assegure-se de que a inserção esteja completa.

Recomenda-se inserir o cartucho após a injeção da amostra após 30 segundos decorridos em menos de 5 minutos para obter o resultado ideal do teste.

- 9) Quando a reação no cartucho for concluída, o FREND™ System iniciará automaticamente o processo de leitura.
- 10) Quando as medições estiverem concluídas, o cartucho será automaticamente expelido e os resultados exibidos.



Cuidado: Não desligue o cabo de alimentação nem desligue a alimentação do FREND™ System enquanto um cartucho estiver na câmara de leitura. Isso pode causar um erro no sistema.

- 11) Se o Sistema FREND™ estiver conectado à impressora opcional, pressione o botão 'Imprimir' e os resultados serão impressos no papel da impressora.
- 12) Para obter instruções mais detalhadas, consulte o Manual do usuário do FREND™ System.

10. Notas processuais

Se a concentração de BNP de uma amostra for superior ao limite de linearidade do ensaio de 2.500 pg/mL e um resultado definitivo for necessário, a amostra deve ser diluída com uma amostra de baixa concentração que tenha sido previamente medida no FREND BNP e encontrado com <30 pg/mL de BNP, e depois reanalisada de acordo com o 'Procedimento de Ensaio'. A diluição recomendada para amostras com um resultado inicial de >2.500 pg/mL é de 1:20 (por exemplo, 10 µL de amostra de alto nível e 190 µL de amostra de baixo nível). É desejável diluir a amostra de modo que a amostra diluída apresente leituras entre 100–2.000 pg/mL. Uma vez obtido um resultado de BNP dentro da linearidade do ensaio, a concentração original da amostra desconhecida pode ser facilmente calculada manualmente.

Abaixo está um exemplo usando um resultado final de amostra diluída de 253 pg/mL, uma diluição de 1:20 e uma concentração de amostra de diluição de 43 pg/mL onde "X" equivale à concentração original da amostra desconhecida e * indica multiplicação.

$$253 \text{ pg/mL} = \frac{(1 * X \text{ pg/mL}) + (19 * 43 \text{ pg/mL})}{20}$$

$$253 \text{ pg/mL} = \frac{X \text{ pg/mL} + 817 \text{ pg/mL}}{20}$$

$$(20) * (253) \text{ pg/mL} = X \text{ pg/mL} + 817 \text{ pg/mL}$$

$$5.060 \text{ pg/mL} = X \text{ pg/mL} + 817 \text{ pg/mL}$$

$$5.060 \text{ pg/mL} - 817 \text{ pg/mL} = X \text{ pg/mL}$$

$$4.243 \text{ pg/mL} = X \text{ pg/mL}$$

✖ A concentração original desconhecida de BNP é igual a 4.243 pg/mL.

Para usar esta fórmula para calcular a concentração original de qualquer amostra desconhecida de BNP que exceda a linearidade do ensaio e seja diluída com outra amostra previamente medida com o FRENDBNP, basta substituir o resultado medido apropriado na amostra diluída, o fator de diluição e a concentração diluente de BNP concentração para aqueles usados acima no exemplo. Para fazer uma verificação rápida do seu resultado, a concentração original para a desconhecida deve ser sempre um pouco menor que o resultado diluído multiplicado pelo fator de diluição sem levar em consideração o valor de BNP da amostra usada como diluente.

11. Cálculo dos resultados

Os resultados do FRENDBNP são automaticamente exibidos com data/hora, ID do usuário, ID do paciente e concentração de BNP na tela do Sistema FRENDBNP™.

Os resultados são automaticamente salvos e podem ser impressos (com impressora opcional). Para informações detalhadas, consulte o Manual do Usuário do Sistema FRENDBNP™.

Tela exibida para vários cenários de concentração

Resultado exibido	Descrição
	Concentração de BNP Inferior a 30,0 pg/mL
	Concentração de BNP Não inferior a 30,0 pg/mL e não superior a 2.500,0 pg/mL
	Concentração de BNP Superior a 2.500,0 pg/mL

12. Limitações do procedimento

- 1) Os resultados do cartucho FREND BNP devem ser utilizados como um diagnóstico auxiliar para o médico, em conjunto com a história clínica do paciente, outros testes laboratoriais e o exame clínico.
- 2) As amostras podem ser medidas dentro do intervalo reportável de 30,0 pg/mL a 2.500,0 pg/mL. Amostras abaixo do intervalo reportável resultarão em "<30,0 pg/mL" e amostras acima do intervalo reportável resultarão em ">2.500,0 pg/mL".
- 3) As amostras de pacientes com anticorpos heterofílicos, como anticorpos anti-camundongo (HAMA), anti-cabra (HAGA) ou anti-coelho (HARA), podem apresentar valores falsamente elevados ou deprimidos ou podem resultar em um teste incompleto. Os pacientes expostos rotineiramente a animais ou produtos de soro animal podem ser propensos a esses tipos de interferências heterofílicas.
- 4) Os resultados do FREND BNP não devem ser usados de forma intercambiável com os resultados de testes de BNP ou NT-proBNP de outros fabricantes.
- 5) A medição do FREND BNP deve ocorrer imediatamente antes e 2 horas após a administração de tratamento com BNP recombinante (como Nesiritide / Natrecor).

13. Características de desempenho

Precisão

1) Repetibilidade

Um estudo de precisão para FREND BNP foi realizado conforme descrito em CLSI EP5-A3. Amostras padrão de sete níveis foram analisadas em duplicata, duas vezes por dia, durante um período de 20 dias.

ID da amostra	Média Conc. (pg/mL)	Dentro da execução		Entre execuções		Entre dia		Dentro do laboratório	
		SD	CV(%)	SD	CV(%)	SD	CV(%)	SD	CV(%)
A	0,00	3,115	23,1	1,630	12,1	0,702	5,2	3,586	26,6
B	50,00	3,970	7,9	1,271	2,5	1,051	2,1	4,299	8,6
C	100,00	6,316	6,4	1,319	1,3	1,301	1,3	6,582	6,7
D	200,00	9,864	4,9	1,240	0,6	16,227	8,1	19,030	9,5
E	400,00	21,697	5,4	5,979	1,5	4,202	1,1	22,895	5,7
F	1.000,00	54,426	5,5	17,689	1,8	7,120	0,7	57,669	5,8
G	2.500,00	130,873	5,2	48,465	1,9	22,043	0,9	141,288	5,7

2) Reprodutibilidade (Lote)

ID da amostra	Conc. (pg/mL)	Concentração média (pg/mL)			Média	SD	CV(%)
		197001	197002	197003			
A	0,0	13,99	10,57	13,16	12,57	1,79	14,20
B	50,0	47,72	53,45	50,92	50,70	2,87	5,66
C	100,0	95,56	108,19	97,64	100,46	6,77	6,74
D	200,0	186,00	200,65	189,68	192,11	7,62	3,97
E	400,0	405,30	401,51	395,49	400,77	4,95	1,23
F	1000,0	945,81	950,01	1.000,20	965,34	30,27	3,14
G	2500,0	2.508,48	2.565,30	2.519,81	2.531,20	30,07	1,19

3) Reprodutibilidade (Operador)

ID da amostra	Conc. (pg/mL)	Concentração média (pg/mL)			Média	SD	CV(%)
		Operador1	Operador2	Operador3			
A	0,0	12,,22	11,31	11,08	11,54	0,60	5,20
B	50,0	47,64	50,85	49,35	49,28	1,60	3,25
C	100,0	92,74	105,12	101,75	99,87	6,40	6,41
D	200,0	205,85	200,66	203,04	203,18	2,60	1,28
E	400,0	395,97	404,78	427,05	409,27	16,01	3,91
F	1000,0	1.006,88	984,26	1.060,64	1.107,26	39,23	3,86
G	2500,0	2.479,84	2.483,93	2.513,66	2.492,48	18,46	0,74

Linearidade de diluição

Para demonstrar a linearidade do ensaio, foi preparada uma base de soro com BNP elevado (4.000,0 pg/mL) e diluída em um total de 7 níveis de acordo com o protocolo de diluição descrito em CLSI EP6-A: Avaliação da Linearidade dos Procedimentos de Medição Quantitativa: Uma Abordagem Estatística. Em cada nível de diluição, as amostras foram testadas em duplicado para determinar o valor experimental de BNP. A linearidade foi demonstrada de <30,0 pg/mL a >2.500,0 pg/mL. O intervalo de medição para o FRENED BNP é de 30,0~2.500,0 pg/mL.

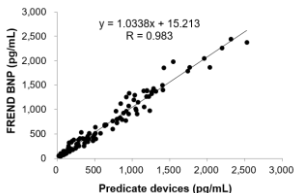
Sensibilidade analítica

O limite de branco (LoB) e o limite de detecção (LoD) foram determinados de acordo com a diretriz CLSI EP17-A2. O LoB foi determinado por 60 réplicas de uma amostra livre de BNP. O LoD foi determinado processando 12 medições replicadas de cinco amostras baixas de pacientes.

LoB (Limite de Branco)	LoD (Limite de Detecção)	LoQ (Limite de Quantificação)
20,42 pg/mL	26,80 pg/mL	26,80 pg/mL

Análise comparativa

O FREND BNP foi comparado ao dispositivo preditivo usando diretrizes delineadas no documento CLSI EP9-A2. Amostras clínicas (plasma EDTA, n=120) foram medidas em duplicata em ambos os sistemas. A análise de regressão linear demonstrou uma inclinação de 1,0338 e um coeficiente de correlação (r) de 0,983.



Reatividade cruzada

As seguintes substâncias foram avaliadas quanto à potencial reatividade cruzada com o FREND BNP em três concentrações. Os testes foram realizados de acordo com o protocolo CLSI EP7-A2. Não foi encontrada reatividade cruzada significativa.

Substância	Concentração (pg/mL)
ANP	1.000
CNP	1.000
NT-proBNP	1.000
Angiotensina I	600
Angiotensina II	600
Angiotensina III	1.000

Interferência

1) Endógena

O estudo de interferência foi realizado conforme recomendado no protocolo EP7-A2 do CLSI usando três concentrações de BNP. A recuperação entre 90% e 110% do BNP esperado foi considerada como falta de interferência. Não foi detectada nenhuma interferência das substâncias abaixo indicadas.

Nº	Substâncias	Concentration
1	Hemoglobina	500 mg/dL
2	Bilirrubina	20 mg/dL
3	Triglicéridos	3 g/dL
4	Albumina	3 g/dL

2) Medicamento

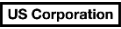
Uma variedade de medicamentos comuns foram testados quanto à interferência com a BNP da FREND. Os testes mostraram que não houve interferência significativa (<10%) dos medicamentos testados que pudesse afetar a interpretação de um resultado de Peptídeo Natriurético Cerebral como analisado no FREND BNP.

Nº	Substâncias	Concentration
1	Paracetamol	30 µg/mL
2	Atenolol	10 µg/mL
3	Cafeína	60 µg/mL
4	Captopril	5 µg/mL
5	Cloranfenicol	50 µg/mL
6	Diclofenaco	50 µg/mL
7	Digoxina	2 ng/mL
8	Diltiazem	40 µg/mL
9	Maleato de Enalapril	300 µg/mL
10	Hidroclorotiazida	6 µg/mL
11	Indometacina	36 µg/mL
12	Nifedipina	400 µg/mL
13	Probenecida	600 µg/mL
14	Propranolol	2 µg/mL
15	Quinidina	12 µg/mL
16	Sulfametoxazol	400 µg/mL
17	Trimetoprima	40 µg/mL

14. Referências

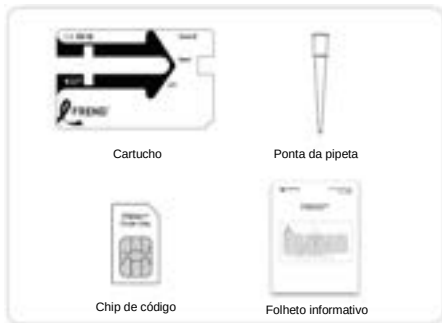
- 1) Associação Americana do Coração, Estatísticas de Doenças Cardíacas e Acidente Vascular Cerebral – atualização de 2012. Circulação. 2012, 125: e2-e220.
- 2) http://www.cdc.gov/dhdsdp/data_statistics/fact_sheets/fs_heart_failure.htm
- 3) Wu, A. H., Peptídeo Natriurético Tipo B e sua Utilidade Clínica em Pacientes com Insuficiência Cardíaca. Observador de Laboratório Médico MLO. 2001, 10: 10-14.
- 4) Loh, J.C. e outros. Tendências Temporais no Tratamento e Resultados para Insuficiência Cardíaca Avançada com Fração de Ejeção Reduzida de 1993-2010; Descobertas de um Centro de Encaminhamento Universitário. Circulação Insuficiência Cardíaca. 2013, 6: 411-419.
- 5) Mukoyama, M. e outros. Peptídeo natriurético cerebral como um novo hormônio cardíaco em humanos: Evidências de um sistema dual de peptídeo natriurético requintado, peptídeo natriurético atrial e peptídeo natriurético cerebral. Jornal de Investigação Clínica. 1991, 87: 1402-1412.
- 6) Maisel, A.S. e outros. Utilidade do peptídeo natriurético B como um teste rápido, no ponto de atendimento, para triagem de pacientes submetidos a ecocardiografia para determinar disfunção ventricular esquerda. Jornal Americano do Coração. 2001, 141: 367-374.
- 7) Wallen, T. e outros. Peptídeo natriurético cerebral prediz mortalidade em idosos. Coração. 1997, 77: 264-267.
- 8) Wiecezorek, S.J. e outros. Um ensaio rápido de peptídeo natriurético tipo B diagnóstica com precisão a disfunção ventricular esquerda e a insuficiência cardíaca numa avaliação multicêntrica. Jornal Americano do Coração. 2002, 144: 834-839.
- 9) Yasue, H. e outros. Localização e mecanismo de secreção do peptídeo natriurético tipo B em comparação com os do peptídeo natriurético tipo A em indivíduos normais e pacientes com insuficiência cardíaca. Circulação. 1994, 90: 195-203.
- 10) Clerico, A. e outros. Níveis circulantes de peptídeos natriuréticos cardíacos (ANP e BNP) medidos por um ensaio imunoradiométrico altamente sensível e específico em indivíduos normais e em pacientes com diferentes graus de insuficiência cardíaca. Jornal de Investigação Endocrinológica. 1998, 21: 170-179.
- 11) Schroff, R.W. e outros. Respostas imunoglobulinas anti-murinas em pacientes recebendo terapia com anticorpos monoclonais. Recurso sobre Câncer. 1985, 879-885.
- 12) Chao, E.L. Henshaw, J.L. Administração de Segurança e Saúde Ocupacional: Modelos de Planos e Programas para os Padrões de Patógenos Transmitidos pelo Sangue e Comunicação de Riscos da OSHA. OSHA 3186-06R, 2003.
- 13) Schroff, R.W., Foon, K.A., Beatty, S.M., Oldham, R.K., Morgan, A.C. Respostas Imunoglobulinas Anti-Murinas em Pacientes Recebendo Terapia com Anticorpos Monoclonais. Pesquisa sobre Câncer. 1985, 45: 879-885.
- 14) Boscatto, L.M. e outros. Anticorpos heterofílicos: Um problema para todos os imunoenaios. Química Clínica. 1988, 27.

Glossário de símbolos

	Cuidado, aviso, Consultar os documentos de acompanhamento
	Número de catálogo/Número de referência
 www.nanoentek.com/eifu.php	Consultar as instruções de uso Um indicador de instruções eletrônicas de uso (eIFU) (endereço do website) pode acompanhar o símbolo quando usado para indicar uma instrução para consultar um eIFU.
	Número do lote/Número do batch
	Usado por AAAA-MM-DD ou AAAA-MM
	Fabricante
	Marcação CE
	Dispositivo médico para diagnóstico <i>in vitro</i>
	Limitação de temperatura
	Contém suficiente para < n > testes
	Não reutilizar
	Não usar se a embalagem estiver danificada
	Apenas para uso sob receita médica CUIDADO: A lei federal (EUA) restringe a venda deste dispositivo a médicos ou mediante prescrição médica.
	Corporação dos EUA
	ID do paciente
	Resultado
	Gota de amostra
	Representante autorizado na Comunidade Europeia

UK Representative	Representante autorizado no Reino Unido
CH REP	Representante autorizado na Suíça
BRH	Representante autorizado no Brasil

Conteúdo do kit



Revisado em 2023.06



e-mail : ivdst@nanoentek.com
website : www.nanoentek.com



NanoEntek, Inc.

851-14, Seohae-ro, Paltan-myeon, Hwaseong-si, Gyeonggi-do, 18531, Korea
Tel: +82-2-6220-7940 / Fax: +82-2-6220-7999

US Corporation

NanoEntek America, inc.

220 Bear Hill Road, Suite 102, Waltham, MA 02451, USA
Tel: +1-781-472-2558 / Fax: +1-781-790-5649

EC REP

MT Promedt Consulting GmbH

Ernst-Heckel-Straße 7, 66386 St. Ingbert, Germany