

B·R·A·H·M·S
MR-PROADM
KRYPTOR

Naudojimo instrukcija

B·R·A·H·M·S MR-proADM KRYPTOR

IVD
tik profesionaliam
naudojimui
TRACE™

B·R·A·H·M·S yra registruotas prekių ženklas, priklausantis, B·R·A·H·M·S GmbH.
Kitų produktų pavadinimai šiame dokumente yra naudojami atpažinimo tikslais; jie gali būti atitinkamų bendrovių prekių ženklai ir/arba registruoti prekių ženklai.

Šio produkto pagaminimui ir/ar naudojimui taikomas vienas ar keli šie patentai:
EP1488209, MX255044, JP4602321, CN1759319, HK1089232, JP5021791, US9541549, EP2347266,
CN102317790, HK1163813, IN283666, JP5584695, US9012151, JP5711131, EP2097748

Ši versija pakeičia visas kitas versijas.**Data**
14.10.2019

Pakeitimai lyginant su ankstesne versija

- KRYPTOR GOLD atlikti pakeitimai
- Didesniam aiškumui perfrazuotos skyriuje „Naudojimas pagal paskirtį“ pateiktos medicininės indikacijos
- Didesniam aiškumui išplėstas skyrius „[vadas“
- Skyriuje „Atsargumo priemonės“ įtrauktas neapdorotų gyvūninės ir žmogaus kilmės medžiagų saugos teiginys
- Skyriuje „Instrukcijos“ įtrauktas teiginys dėl metodo palyginamumo
- Skyriuje „Instrukcijos“ iki keturių kartų pakeistas užšaldymo / atšildymo ciklų kiekis
- Užbaigtas esamas rekomenduojamų reikšmių profilis: Sveikų asmenų medianos vertė pakeista į 0,38 nmol/L
- Tikslumo / didelės dozės „kilpos“ efekto vertė pakeista į 100 nmol/L.
- Užbaigtas esamas tikslumo profilis
- Pertvarkyti literatūros šaltiniai



■ Numatytoji Paskirtis / Naudojimas Pagal Paskirtį

B·R·A·H·M·S MR-proADM KRYPTOR yra automatinis imunofluorescentinis tyrimas, skirtas vidurinio regiono proadrenomedulino (MR-proADM) kiekybiniam nustatymui žmogaus EDTA plazmoje.

B·R·A·H·M·S MR-proADM KRYPTOR tyrimas naudojamas kaip pagalbinė paciento rizikos patirti nepalankias pasekmes įvertinimo priemonė, naudojama kartu su kitais klinikiniais įvertinimais ar laboratorinės diagnostikos rezultatais, esant šioms indikacijoms ar sąlygoms:

- apatinių kvėpavimo takų infekcijos (APTI, kurias sudaro visuomenėje įgyta pneumonija (VIP), lėtinė obstrukcinė plaučių liga (LOPL) ir bronchitas),
- šlapimo takų infekcijos (ŠTI) ir inkstų liga,
- sepsis, sunkus sepsis ar septinis šokas,
- ūminis širdies nepakankamumas (ŪŠN),
- lėtinis širdies nepakankamumas (LŠN),
- miokardo infarktas (MI),
- būtiniosios pagalbos skyriuje arba reanimacijos palatoje.

■ Prietaisai

B·R·A·H·M·S MR-proADM KRYPTOR gali būti naudojami su:

- ☑ B·R·A·H·M·S KRYPTOR
- ☑ B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact
- ☑ B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact PLUS
- ☑ B·R·A·H·M·S KRYPTOR GOLD

Prietaisų pasiūla priklauso nuo registracijos būklės atitinkamoje šalyje

■ Įžanga

Adrenomedulinas (ADM) yra vienas iš veiksmingiausių vazodilatatorių, turintis didelę reikšmę mikrocirkuliacijai ir endotelio (dis)funkcijai^[1]. Patikimas ADM matavimas netinka įprastiniam klinikiniam diagnozės įvertinimui dėl savo nestabilumo „ex vivo“ (skubus prisijungimas prie receptorių, 22 min. pusperiodis)^[2]. Pro-adrenomedulino vidurinio regiono (MR-proADM) fragmentas, sudarytas iš amino rūgšties sekos 45-92, buvo nustatytas kaip stabilus ir patikimas ADM išleidimo surogatinis žymuo^[2]. B·R·A·H·M·S MR-proADM KRYPTOR tyrimas matuoja aktyvaus adrenomedulino prohormono vidurinio regiono amino rūgšties seką 68-94^[3].

MR-proADM yra diagnostinis parametras, padedantis tiksliau nustatyti pasekmes ir riziką pacientams, sergantiems apatinių kvėpavimo takų infekcijomis^{[4][5]}, šlapimo takų infekcijomis ir inkstų liga^{[6][7]}, taip pat pacientams, patyrusiems sepsį, sunkų sepsį ir septinį šoką^{[8][9][10][11]}. Be to, paaiškėjo, kad jis yra vertingas prognozuojant širdies nepakankamumo, pavyzdžiui, ūmaus^[12] ir lėtinio širdies nepakankamumo^[13] formų bei miokardo infarkto pasekmes ir riziką^[12]. Jį taip pat galima naudoti vertinant riziką būtiniosios pagalbos teikimo skyriuose.^[14]

Turiny

Komplektas

B-R-A-H-M-S MR-proADM KRYPTOR

CONT

REF 829.050



galiojimo laikas nurodytas etiketėje

Pavadinimas	Kiekis	Kokybė	Aprašymas
CRYPTATE-CONJUGATE	VIAL 1	LYOPH	Anti-pro-ADM avių polikloniniai antikūnai, sujungti su europio kriptatu, buferis, jaučių albuminas, kalio fluoridas.
DILUENT	VIAL 1	paruošta naudoti	Neseniai gimusio veršiuo serumas, EDTA, NaN ₃
XL665-CONJUGATE	VIAL 1	paruošta naudoti	Anti-pro-ADM avių polikloniniai antikūnai, sujungti su XL665, buferis, jaučių albuminas, neimmunizuotų pelių, avių ir jaučių imunoglobulinai, kalio fluoridas.
Bar code card	1	paruošta naudoti	žr. B-R-A-H-M-S KRYPTOR/KRYPTOR compact/KRYPTOR compact PLUS/KRYPTOR GOLD naudotojo vadovą. Brūkšninio kodo kortelėje yra visa informacija, reikalinga naujai reagento partijai įregistruoti.

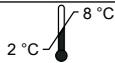
Priedai

B-R-A-H-M-S MR-proADM KRYPTOR CAL

CAL

| komplektą neįeina.

REF 82991



galiojimo laikas nurodytas etiketėje

Numatytoji Paskirtis / Naudojimas Pagal Paskirtį: Pakoreguoti standartinę kreivę, kuri yra išsaugota B-R-A-H-M-S KRYPTOR/KRYPTOR compact/KRYPTOR compact PLUS/KRYPTOR GOLD.

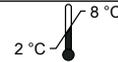
Pavadinimas	Kiekis	Kokybė	Aprašymas
B-R-A-H-M-S MR-proADM KRYPTOR CAL	VIALS 6	LYOPH	sintetinis pro-ADM žmogaus plazmoje
Bar code card	1	paruošta naudoti	žr. B-R-A-H-M-S KRYPTOR/KRYPTOR compact/KRYPTOR compact PLUS/KRYPTOR GOLD naudotojo vadovą. Brūkšninio kodo kortelėje pateikiama kalibratoriaus partijos ir jo koncentracijos informacija.

B-R-A-H-M-S MR-proADM KRYPTOR QC

CONTROL

| komplektą neįeina.

REF 82992



galiojimo laikas nurodytas etiketėje

Numatytoji Paskirtis / Naudojimas Pagal Paskirtį: Kokybės kontrolė pradėjus naudoti B-R-A-H-M-S KRYPTOR/KRYPTOR compact/KRYPTOR compact PLUS/KRYPTOR GOLD analizei.

Pavadinimas	Kiekis	Kokybė	Aprašymas
B-R-A-H-M-S MR-proADM KRYPTOR QC Control 1	VIALS 3	LYOPH	sintetinis pro-ADM žmogaus plazmoje
B-R-A-H-M-S MR-proADM KRYPTOR QC Control 2	VIALS 3	LYOPH	sintetinis pro-ADM žmogaus plazmoje
Bar code card	1	paruošta naudoti	žr. B-R-A-H-M-S KRYPTOR/KRYPTOR compact/KRYPTOR compact PLUS/KRYPTOR GOLD naudotojo vadovą. Brūkšninio kodo kortelėje pateikta informacija apie kontrolinės medžiagos partiją, ypač apie tikslines koncentracijas, gaunamas standartinės paklaidos ir priimtinos koncentracijos diapazonus. Ši informacija yra rodoma B-R-A-H-M-S KRYPTOR/KRYPTOR compact/KRYPTOR compact PLUS/KRYPTOR GOLD monitoriaus ekrane kokybės kontrolės skyriuje.
Bar code stick-on labels	32 kiekvienai kontrolei medžiagai	paruošta naudoti	žr. B-R-A-H-M-S KRYPTOR/KRYPTOR compact/KRYPTOR compact PLUS/KRYPTOR GOLD naudotojo vadovą. Prilipdytos etiketės su brūkšniu kodu yra naudojamos identifikuoti kontrolinius mėginius, kai atliekama jų analizė su B-R-A-H-M-S KRYPTOR/KRYPTOR compact/KRYPTOR compact PLUS/KRYPTOR GOLD.

Kiti rekvizitai

| komplektą neįeina.

B-R-A-H-M-S KRYPTOR naudojimo reikmenys

Pavadinimas	REF
B-R-A-H-M-S KRYPTOR BUFFER	89970
B-R-A-H-M-S KRYPTOR SOLUTION 1	89971
B-R-A-H-M-S KRYPTOR SOLUTION 2	89972
B-R-A-H-M-S KRYPTOR SOLUTION 3	89973
B-R-A-H-M-S KRYPTOR SOLUTION 4	89974
B-R-A-H-M-S KRYPTOR DILCUP	89975
B-R-A-H-M-S KRYPTOR REACT	89976

B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact/KRYPTOR compact PLUS naudojimo reikmenys

Pavadinimas	REF
B·R·A·H·M·S KRYPTOR BUFFER	89970
B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact SOLUTION 1	89981
B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact SOLUTION 2	89982
B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact SOLUTION 3	89983
B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact SOLUTION 4	89984
B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact DILCUP	89985
B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact REACT	89986

B·R·A·H·M·S naudojimo reikmenys KRYPTOR GOLD

Pavadinimas	REF
B·R·A·H·M·S KRYPTOR BUFFER	89970
B·R·A·H·M·S Solution 1 KRYPTOR GOLD	89991
B·R·A·H·M·S Solution 2 KRYPTOR GOLD	89992
B·R·A·H·M·S Solution 3 KRYPTOR GOLD	89993
B·R·A·H·M·S Solution 4 KRYPTOR GOLD	89994
B·R·A·H·M·S Dilution Plates KRYPTOR GOLD	89995
B·R·A·H·M·S Reaction Plates KRYPTOR GOLD	89996

■ Atsargumo priemonės

	Laikykitės vartotojui skirtų nurodymų, kurie pateikiami vartotojo vadove B·R·A·H·M·S KRYPTOR/KRYPTOR compact/KRYPTOR compact PLUS/KRYPTOR GOLD ir šiame dokumente. Atsižvelkite į naudotojo informaciją, pateikiamą naudotojo vadove B·R·A·H·M·S KRYPTOR GOLD ir šiame dokumente.
---	---

	<ul style="list-style-type: none"> – Patikrinkite etiketėje nurodytas galiojimo datas. – Negalima maišyti skirtingų reagentų rinkinių reagentų. – Rinkinio elementus laikykite kartu. – Saugokite reagentus nuo užkrėtimo mikrobais. – Prieš pradėdami svarbius veiksmus, šios analizės rezultatai visada turi būti vertinami kartu su kitais klinikinių tyrimų, paciento ligos istorijos bei kitais duomenimis.
--	---

	Visos neapdorotos žmogaus ir (arba) gyvūninės kilmės medžiagos, esančios reagentų sudėtyje, buvo kiek įmanoma tirtos ir (arba) apdorotos naudojant virusų inaktyvinimo procedūras. Tačiau neįmanoma užtikrintai garantuoti, kad šie preparatai neperduos jokių užkrečiamųjų agentų; visos neapdorotos žmogaus ar gyvūninės kilmės medžiagos, įskaitant mėginius, kurie bus analizuojami, turi būti laikomos potencialiai užkrėstomis.
--	---

	Dirbant su reagentais ir pacientų mėginiais privalu laikytis visuotinai pripažintų saugumo instrukcijų ir laboratorijos darbo metodų.
	

	– Darbe dėvėkite apsauginius drabužius, apsaugines pirštines ir apsauginius akinius.
	

	– Nevalgykite, negerkite ir nerūkykite patalpose, kuriose dirbama su mėginiais ar reagentų rinkiniais.
	

	<ul style="list-style-type: none"> – Išsiliejusias medžiagas išvalykite sugeriamuoju popieriumi. – Visos valymui naudotos medžiagos turi būti šalinamos kaip užkrečiamos laboratorijos atliekos. – Neleiskite, kad atliekos patektų į kanalizaciją, vandenį, gruntą.
---	---

	<ul style="list-style-type: none"> – Panaudotas reagentų lėkšteles ir reagentų rinkinius reikia šalinti kaip užkrečiančias laboratorijos atliekas pagal vietos valdžios potvarkius. – Tuščios talpyklos turi būti grąžintos vietos perdirbėjams.
---	--

■ Principas

Prietaiso B·R·A·H·M·S KRYPTOR/KRYPTOR compact/KRYPTOR compact PLUS/KRYPTOR GOLD matavimo principas pagrįstas TRACE™ technologija (laikui bėgant sugerama papildyta kriptato emisija, angl. Time-Resolved Amplified Cryptate Emission), matuojanti signalą, kurį su uždelsimu išleidžia imuninis kompleksas. TRACE™ technologijos pagrindas yra nespindulinės energijos perdavimas iš donoro (narvo formos struktūra su europio jonų centre [kriptatas]) akceptoriumi, kuris yra dalis chemiškai modifikuoto, šviesą surenkančio algalų baltymo (XL 665).

Donoro (kriptatas) ir akceptorius (XL 665) artumas, kai jie yra imuninio komplekso dalis, ir spektrinis donoro emisijos ir akceptorius absorbcijos spektrų persidengimas, viena vertus, suintensyvina fluorescencinį kriptato signalą, kita vertus, prailgina akceptorius signalo trukmę ir leidžia išmatuoti uždelstą fluorescenciją.

Tikslus analitės koncentracijos matavimas: Kai mėginys sužadinas azoto lazeriu 337 nm, donoras (kriptatas) išleidžia ilgalaikį fluorescencinį signalą milisekundžių diapazone 620 nm, tuo tarpu akceptorius (XL 665) sukuria trumpalaikį signalą nanosekundžių diapazone 665 nm.

Kai du komponentai yra susieti imuniniame komplekse, tiek signalo papildymas, tiek akceptorius signalo trukmės pailgėjimas įvyksta ties 665 nm, todėl tai galima išmatuoti per mikrosekundes.

Patikima apsauga nuo trukdžių: Nespecifiniai signalai, t. y., trumpalaikiai ir nesusieto akceptorius XL 665 signalai bei terpei būdingi trukdžių signalai, kuriuos sukelia natūrali mėginio fluorescencija, yra pašalinami dėl fluorescencijos matavimo laiko uždelsimo. Kriptato sukurtas 620 nm signalas pasitarnauja kaip vidinė nuoroda ir yra matuojamas vienu metu su ilgalaikiu akceptorius 665 nm signalu, kuris yra specifinis signalas. Trukdžius sukeltys poveikiai, pvz., drumsto serumo, yra automatiškai ištaisomi panaudojant viduje apskaičiuotą šių bangų ilgių intensyvumo proporciją.

■ Instrukcijos

Mėginio kiekis.....	26 µL
Inkubavimo laikas.....	29 min.
Rezultatai yra pateikiami šiais matavimo vienetais.....	nmol/L
Perskaičiavimo koeficientas.....	netaikoma,
Tiesioginio matavimo diapazonas.....	0,05–10 nmol/L
Matavimo diapazonas su automatinio atskiedimu.....	0,05–100 nmol/L
Mėginio tipas.....	EDTA plazma
Rinkinio patvarumas pradėjus jį naudoti.....	2 savaitės
Kalibratorius.....	1 taškas
Kalibravimo patvarumas.....	8 dienų
Tyrimo principas.....	sumuštinio



- Jei tyrimas atliekamas per 24 valandas nuo kraujo paėmimo, mėginius laikykite kambario temperatūroje arba 2... 8 °C. Jei ne, mėginius reikia padalyti į lygias porcijas ir laikyti užšaldytus (-20 °C).
- Mėginiai gali būti užšaldyti ir atšildyti tris kartus.
- Draudžiama naudoti kitų rūšių mėginius, nei rekomenduojama.
- Įdėkite mėginį į mėgintuvėlį, tinkamą naudoti su B·R·A·H·M·S KRYPTOR/KRYPTOR compact/KRYPTOR compact PLUS/KRYPTOR GOLD (11–17 mm skersmens). Tai gali būti pirminis mėgintuvėlis.
- Mėgintuvėlio kiekis turi būti minimalus, jis gali skirtis, priklausomai nuo mėgintuvėlio skersmens. 13 mm skersmens mėgintuvėliui dar reikės papildomai 150 µL mėginio.
- Ar atskiedimą atliks vartotojas, ar jį automatiškai atliks pats įrenginys, mėginio tūris būtina turi būti daugiausia 26 µL.
- Geltos, hemolitinės ar hiperlipemines mėginių arba mėginių, kurie yra drumsti ar kurių sudėtyje yra fibrino, rezultatai gali būti netiksūs. Tokius mėginius nurodo B·R·A·H·M·S KRYPTOR/KRYPTOR compact/KRYPTOR compact PLUS/KRYPTOR GOLD.

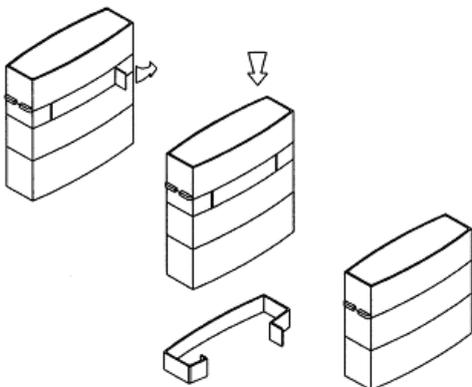
B·R·A·H·M·S KRYPTOR/KRYPTOR compact/KRYPTOR compact PLUS/KRYPTOR GOLD veikimas ir priežiūra aprašyti atitinkamame naudotojo vadove.

Atidarytas reagentas gali būti laikomas B·R·A·H·M·S KRYPTOR/KRYPTOR compact/KRYPTOR compact PLUS/KRYPTOR GOLD nurodytoje vietoje. Kiekvienas reagentų vienetas yra individualiai identifikuojamas (brūkšniu kodu) ir jo tinkamumo naudoti po atidarymo laiką kontroliuoja įrenginys.

Norint paruošti reagentų vieneta, reikia atlikti šiuos veiksmus:

- Nuimkite apsauginę reagentų pakuotės juostelę.
- Įstumkite dangtelį jį stipriai paspausdami (žr. schemą apačioje).

Atsargiai nuimkite visą foliją.



Rinkinio atidarymas

Pastaba: Su reagentų vienetu visada elkitės atsargiai, kad nesudarytų putų ar burbuliukų. Putos ar burbuliukai gali pakenkti tinkamam reagentų aptikimui ir (arba) reagentų pasiskirstymui. Prieš naudodami palaikykite rinkinį 5...10 min. prietaise B·R·A·H·M·S KRYPTOR/KRYPTOR compact/KRYPTOR compact PLUS/KRYPTOR GOLD.

Prietaise B·R·A·H·M·S KRYPTOR/KRYPTOR compact/KRYPTOR compact PLUS/KRYPTOR GOLD nereikia nustatyti standartinės kreivės.

Nuskaitytą brūkšninį kodą reagentų kortelėje įrenginys išsaugo reikiamą informaciją. Pakartotinį kalibravimą reikia atlikti su kiekviena nauja reagentų partija, o vėliau jį reikia reguliariai pakartoti. B·R·A·H·M·S KRYPTOR/KRYPTOR compact/KRYPTOR compact PLUS/KRYPTOR GOLD automatiškai nurodo, kada reikia atlikti kalibravimą. Ekране gali būti rodoma tiek atmintyje išsaugota, tiek naujai sukalibruota standartinė kreivė.

Reikia atlikti šiuos veiksmus:

- Junginiai ir mėginys supilami ant reakcijų lėkštelės, o siunčiamas fluorescencinis signalas periodiškai matuojamas.
- Pirmosiomis inkubacijos minutėmis nustatomi mėginiai, kurių koncentracija yra aukštesnė nei tiesioginio matavimo diapazonas, po to jie atskiedžiami ir tiriami iš naujo.
- Išmatavus fluorescencinį signalą, iš programos gauti duomenys palyginami su išsaugota standartinė kreive.

Kalibravimas **CAL**

- Kiekviename buteliuke parenkite tokio tūrio tirpalą su distiliuotu vandeniu (rekomenduojamas mažesnis nei 50 µS/cm laidumas), kaip nurodyta ant buteliuko etiketės.
- Parengtą tirpalą atsargiai pamašykite. Palaukite 15 min., kol liofilizuotos medžiagos visiškai ištirps.
- Kalibravimą reikia atlikti su kiekviena nauja reagentų rinkinių partija. Tada jį nuolat automatiškai pakartoja B·R·A·H·M·S KRYPTOR/KRYPTOR compact/KRYPTOR compact PLUS/KRYPTOR GOLD, kad vėl būtų pakoreguota standartinė kreivė.
- Rekomenduojama kontrolinę analizę atlikti po kiekvieno kalibravimo.
- Kalibratorių (-ius) naudokite tik vieną kartą.
- Nepalikite kalibratoriaus (-ių) kambario temperatūroje arba ant sukamojo įrenginio ilgiau nei 5 valandas.
- Kalibratoriaus brūkšninio kodo kortelė turi būti nuskaityta kiekvienai naujai kalibratorių partijai.
- Daugiau informacijos žr. B·R·A·H·M·S KRYPTOR/KRYPTOR compact/KRYPTOR compact PLUS/KRYPTOR GOLD naudotojo vadove.

Kontrolė **CONTROL**

- Rekomenduojama kontrolinę analizę atlikti bent kartą per dieną ir po kiekvieno kalibravimo.
- Kontrolės mėgintuvėlis apdorojamas taip pat, kaip ir mėginio mėgintuvėlis.
- Kiekviename buteliuke parenkite tokio tūrio tirpalą su distiliuotu vandeniu (rekomenduojamas mažesnis laidumas nei 50 µS/cm), koks yra nurodytas ant buteliuko etiketės.
- Palaukite 15 min., kol liofilizuotos medžiagos visiškai ištirps.
- Parengtą tirpalą atsargiai sumaišykite.
- Parengtą tirpalą buteliuko nelaikykite ilgiau kaip 5 valandas 18...25 °C temperatūroje arba 24 valandas 2...8 °C temperatūroje.
- Rekomenduojama padalyti buteliuke parengtą tirpalą į alikvotas, kurias galima laikyti užšaldytas -20 °C temperatūroje ilgiausiai iki 1 mėnesio.
- Nedelsdami naudokite vieną iš mėgintuvėlių matavimui.
- Atšildę porciją, švelniai pamašykite ir nedelsdami naudokite matavimui.
- Atšildytos kontrolinės porcijos negalima vėl užšaldyti.
- Prilipdytos etiketės su brūkšniu kodu naudojamos kontroliniams mėginiams identifikuoti, kai atliekama analizė su B·R·A·H·M·S KRYPTOR/KRYPTOR compact/KRYPTOR compact PLUS/KRYPTOR GOLD.
- Kontrolės rinkinio brūkšninio kodo kortelė turi būti nuskaityta kiekvienai naujai kontrolės partijai.
- Daugiau informacijos rasite B·R·A·H·M·S KRYPTOR/KRYPTOR compact/KRYPTOR compact PLUS/KRYPTOR GOLD naudotojo vadove.

■ Kokybės kontrolė

Gera laboratorijos darbo praktika reikalauja, kad kontroliniai mėginiai būtų reguliariai matuojami siekiant užtikrinti gautų rezultatų kokybę. Šie mėginiai turi būti apdorojami lygiai taip pat kaip ir analizės mėginiai, be to, rekomenduojama, kad rezultatai būtų analizuojami naudojant atitinkamus statistikos metodus.

Jei reikia, B·R·A·H·M·S KRYPTOR/KRYPTOR compact/KRYPTOR compact PLUS gali automatiškai nustatytais laiko tarpais patikrinti analizės kokybę pritaikant statistinę analizę, kuri remiasi Levey Jennings grafiais.

Būtina atitikti nacionalinius kokybės užtikrinimo potvarkius kiekybiniais testams medicinos laboratorijoje (**dabartinė versija**). Pavyzdžiui, testų tikslumas turi būti stebimas naudojant pačioje laboratorijoje esančias ir/ar įsigijamas kontrolės medžiagas. Jei gaunamos nepriimtinos kontrolinės vertės, veikite taip, kaip yra nurodyta standartinės laboratorijos diagnostikos procedūrose, kad būtų nustatyta priežastis ir įgyvendintos ištaisyimo priemonės.

■ Etaloninis intervalas

Sveiki asmenys

Remiantis turimais duomenimis, vidurinio regiono pro-ADM koncentracijai sveikų tiriamųjų organizmuose (n=144, 87 vyrų, 57 moterų) įvertinti galima sudaryti šią etaloninių verčių lentelę.

Sveiki asmenys	vidurio regiono pro-ADM [nmol/L]
97,5 % procentilio	0,55 nmol/L
Vidurkis	0,38 nmol/L

MR-proADM yra gera bendroji prognozavimo priemonė pacientams, turintiems ūmų stazinį širdies nepakankamumą ir dispnėją; be to, labai tinka trumpalaikėms prognozėms per 30 dienų po įvertinimo. Remiantis naujausiomis publikacijomis, apskaičiuotas >1,5 nmol/L diapazonas rodo didelę individualią ligos sunkumo ir prognozės riziką.^{[9][11][13]}

Pastaba: Kiekvienai laboratorijai rekomenduojama nustatyti savo etaloninio intervalo ribas, pagrįstas pakankamai didelio pacientų skaičiaus duomenimis, ir (arba) patikrinti, ar galioja gamintojo parduodamo tyrimų rinkinio duomenys. Toliau nurodytos vertės buvo nustatytos naudojant EDTA plazmą, jos pateikiamos tik kaip nuoroda.

Prieš pradėdant svarbius veiksmus, šios analizės rezultatai visada turi būti vertinami kartu su kitais klinikinių tyrimų, paciento ligos istorijos bei kitais duomenimis.

■ Tyrimų metodo charakteristikos

Aptikimo riba

Aptikimo riba, apskaičiuota naudojant netikslumo profilį, buvo įvertinta kaip 0,05 nmol/L.

CLSI EP 17-A

Jautrumas

Funkcinis tyrimo jautrumas (angl. Functional Assay Sensitivity, FAS), nustatytas palyginant tyrimus tarpusavyje 20 % VK, buvo įvertintas kaip 0,25 nmol/L.

Kiekybinio nustatymo riba (KNR), apskaičiuota atsižvelgiant į CLSI direktyvą EP 17-A (klinikinių cheminių prietaisų tikslaus veikimo nustatymas). Nustatyta reikšmė 0,23 nmol/L.

Specifiškumas

Kryžminių reakcijų nėra

- cTNI iki 400 ng/mL
- Mioglobinas iki 852 ng/mL
- CKMB iki 204 ng/mL
- PCT iki 50,2 ng/mL
- MR-proANP iki 905 pmol/L
- CT-proET1 iki 409 pmol/L
- CRP iki 110 µg/mL

Tikslumas/Tiesiškumas

Atskiedus labai koncentruotus mėginius nustatytas nuo 80 % iki 120 % atkūrimas.

CLSI EP 6-A

Tikslumas/ "Užkabinimo didelėmis dozėmis" efektas

"Didelės dozės „kilpos“ efektas" nepasireiškia iki 100 nmol/L.

Variacijos koeficiento (VK) tikslumas/ pasikartojamumas tyrimo ribose

Tai buvo vertinama su skirtingos koncentracijos mėginiais pagal CLSI EP05-A3 direktyvą (kiekybinių tyrimų metodų procedūrų tikslumo įvertinimas).

	Vidurkis [nmol/L]	VK pačiame tyrime %
1 mėginys	0,282	10,8
2 mėginys	1,63	3,1
3 mėginys	2,20	1,2
4 mėginys	7,74	3,0
5 mėginys	120	6,3

Variacijos koeficiento (VK) tikslumas/ pasikartojamumas tarp tyrimų

Įvertinta pagal CLSI EP5-A3 direktyvą (kiekybinių tyrimų metodų tikslumo įvertinimas), naudojant įvairių koncentracijų mėginius.

	Vidurkis [nmol/L]	VK pačiame tyrime %
6 mėginys	0,282	17,5
7 mėginys	0,85	10,4
8 mėginys	3,07	7,3
9 mėginys	7,35	5,6
10 mėginys	120	6,8

Įtakoiantys veiksniai (interferencija)

Faktorius	Aprašas
Hemoglobinas	Reikšmingas poveikis nepasireiškia iki 5 g/L
Bilirubinas	Reikšmingas poveikis nepasireiškia iki 400 mg/L
Trigliceridai	Reikšmingas poveikis nepasireiškia iki 10 g/L
Reumatoidinys faktorius	Reikšmingas poveikis nepasireiškia iki 1100 IU/mL
Albuminas	Reikšmingas poveikis nepasireiškia iki 6 g/dL

Be žymesnio poveikio

Faktorius	Aprašas
Imipenemas	Reikšmingas poveikis nepasireiškia iki 1,18 mg/mL
Heparinas	Reikšmingas poveikis nepasireiškia iki 8000 U/L
Furozemidas	Reikšmingas poveikis nepasireiškia iki 2 mg/dL
Tiotropis	Reikšmingas poveikis nepasireiškia iki 21,6 ng/mL
Salbutamolis	Reikšmingas poveikis nepasireiškia iki 1,67 µmol/L
Salmeterolis	Reikšmingas poveikis nepasireiškia iki 60 ng/mL
Teofilinas	Reikšmingas poveikis nepasireiškia iki 228 µmol/L
Montelukastas	Reikšmingas poveikis nepasireiškia iki 6 µg/mL
Epinefrinas	Reikšmingas poveikis nepasireiškia iki 1,8 µg/mL
Terbutalinas	Reikšmingas poveikis nepasireiškia iki 0,9 µg/mL
Ipratropio bromidas	Reikšmingas poveikis nepasireiškia iki 0,9 µg/mL
Metilprednizolonas	Reikšmingas poveikis nepasireiškia iki 72 µg/mL
Prednizolonas	Reikšmingas poveikis nepasireiškia iki 8,31 µmol/L
Prednizonas	Reikšmingas poveikis nepasireiškia iki 0,84 µmol/L
Kromolinas	Reikšmingas poveikis nepasireiškia iki 480 µg/mL
Nedokromilas	Reikšmingas poveikis nepasireiškia iki 8,4 µg/mL
Beklometazono dipropionatas	Reikšmingas poveikis nepasireiškia iki 1 µg/mL
Budezonidas	Reikšmingas poveikis nepasireiškia iki 0,72 µg/mL
Flunizolidas	Reikšmingas poveikis nepasireiškia iki 2,4 µg/mL
Flutikazonas	Reikšmingas poveikis nepasireiškia iki 0,3 µg/mL
Formoterolis	Reikšmingas poveikis nepasireiškia iki 28,8 ng/mL
Cefotaksimas	Reikšmingas poveikis nepasireiškia iki 90 mg/dL
Vankomicinas	Reikšmingas poveikis nepasireiškia iki 3,5 mg/mL
Dopaminas	Reikšmingas poveikis nepasireiškia iki 13 mg/dL
Dobutaminas	Reikšmingas poveikis nepasireiškia iki 11,2 µg/mL
Triamcinolonas	Reikšmingas poveikis nepasireiškia iki 2,4 µg/mL

CLSI EP 7-A2

Susekamumas

– Netaikomas –

■ Bibliografija

Analitė

- [1] T. Eto. A review of the biological properties and clinical implications of adrenomedullin and proadrenomedullin N-terminal 20 peptide (PAMP), hypotensive and vasodilating peptides. *Peptides* 2001;22 (11): 1693-711.
- [2] J. Struck, C. Tao, N. G. Morgenthaler and A. Bergmann. Identification of an Adrenomedullin precursor fragment in plasma of sepsis patients. *Peptides* 2004;25 (8): 1369-72.
- [3] Caruhel P, et al. (2009): Homogeneous time-resolved fluoroimmunoassay for the measurement of midregional proadrenomedullin in plasma on the fully automated system B-R-A-H-M-S KRYPTOR/KRYPTOR compact/KRYPTOR compact PLUS/KRYPTOR GOLD *Clin Biochem* 42: (7-8); 725-8.
- [4] Kruger S, Ewig S, Giersdorf S, Hartmann O, Suttrop N, Welte T. Cardiovascular and inflammatory biomarkers to predict short- and long-term survival in community-acquired pneumonia: Results from the German Competence Network, CAPNETZ. *Am J Respir Crit Care Med*. Dec 1 2010;182(11):1426-1434.
- [5] Renaud B, Schuetz P, Claessens YE, Labarere J, Albrich W, Mueller B. Proadrenomedullin improves Risk of Early Admission to ICU score for predicting early severe community-acquired pneumonia. *Chest*. Dec 2012;142(6):1447-1454.
- [6] Gouya G, Sturm G, Lamina C, et al. The association of mid-regional pro-adrenomedullin and mid-regional pro-atrial natriuretic peptide with mortality in an incident dialysis cohort. *PLoS One*. 2011;6(3):e17803.
- [7] Litke A, Bossart R, Regez K, et al. The potential impact of biomarker-guided triage decisions for patients with urinary tract infections. *Infection*. Aug 2013;41(4):799-809.
- [8] Abraham E, Laterre PF, Garg R, et al. Drotrecogin alfa (activated) for adults with severe sepsis and a low risk of death. *N Engl J Med*. Sep 29 2005;353(13):1332-1341.
- [9] Christ-Crain M, Morgenthaler NG, Struck J, Harbarth S, Bergmann A, Muller B. Mid-regional pro-adrenomedullin as a prognostic marker in sepsis: an observational study. *Crit Care*. 2005;9(6):R816-824.
- [10] Guignat C, Voirin N, Venet F, et al. Assessment of pro-vasopressin and pro-adrenomedullin as predictors of 28-day mortality in septic shock patients. *Intensive Care Med*. Nov 2009;35(11):1859-1867.
- [11] Hagag AA, Elmahdy HS, Ezzat AA. Prognostic value of plasma proadrenomedullin and antithrombin levels in neonatal sepsis. *Indian Pediatr*. Jun 2011;48(6):471-473.
- [12] Klip IT, Voors AA, Anker SD, et al. Prognostic value of mid-regional pro-adrenomedullin in patients with heart failure after an acute myocardial infarction. *Heart*. Jun 2011;97(11):892-898.
- [13] Adlbrecht C, Hulsmann M, Strunk G, et al. Prognostic value of plasma midregional pro-adrenomedullin and C-terminal-pro-endothelin-1 in chronic heart failure outpatients. *Eur J Heart Fail*. Apr 2009;11(4): 361-366.
- [14] Nickel CH, Messmer AS, Geigy N, et al. Stress markers predict mortality in patients with nonspecific complaints presenting to the emergency department and may be a useful risk stratification tool to support disposition planning. *Acad Emerg Med*. Jul 2013;20(7): 670-679.

Technologija

- [A] Mathis G, Lehn JM.: Trace – Another Story of Time. *Isotopics* 1995; Vol. 9.
- [B] Mathis G. , *Clin. Chem.* 1993; 39:1953-9.
- [C] B-R-A-H-M-S KRYPTOR/KRYPTOR compact/KRYPTOR compact PLUS/KRYPTOR GOLD vartotojo vadovą.
- [D] B-R-A-H-M-S KRYPTOR/KRYPTOR compact/KRYPTOR compact PLUS/KRYPTOR GOLD vadovas.

■ Simboliai

Simboliai, naudojami B·R·A·H·M·S KRYPTOR/KRYPTOR compact/KRYPTOR compact PLUS/KRYPTOR GOLD gaminių naudojimo instrukcijoje ir gaminių žymėjimui.

Simbolis	Vartojimas	Simbolis	Vartojimas	Simbolis	Vartojimas
Intended Use	Nuoroda į numatytąją medicinos įrenginio paskirtį	IVD	Medicinos įrenginys in vitro diagnostikai	LOT	Partijos kodas
CONT	Turinys	CAL	Kalibratorius	CONTROL	Kontrolė
BUF	Buferis	SOLN 1	B·R·A·H·M·S KRYPTOR SOLUTION 1/B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact SOLUTION 1/ B·R·A·H·M·S Solution 1 KRYPTOR GOLD	SOLN 2	B·R·A·H·M·S KRYPTOR SOLUTION 2/B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact SOLUTION 2/ B·R·A·H·M·S Solution 2 KRYPTOR GOLD
SOLN 3	B·R·A·H·M·S KRYPTOR SOLUTION 3/B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact SOLUTION 3/ B·R·A·H·M·S Solution 3 KRYPTOR GOLD	SOLN 4	B·R·A·H·M·S KRYPTOR SOLUTION 4/B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact SOLUTION 4/ B·R·A·H·M·S Solution 4 KRYPTOR GOLD	CONT BAGS	Turimi maišeliai
BAGS	Maišeliai	CONT PLATES	Turimos lėkštelės	PLATES	Lėkštelės
CONT VIALS	Turimi buteliukai	VIALS	Buteliukai	VIAL	Buteliukas
H2O	Tirpalui parengti naudokite nurodytą kiekį distiliuoto vandens (rekomenduojamas specifinis laidumas, mažesnis kaip 50 µS/cm), pvz., 0,75 mL	LYOPH	Liofilizuotas, užšaldytas išdžiovin-tas	RCNS	Paruoškite tirpalą
	Gamintojas		Naudoti iki		Žaliasis taškas pagal Vokietijos įstatymus
	Registruotas prekių ženklas	TM	Prekių ženklas	REF	Prekės numeris / katalogo numeris
	Turinio pakanka (skaičius) testų, pvz., 50		Paskaitykite naudojimo instrukcijas		Žiūrėkite pridedamą kompaktinį diską
	Biologinis pavojus		Mūvėkite apsaugines pirštines		Nešiokite apsauginius akinius
	Plaukite rankas		Bendras reglamentinis ženklas		Bendras draudžiamasis ženklas
	Nerūkyti		Nevalgyti ir negerti		GHS05, Korozija
	GHS07, Šauktukas		GHS02, Liepsna		GHS03, Liepsna per apskritimą
TRACE	TRACE™ technologijos prekės ženklas	CE	CE atitikties žymėjimas pagal 98/79/EB direktyvą dėl in vitro diagnostikos medicinos prietaisų	CE 0483	CE atitikties žymėjimas pagal 98/79/EB direktyvą dėl medicinos įrenginių in vitro diagnostikai, II priedą su notifikuotos organizacijos registracijos numeriu
	Temperatūros apribojimas		Nenaudoti pakartotinai		Atsargiai, skaitykite pridedamus dokumentus
	Atsargumo priemonės, taikomos netyčinio išleidimo atveju		Atliekos		



Instruction for Use

B-R-A-H-M-S CgA II KRYPTOR

IVD
for professional use
only

B-R-A-H-M-S is a registered trademark of B-R-A-H-M-S GmbH.

Alexa Fluor® is a registered trademark of Molecular Probes, licensed for use by B-R-A-H-M-S.

Other product names in this document are used for identification purposes; they may be trademarks and/or registered trademarks of their respective companies.

TRACE™

Date This version supersedes all earlier versions.

06.11.2014 Changes versus previous version:

- New version

Intended Use

B-R-A-H-M-S CgA II KRYPTOR is an automated immunofluorescent assay for the quantitative determination of the concentration of Chromogranin A in human serum.

Instruments

B-R-A-H-M-S CgA II KRYPTOR may be used on:

- B-R-A-H-M-S KRYPTOR
- B-R-A-H-M-S KRYPTOR compact
- B-R-A-H-M-S KRYPTOR compact PLUS

Introduction

The B-R-A-H-M-S CgA II KRYPTOR test is indicated as an aid to be used in conjunction with clinical evaluation in the follow up / monitoring of patients with Neuroendocrine Tumors (NET).

Chromogranin A (CgA) is an acidic, hydrophilic protein of 49 kDa present in chromaffin granules of the neuroendocrine cells and is a member of the granin family.

High levels of CgA could also be found in cases of benign diseases (gastro-intestinal disorders, kidney failure, cardiovascular disorders).

Chromogranin A values may rise during treatment with proton pump inhibitors (PPI). It is recommended to stop PPI treatment for at least two weeks before determination of CgA.

Contents

Kit

B-R-A-H-M-S CgA II KRYPTOR

CONT

REF 839.050



50



2...8 °C



see label for expiry date

Name	Quantity	Quality	Description
K-CONJUGATE	VIAL 1	LYOPH	Anti-CGA monoclonal antibody conjugated with cryptate, buffer, bovine albumin, bovine immunoglobulins, mouse immunoglobulins, trehalose, mannitol

Name	Quantity	Quality	Description
DILUENT	VIAL 1	ready for use	Human serum, Kathon, EDTA
XL-CONJUGATE	VIAL 1	ready for use	Anti-CGA monoclonal antibody conjugated with Alexa Fluor® 647, buffer, bovine albumin, bovine immunoglobulins, mouse immunoglobulins, potassium fluoride
Bar code card	1	ready for use	See the B-R-A-H-M-S KRYPTOR/KRYPTOR compact/ KRYPTOR compact PLUS User Manual. The bar code card contains all information needed for the registration of a new reagent lot.

Accessories

B-R-A-H-M-S CgA II KRYPTOR CAL

CAL

Not supplied with the kit.

REF 83991



2...8 °C



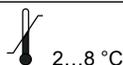
see label for expiry date

Intended Use: To readjust the standard curve memorized in B-R-A-H-M-S KRYPTOR/KRYPTOR compact/KRYPTOR compact PLUS.

Name	Quantity	Quality	Description
B-R-A-H-M-S CgA II KRYPTOR CAL	VIAL 1	LYOPH	Recombinant Chromogranin A diluted in horse serum
Bar code card	1	ready for use	See the B-R-A-H-M-S KRYPTOR/KRYPTOR compact/ KRYPTOR compact PLUS User Manual. The bar code card contains information related to the calibrator lot including its concentration

Not supplied with the kit.

REF 83992



see label for expiry date

Intended Use: Quality control on board of B-R-A-H-M-S KRYPTOR/KRYPTOR compact/KRYPTOR compact PLUS for the assay.

Name	Quantity	Quality	Description
B-R-A-H-M-S CgA II KRYPTOR QC Control 1	VIALS 3	LYOPH	Recombinant Chromogranin A diluted in horse serum
B-R-A-H-M-S CgA II KRYPTOR QC Control 2	VIALS 3	LYOPH	Recombinant Chromogranin A diluted in horse serum
Bar code card	1	ready for use	See the B-R-A-H-M-S KRYPTOR/KRYPTOR compact/KRYPTOR compact PLUS User Manual. The bar code card contains information related to the control lot, particularly the target concentrations, the standard deviations obtained and the concentration acceptance ranges. This information is visible on the B-R-A-H-M-S KRYPTOR/KRYPTOR compact/KRYPTOR compact PLUS monitor screen in the quality control section.
Bar code stick-on labels	20 for each control	ready for use	See the B-R-A-H-M-S KRYPTOR/KRYPTOR compact/KRYPTOR compact PLUS User Manual. The bar code stick-on labels are used for identifying the controls when assayed on B-R-A-H-M-S KRYPTOR/KRYPTOR compact/KRYPTOR compact PLUS.

Other requisites

Not supplied with the kit.

B-R-A-H-M-S KRYPTOR Consumables

Name	REF
B-R-A-H-M-S KRYPTOR BUFFER	89970
B-R-A-H-M-S KRYPTOR SOLUTION 1	89971
B-R-A-H-M-S KRYPTOR SOLUTION 2	89972
B-R-A-H-M-S KRYPTOR SOLUTION 3	89973
B-R-A-H-M-S KRYPTOR SOLUTION 4	89974
B-R-A-H-M-S KRYPTOR DILCUP	89975
B-R-A-H-M-S KRYPTOR REACT	89976

B-R-A-H-M-S KRYPTOR compact/KRYPTOR compact PLUS Consumables

Name	REF
B-R-A-H-M-S KRYPTOR BUFFER	89970
B-R-A-H-M-S KRYPTOR compact SOLUTION 1	89981
B-R-A-H-M-S KRYPTOR compact SOLUTION 2	89982
B-R-A-H-M-S KRYPTOR compact SOLUTION 3	89983
B-R-A-H-M-S KRYPTOR compact SOLUTION 4	89984
B-R-A-H-M-S KRYPTOR compact DILCUP	89985
B-R-A-H-M-S KRYPTOR compact REACT	89986

Precautions



Respect the user information given in the User Manual of the B-R-A-H-M-S KRYPTOR/KRYPTOR compact/KRYPTOR compact PLUS and in this document.



- Observe the expiration dates specified on the label.
- Reagents from different reagent kits should not be mixed.
- Do not dissociate the elements of a unit.
- Avoid any microbic contamination of the reagents.



Raw materials of human or animal origin contained in the reagents have been tested with approved kits and found negative for the anti-HIV 1, anti-HIV 2, anti-HCV antibodies and the HBS antigen. However as it is impossible to strictly guarantee that such products will not transmit hepatitis, the HIV virus, or any other viral infection, all raw materials of human or animal origin including the samples to be assayed must be treated as potentially infectious.



The generally acknowledged safety precautions and laboratory techniques must be observed when handling reagents and patient samples.



- Do not pipet by mouth.
- Wash hands after work.



- Wear protective clothing, protective gloves and safety glasses at work.



- Do not eat, drink or smoke in areas where samples or kit-reagents are handled.



- Remove spills with absorbing paper.
- All the material used for cleaning up must be disposed of as infectious laboratory waste.
- Prevent from getting into sewage, water, ground.



- Used reagent plates and reagent kits are disposed of as potential infectious laboratory waste according to local regulations.
- Empty containers should be returned to local recyclers.

Principle

The measurement principle of B-R-A-H-M-S KRYPTOR/KRYPTOR compact/KRYPTOR compact PLUS is based on TRACE™ Technology (Time-Resolved Amplified Cryptate Emission), which measures the signal that is emitted from an immunocomplex with time delay. The basis of the TRACE™ Technology is non-radiative energy transfer from a donor (a cage-like structure with an europium ion in the center [Cryptate]) to an acceptor (Alexa Fluor® 647). The proximity of donor (Cryptate) and acceptor (Alexa Fluor® 647) when they are part of an immunocomplex and the spectral overlap between donor emission and acceptor absorption spectra on the one hand, intensify the fluorescent signal of the cryptate and on the other hand they extend the life span of the acceptor signal, permitting the measurement of temporally delayed fluorescence.

Precise measuring of analyte concentration: When the sample is excited with a nitrogen laser at 337 nm, the donor (Cryptate) emits a long-life fluorescent signal in the milli-second range at 620 nm, while the acceptor (Alexa Fluor® 647) generates a short-life signal in the nanosecond-range at 647 nm.

When the two components are bound in an immunocomplex, both the signal amplification and the prolongation of the life span of the acceptor signal occur at 647 nm, so that it can be measured over μ -seconds.

Reliable prevention of interference: Non-specific signals, e.g. the signals of the short-life and unbound acceptor Alexa Fluor® 647 and the medium-specific interference signals conditional upon the natural fluorescence of the sample, are eliminated by temporal delay of the fluorescence measurement. The signal generated by the cryptate at 620 nm serves as an internal reference and is measured simultaneously with the long-life acceptor signal at 647 nm which is the specific signal. Interfering influences, e.g. from turbid sera, are automatically corrected by means of the internally calculated ratio of the intensities at these wavelengths.

■ Instructions

Sample volume.....	14 µL
Incubation time.....	29 min
Results are given in.....	ng/mL
Conversion factor.....	1 ng/mL = 0.0204 nmol/L
Direct measuring range.....	11.8...3 000 ng/mL
Measuring range with automatic dilution.....	11.8...1 000 000 ng/mL
Sample type.....	serum, EDTA plasma
Kit stability on board.....	29 days
Calibrator.....	1 point
Calibration stability.....	15 days
Assay principle.....	sandwich



- If the assay is carried out within 48 hours of blood collection, store samples at room temperature or at 2...8 °C. If not, samples shall be aliquoted and stored frozen (-20 °C). Up to four freezing/thawing cycles are possible.
- Citrated plasma should not be used.
- If the samples are taken on EDTA plasma, the values are systematically lower compared to serum.
- Place the sample in a tube suited for use on B·R·A·H·M·S KRYPTOR/KRYPTOR compact/KRYPTOR compact PLUS (11–17 mm diameter). This might be the primary tube.
- The sample tube must contain a minimum volume which will vary depending on the diameter of the sample tube. A 13 mm diameter tube will require an additional 150 µL of sample.
- Should a dilution be requested either automatically or by the user, the volume of sample necessary will be 75 µL maximum.
- Icteric, hemolytic or hyperlipemic samples, or samples which are turbid or contain fibrin may yield imprecise results. Such samples are signaled by B·R·A·H·M·S KRYPTOR/KRYPTOR compact/KRYPTOR compact PLUS.

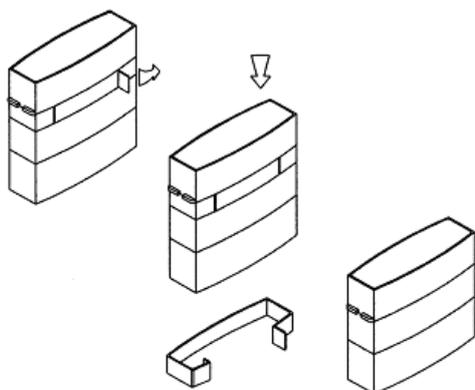
The operation and maintenance of B·R·A·H·M·S KRYPTOR/KRYPTOR compact/KRYPTOR compact PLUS are described in the related User Manual.

After it has been opened the reagent unit may be stored on the B·R·A·H·M·S KRYPTOR/KRYPTOR compact/KRYPTOR compact PLUS in the space provided. Each reagent unit is individually identified (bar code) and its maximum period of use after opening is controlled by the instrument.

To prepare a reagent unit, proceed as follows:

- Remove the security band from the reagent pack.
- Push in the lid by pressing it firmly (see diagram below).

Take care to remove all the foil.



Opening the Kit

Note: Always handle the reagent unit carefully to avoid generation of foam or bubbles. Such foam/bubbles may interfere with proper detection of reagent

but also correct dispensing of reagents. To avoid the presence of foam/ bubbles allow the kit to stand 5...10 min within B·R·A·H·M·S KRYPTOR/KRYPTOR compact/KRYPTOR compact PLUS prior to use.

A standard curve does not need to be constructed on B·R·A·H·M·S KRYPTOR/KRYPTOR compact/KRYPTOR compact PLUS.

The instrument stores the required information after reading the bar code from the reagent card. A calibration must be carried out for every new reagent lot, then repeated on a regular basis. B·R·A·H·M·S KRYPTOR/KRYPTOR compact/KRYPTOR compact PLUS automatically indicate when a calibration is required. Both the stored and recalibrated standard curve may be displayed on the screen.

The following steps are carried out:

- Conjugates and sample are dispensed into the reaction plate and the signal emitted is measured periodically.
- After measurement of the fluorescent signal, the data obtained from the software are compared to the memorized standard curve.

Calibration CAL

- Reconstitute each vial with the volume of distilled water (conductivity of less than 50 µS/cm is recommended) indicated on the vial label.
- Mix gently after reconstitution. Allow 15 min for the complete dissolution of the lyophilisate.
- Calibration must be carried out with every new reagent kit lot, it is then repeated on a regular basis automatically managed by B·R·A·H·M·S KRYPTOR/KRYPTOR compact/KRYPTOR compact PLUS in order to re-adjust the standard curve.
- It is recommended that controls be run after each calibration.
- Use the calibrator/calibrators only once.
- Do not leave the calibrator/calibrators at room temperature or on the carousel for more than 5 hours.
- The calibrator bar code card must be read in for each new lot of calibrator.
- For further information see the B·R·A·H·M·S KRYPTOR/KRYPTOR compact/KRYPTOR compact PLUS User Manual.

Control CONTROL

- It is recommended that controls be run at least once a day and after each calibration.
- A control tube is processed like a sample tube.
- Reconstitute each vial with the volume of distilled water (conductivity of less than 50 µS/cm is recommended) given on the vial label.
- Allow 15 min. for the complete dissolution of the lyophilisate.
- Mix gently after reconstitution.
- After reconstitution, do not keep a vial more than 2 hours at 18...25 °C or 24 hours at 2...8 °C.
- It is recommended that the contents of a reconstituted vial be divided into aliquots which may then be stored frozen at -20 °C for a maximum period of 1 month.
- Use one of the tubes immediately for measurement.
- After thawing an aliquot, mix gently and use immediately for measurement.
- Once thawed, a control aliquot must not be refrozen.
- The bar code stick-on labels are used for identifying the controls when assayed on B·R·A·H·M·S KRYPTOR/KRYPTOR compact/KRYPTOR compact PLUS.
- The control kit bar code card must be scanned for each new lot of control.
- For further information see the B·R·A·H·M·S KRYPTOR/KRYPTOR compact/KRYPTOR compact PLUS User Manual.

■ Quality Control

Good laboratory practice requires that control samples are measured regularly to ensure the quality of the results obtained. These samples must be processed exactly the same way as the assay samples, and it is recommended that the results be analysed using appropriate statistical methods.

If desired, B·R·A·H·M·S KRYPTOR/KRYPTOR compact/KRYPTOR compact PLUS can automatically check the quality of assays at intervals, by statistical analysis on the basis of Levey Jennings graphs.

It is necessary to comply with national quality assurance guidelines for quantitative tests in the medical laboratory (**current version**). For instance, test accuracy and precision should be monitored by means of laboratory in house and/or commercially available control materials. If unacceptable control values are obtained, proceed as outlined in standard laboratory diagnostic procedures to determine the cause and implement corrective measures.

Reference Range

Serum samples: A study of apparently healthy population (n=176, both sexes) showed that 95 % of the samples were below 101.9 ng/mL (95th percentile; median: 45.8 ng/mL).

EDTA plasma: A study of apparently healthy population (n=116, both sexes) showed that 95 % of the samples were below 76.3 ng/mL (95th percentile; median: 34.5 ng/mL).

Note: It is recommended that each laboratory establishes its own reference ranges based on representative patient collectives and/or test the validity of the manufacturer's commercial test kit data. The values have been established on serum and are given only as an example.

Assay Performance

Detection Limit

The **Detection Limit (LOD)**, calculated using the imprecision profile, is estimated in accordance with CLSI guidelines EP17-AE (Protocols for Determination of Limits of Detection and Limits of quantitation). It has been assessed as being 11.8 ng/mL.

Sensitivity

The **Functional Assay Sensitivity (FAS)**, detected by inter-assay precision of 20 %, is estimated in accordance with CLSI guidelines EP5-A2 (Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods). It has been assessed as being 13.7 ng/mL.

The **Limit of Quantitation (LOQ)** is the lowest reported concentration level with total error (imprecision and bias) at 40 %. The LOQ is estimated in accordance with CLSI guidelines EP17-AE (Protocols for Determination of Limits of Detection and Limits of quantitation). It has been assessed as being 13.71 ng/mL.

Specificity

The following cross-reactivities were found:

cross-reactant	Amino acids	concentration tested	max. cross reactivity
Parastatin (porcine)	347 to 365	100 nmol/L	0.08 %
Catestatin (human)	352 to 372	452 nmol/L	0.15 %
Pancreastatin (human)	250 to 301	182 nmol/L	2.1 %
Vasostatin I (human)	17 to 76	9 nmol/L	6.7 %
Vasostatin II C-term (human)	97 to 131	15 nmol/L	1.8 %
Vasostatin II (human)	19 to 131	5 nmol/L	21.6 %
Chromostatin (bovin)	124 to 143	10 nmol/L	11.0 %
Chromogranin A protein fragment (human)	260 to 454	217 nmol/L	0.19 %
Chromogranin B (Secretogranin 1) (human)	21 to 677	72 nmol/L	1.3 %
Chromogranin C (Secretogranin 2) (human)	1 to 617	148 nmol/L	0.72 %
WE14 (human)	315 to 329	606 nmol/L	0.18 %

Accuracy/ Linearity

Dilution of highly concentrated samples revealed recovery rates between 80 % and 120 %. 0.02 % of the measured samples did not dilute linearly.

Accuracy/ "High Dose Hook" Effect

– not applicable –

Precision/ Reproducibility for Intra Assay CV

This was evaluated using samples of different concentration.

Concentration range	Intra-Assay-CV
30-80 ng/mL	≤ 7 %
80-120 ng/mL	≤ 3 %
120-1000 ng/mL	≤ 3 %
> 1000 ng/mL	≤ 3 %
Out of range samples (> 3000 ng/mL)	≤ 5 %

Precision/ Reproducibility for Inter Assay CV

This was evaluated using samples of different concentration.

Concentration range	Inter-Assay-CV
30-80 ng/mL	≤ 12 %
80-120 ng/mL	≤ 8 %
120-1000 ng/mL	≤ 8 %
> 1000 ng/mL	≤ 6 %
Out of range samples (> 3000 ng/mL)	≤ 9 %

Disturbing Factors

Factor	Description
Hemoglobin	No significant effect up to 5 mg/mL
Bilirubin	No significant effect up to 0.5 mg/mL
Triglycerides	No significant effect up to 5 mg/mL
Human albumin	No significant effect up to 50 mg/mL

Traceability

A method comparison of B·R·A·H·M·S CgA II KRYPTOR with a commercial available assay (B·R·A·H·M·S Chromogranin A KRYPTOR; REF: 823.050) using fresh routine samples gave the following correlation:

number of samples measured: 98

Passing/ Bablok: $y=1.03x + 6.93$

r spearman: $r=0.99$

The samples concentrations were between 17.9 to 2 197 ng/mL.

Bibliography

Analyte

- [1] Hsiao RJ, Seeger RC, Yu AL, O'Connor DT. Chromogranin A in children with neuroblastoma. J Clin Invest. 1990;85:1555-9.
- [2] Nobels FRE, Kwekkeboom DJ, Coopmans W, et al. Chromogranin A as serum marker for neuroendocrine neoplasia: comparison with neuron-specific enolase and the a-subunit of glycoprotein hormones. J Clin Endocrinol Metab. 1997;82:2622-8.
- [3] D'Herbomez M, Forzy G, Bauters C et al. An analysis of the biochemical diagnosis of 66 pheochromocytomas. Eur J Endocrinol. 2007.156(5):569-75.
- [4] Cazaentre T, d'Herbomez M, Rouaix N, Bauters C, Wémeau JL, Marchandise X. Chromogranin A in the follow-up of pheochromocytomas. Médecine Nucléaire. 2008.32:354-60.
- [5] Di Comite G, Morganti A. Chromogranin A: a novel factor acting at the cross road between the neuroendocrine and the cardiovascular systems. J Hypertens. 2011 Mar;29(3):409-14.

- [6] Stokkel MP, Rietbergen DD, Korse CM, Taal BG. Somatostatin receptor scintigraphy and chromogranin A assay in staging and follow-up of patients with well-differentiated neuroendocrine tumors. Nucl Med Commun. 2011 Aug;32(8):731-7.
- [7] Arnold R. Endocrine tumours of the gastrointestinal tract. Introduction: definition, historical aspects, classification, staging, prognosis and therapeutic options. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2005 Aug; 19(4):491-505.
- [8] Korse CM, Bonfrer J, Aaronson NK, Hart A, Taal B. Chromogranin A as an Alternative to 5-Hydroxyindoleacetic Acid in the Evaluation of Symptoms during Treatment of Patients with Neuroendocrine Tumors. Neuroendocrinology 2009;89:296–301.
- [9] Irvin M. Modlin. Chromogranin A—Biological Function and Clinical Utility in Neuro Endocrine Tumor Disease. Ann Surg Oncol (2010) 17:2427–2443
- [10] Davide Campana, Francesca Nori, Lidya Piscitelli. Chromogranin A: Is It a Useful Marker of Neuroendocrine Tumors?. J Clin Oncol 25, 2007 : 1967-1973
- [11] Aaron I. Vinik, MD, PhD, Maria P. Silva, MD. Biochemical Testing for Neuroendocrine Tumors. Pancreas 2009;38: 876-889

Technology

- [A] Mathis G, Lehn JM.: Trace – Another Story of Time. Isotopics 1995; Vol. 9.
- [B] Mathis G. , Clin. Chem. 1993; 39:1953-9.
- [C] B·R·A·H·M·S KRYPTOR/KRYPTOR compact/KRYPTOR compact PLUS User Manual.
- [D] B·R·A·H·M·S KRYPTOR/KRYPTOR compact/KRYPTOR compact PLUS Manual.

■ Symbols

Symbols used in Instruction for Use and Product Labelling of B·R·A·H·M·S KRYPTOR/KRYPTOR compact/KRYPTOR compact PLUS products.

Symbol	Usage	Symbol	Usage	Symbol	Usage
Intended Use	Reference to the Intended use of the Medical Device	IVD	In Vitro Diagnostic Medical Device	LOT	Batch Code
CONT	Contents	CAL	Calibrator	CONTROL	Control
BUF	Buffer	SOLN 1	B·R·A·H·M·S KRYPTOR SOLUTION 1/B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact SOLUTION 1	SOLN 2	B·R·A·H·M·S KRYPTOR SOLUTION 2/B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact SOLUTION 2
SOLN 3	B·R·A·H·M·S KRYPTOR SOLUTION 3/B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact SOLUTION 3	SOLN 4	B·R·A·H·M·S KRYPTOR SOLUTION 4/B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact SOLUTION 4	CONT BAGS	Bags contained
BAGS	Bags	CONT PLATES	Plates contained	PLATES	Plates
CONT VIALS	Vials contained	VIALS	Vials	VIAL	Vial
H₂O	Use given Volume of distilled Water (conductivity of less than 50 µS/cm is recommended) for Reconstitution, e.g. 0.75 mL	LYOPH	Lyophilized, Freeze Dried	RCNS	Reconstitute
	Manufacturer		Use by		Green Dot according to German Law
®	Registered Trade Mark	TM	Trade Mark	REF	Article Number/Catalogue Number
	Contains sufficient for (Number of) tests, e.g. 50		Consult Instructions for Use		See Accompanying Compact Disk
	Biohazard		Wear Protective Gloves		Wear Safety Glasses
	Wash hands		General Regulatory Sign		General Prohibitive Sign
	Do not Smoke		Do not Eat and Drink		Harmful
	Irritant	TRACE	Trade Mark for TRACE™-technology	CE	CE Conformity Marking According to Directive 98/79/EC on In Vitro Diagnostic Medical Devices

Symbol	Usage	Symbol	Usage	Symbol	Usage
	CE Conformity Marking According to Directive 98/79/EC on In Vitro Diagnostic Medical Devices, Annex II with Reg.Number of Notified Body		Temperature Limitation		Do not Reuse
	Caution, consult accompanying documents		Accidental Release Measures		Waste



Naudojimo instrukcija

B-R-A-H-M-S CgA II KRYPTOR

IVD
tik profesionaliam
naudojimui

B-R-A-H-M-S yra registruotas prekių ženklas, priklausantis, B-R-A-H-M-S GmbH.
"Alexa FluorSM" yra "Molecular Probes" registruotas prekės ženklas, kurio naudojimo licencija suteikta B-R-A-H-M-S.
Kitų produktų pavadinimai šiame dokumente yra naudojami atpažinimo tikslais; jie gali būti atitinkamų bendrovių prekių ženklai ir/arba registruoti prekių ženklai.

TRACE™
Data
08.05.2018

Ši versija pakeičia visas kitas versijas.

Pakeitimai lyginant su ankstesne versija

- KRYPTOR GOLD įdiegti taisyiniai
- Skyriuje „Numatytoji paskirtis / naudojimas pagal paskirtį“ paaiškinta rekomenduojama matrica
- Medicininės indikacijos perkeltos iš skyriaus „Instrukcijos“ į skyrių „Numatytoji paskirtis / naudojimas pagal paskirtį“
- Didesniam aiškumui skyriuje „Instrukcijos“ prie esamos matricos rekomendacijos dėl ED-TA plazmos pridėti duomenys
- Tikslumo profilyje koncentracijos intervalai pakeisti į aiškias vertes

■ Numatytoji paskirtis / naudojimas pagal paskirtį

B-R-A-H-M-S CgA II KRYPTOR tyrimas yra automatinis imunofluorescentinis tyrimas, skirtas chromogranino A (CgA) koncentracijos kiekybiniam nustatymui žmogaus serume arba plazmoje (EDTA).

B-R-A-H-M-S CgA II KRYPTOR tyrimas naudojamas kaip pagalbinė priemonė, kuri vertinama atsižvelgiant į pacientų, sergančių neuroendokrininiais augliais (NET), klinikinio ištyrimo stebėsenos gydymo metu ir po jo rezultatus.

■ Prietaisai

B-R-A-H-M-S CgA II KRYPTOR gali būti naudojami su:

- B-R-A-H-M-S KRYPTOR
- B-R-A-H-M-S KRYPTOR compact
- B-R-A-H-M-S KRYPTOR compact PLUS
- B-R-A-H-M-S KRYPTOR GOLD

Prietaisų pasiūla priklauso nuo registracijos būklės atitinkamoje šalyje.

■ Įžanga

Chromograninas A (CgA) yra 49 kDa rūgštus, hidrofilinis baltymas, aptinkamas neuroendokrininės sistemos chromafininėse granulėse, šis baltymas priklauso graninų šeimai.

Didelės CgA koncentracijos taip pat gali būti aptinkamos gerybinių ligų atvejais (virškinamojo trakto ligų, inkstų nepakankamumo, kardiovaskulinių ligų atvejais).

Chromogranino A koncentracija gali padidėti gydant protonų siurblio inhibitoriais (PSI). Gydymą PSI rekomenduojama nutraukti likus ne mažiau kaip dviem savaitėms iki CgA tyrimo.

■ Turinys

Komplektas

B-R-A-H-M-S CgA II KRYPTOR

CONT

REF 839.050 50 2 °C 8 °C galiojimo laikas nurodytas etiketėje

Pavadinimas	Kiekis	Kokybė	Aprašymas
K-KONJUGATAS	VIAL 1	LYOPH	Anti-CGA monokloninių antikūnų konjugatas su kriptatu, buferis, galvijų albuminas, galvijų imunoglobulinai, pelės imunoglobulinai, trehalozė, manitolis
SKIEDIKLIS	VIAL 1	paruošta naudoti	Žmogaus serumas, Kathon, EDTA
XL-KONJUGATAS	VIAL 1	paruošta naudoti	Anti-CgA monokloniniai pelės antikūnai, konjuguoti su Alexa Fluor [®] 647, buferis, galvijų albuminas, galvijų imunoglobulinai, pelės imunoglobulinai, kalio fluoridas
Brūkšninio kodo kortelė	1	paruošta naudoti	Žr. B-R-A-H-M-S KRYPTOR/KRYPTOR compact/KRYPTOR compact PLUS/KRYPTOR GOLD naudotojo vadovą. Brūkšninio kodo kortelėje yra visa informacija, reikalinga naujai reagento partijai įregistruoti.

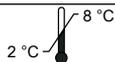
Priedai

B·R·A·H·M·S CgA II KRYPTOR CAL

CAL

| komplektą neįeina.

REF 83991

galiojimo laikas
nurodytas etiketėje

Numatytoji paskirtis / naudojimas pagal paskirtį: Pakoreguoti standartinę kreivę, kuri yra išsaugota B·R·A·H·M·S KRYPTOR/KRYPTOR compact/KRYPTOR compact PLUS/KRYPTOR GOLD.

Pavadinimas	Kiekis	Kokybė	Aprašymas
B·R·A·H·M·S CgA II KRYPTOR CAL	VIALS 6	LYOPH	Rekombinantinis chromografinas A, skiestas arklio serume
Brūkšninio kodo kortelė	1	paruošta naudoti	Žr. B·R·A·H·M·S KRYPTOR/KRYPTOR compact/KRYPTOR compact PLUS/KRYPTOR GOLD naudotojo vadovą. Brūkšninio kodo kortelėje yra informacija apie kalibratoriaus partiją ir jo koncentraciją

B·R·A·H·M·S CgA II KRYPTOR QC

CONTROL

| komplektą neįeina.

REF 83992

galiojimo laikas
nurodytas etiketėje

Numatytoji paskirtis / naudojimas pagal paskirtį: Kokybės kontrolė pradėjus naudoti B·R·A·H·M·S KRYPTOR/KRYPTOR compact/KRYPTOR compact PLUS/KRYPTOR GOLD analizei.

Pavadinimas	Kiekis	Kokybė	Aprašymas
B·R·A·H·M·S CgA II KRYPTOR QC Control 1	VIALS 3	LYOPH	Rekombinantinis chromografinas A, skiestas arklio serume
B·R·A·H·M·S CgA II KRYPTOR QC Control 2	VIALS 3	LYOPH	Rekombinantinis chromografinas A, skiestas arklio serume
Brūkšninio kodo kortelė	1	paruošta naudoti	Žr. B·R·A·H·M·S KRYPTOR/KRYPTOR compact/KRYPTOR compact PLUS/KRYPTOR GOLD naudotojo vadovą. Brūkšninio kodo kortelėje pateikiama informacija apie kontrolinės medžiagos partiją, ypač apie tikslines koncentracijas, gaunamas standartinės paklaidas ir priimtinos koncentracijos diapazonus. Ši informacija yra rodoma B·R·A·H·M·S KRYPTOR/KRYPTOR compact/KRYPTOR compact PLUS/KRYPTOR GOLD monitoriaus ekrane kokybės kontrolės skyriuje.
Etiketės su brūkšninio kodu	32 kiekvieniui kontrolinei medžiagai	paruošta naudoti	Žr. B·R·A·H·M·S KRYPTOR/KRYPTOR compact/KRYPTOR compact PLUS/KRYPTOR GOLD naudotojo vadovą. Užklijuotos etiketės su brūkšninio kodu naudojamos kontroliniams mėginiams identifikuoti, kai atliekama analizė su B·R·A·H·M·S KRYPTOR/KRYPTOR compact/KRYPTOR compact PLUS/KRYPTOR GOLD.

Kiti rekvizitai

| komplektą neįeina.

B·R·A·H·M·S KRYPTOR naudojimo reikmenys

Pavadinimas	REF
B·R·A·H·M·S KRYPTOR BUFFER	89970
B·R·A·H·M·S KRYPTOR SOLUTION 1	89971
B·R·A·H·M·S KRYPTOR SOLUTION 2	89972
B·R·A·H·M·S KRYPTOR SOLUTION 3	89973
B·R·A·H·M·S KRYPTOR SOLUTION 4	89974
B·R·A·H·M·S KRYPTOR DILCUP	89975
B·R·A·H·M·S KRYPTOR REACT	89976

B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact/KRYPTOR compact PLUS naudojimo reikmenys

Pavadinimas	REF
B·R·A·H·M·S KRYPTOR BUFFER	89970
B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact SOLUTION 1	89981
B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact SOLUTION 2	89982
B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact SOLUTION 3	89983
B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact SOLUTION 4	89984
B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact DILCUP	89985
B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact REACT	89986

B·R·A·H·M·S naudojimo reikmenys KRYPTOR GOLD

Pavadinimas	REF
B·R·A·H·M·S KRYPTOR BUFFER	89970
B·R·A·H·M·S Solution 1 KRYPTOR GOLD	89991
B·R·A·H·M·S Solution 2 KRYPTOR GOLD	89992
B·R·A·H·M·S Solution 3 KRYPTOR GOLD	89993
B·R·A·H·M·S Solution 4 KRYPTOR GOLD	89994
B·R·A·H·M·S Dilution Plates KRYPTOR GOLD	89995
B·R·A·H·M·S Reaction Plates KRYPTOR GOLD	89996

■ Atsargumo priemonės



Laikykitės vartotojui skirtų nurodymų, kurie pateikiami vartotojo vadove B·R·A·H·M·S KRYPTOR/KRYPTOR compact/KRYPTOR compact PLUS/KRYPTOR GOLD ir šiame dokumente.



- Atkreipkite dėmesį į galiojimo datas, nurodytas etiketėje.
- Negalima maišyti skirtingų reagentų rinkinių reagentų.
- Rinkinio elementus laikykite kartu.
- Saugokite reagentus nuo užkrėtimo mikrobais.



Neapdorotos žmogaus ir (arba) gyvūninės kilmės medžiagos, esančios reagentų sudėtyje, buvo kiek įmanoma tirtos ir (arba) apdorotos naudojant virusų inaktyvinimo procedūras. Tačiau neįmanoma absoliučiai garantuoti, kad šie preparatai neperduos jokios virusinės infekcijos; visos neapdorotos žmogaus ar gyvūninės kilmės medžiagos, įskaitant mėginius, kurie bus analizuojami, turi būti laikomos potencialiai užkrečiamomis

	Dirbant su reagentais ir pacientų mėginiais privalu laikytis višutinai pripažintų saugumo instrukcijų ir laboratorijos darbo metodų.
	– Perpylimui nenaudokite burnos. – Po darbo nusioplaukite rankas.
	– Darbe dėvėkite apsauginius drabužius, apsaugines pirštines ir apsauginius akinius.
	
	– Nevalgykite, negerkite ir nerūkykite patalpose, kuriose dirbama su mėginiais ar reagentų rinkiniais.
	
	– Išsiliejusias medžiagas išvalykite sugeriamuoju popieriumi. – Visos valymui naudotos medžiagos turi būti šalinamos kaip užkrečiamos laboratorijos atliekos. – Neleiskite, kad atliekos patektų į kanalizaciją, vandenį, gruntą.
	– Panaudotas reagentų lėkštes ir reagentų rinkinius reikia šalinti kaip užkrečiančias laboratorijos atliekas pagal vietos valdžios potvarkius. – Tuščios talpyklos turi būti gražintos vietos perdirbėjams.

■ Principas

Prietaiso B-R-A-H-M-S KRYPTOR/KRYPTOR compact/KRYPTOR compact PLUS/KRYPTOR GOLD matavimo principas pagrįstas TRACE™ technologija (laikui bėgant sugerama papildyta kriptato emisija, angl. Time-Resolved Amplified Cryptate Emission), matuojanti signalą, kurį su uždelsimu išleidžia imuninis kompleksas. TRACE™ technologijos pagrindas yra nespindulinės energijos perdavimas iš donoro (narvo formos struktūra su europio jonu centre [kriptatas]) akceptoriumi (Alexa Fluor® 647).

Donoro (kriptatas) ir akceptoriaus (Alexa Fluor® 647) artumas, kai jie yra imuninio komplekso dalis, ir spektrinis donoro emisijos ir akceptoriaus absorbcijos spektrų persidengimas, viena vertus, suintensyvina fluorescencinį kriptato signalą, kita vertus, prailgina akceptoriaus signalo trukmę ir leidžia išmatuoti uždelstą fluorescenciją.

Tikslus analitės koncentracijos matavimas: Kai mėginys sužadinas azoto lazeriu 337 nm, donoras (kriptatas) išleidžia ilgalaikį fluorescencinį signalą milisekundžių diapazone 620 nm, tuo tarpu akceptorius (Alexa Fluor® 647) sukuria trumpalaikį signalą nanosekundžių diapazone 647 nm.

Kai du komponentai yra susieti imuniniame komplekse, tiek signalo papildymas, tiek akceptoriaus signalo trukmės pailgėjimas įvyksta ties 647 nm, todėl tai galima išmatuoti per mikrosekundes.

Patikima apsauga nuo trukdžių: Nespecifiniai signalai, t. y., trumpalaikiai ir nesusieto akceptoriaus Alexa Fluor® 647 signalai bei terpei būdingi trukdžių signalai, kuriuos sukelia natūrali mėginio fluorescencija, yra pašalinami dėl fluorescencijos matavimo laiko uždelsimo. Kriptato sukurtas 620 nm signalas pasitarauja kaip vidinė nuoroda ir yra matuojamas vienu metu su ilgalaikiu akceptoriaus 647 nm signalu, kuris yra specifinis signalas. Trukdžius sukeliantys poveikiai, pvz., drumsto serumo, yra automatiškai ištaisomi panaudojant viduje apskaičiuotą šių bangų ilgių intensyvumo proporciją.

■ Instrukcijos

Mėginio kiekis.....	14 µL
Inkubavimo laikas.....	29 min
Rezultatai yra pateikiami šiais matavimo vienetais.....	ng/mL
Perskaičiavimo koeficientas.....	1 ng/mL = 0,0204 nmol/L
Tiesioginio matavimo diapazonas.....	11,8–3 000 ng/mL

Matavimo diapazonas su automatinio atskiedimu.....	11,8–1 000 000 ng/mL
Mėginio tipas.....	serumas, EDTA plazma
Rinkinio patvarumas pradėjus jį naudoti.....	29 dienos
Kalibratorius.....	1 taškas
Kalibravimo patvarumas.....	15 dienos
Tyrimo principas.....	sumuštinio

	<ul style="list-style-type: none"> • Jei tyrimas atliekamas per 48 valandas nuo kraujo paėmimo, mėginius saugokite kambario temperatūroje arba 2... 8 °C. Jei ne, mėginius reikia padalyti į lygias porcijas ir laikyti užšaldytus (-20 °C). Galimi ne daugiau kaip keturi šaldymo / tirpinimo ciklai. • Negalima naudoti plazmos su citratu. • Jei mėginiai yra imami naudojant EDTA plazmą, vertės yra sistemingai mažesnės palyginti su serumu. (Spearman koreliacijos koeficientas: $r = 0,99$, Passing Bablok regresija EDTA plazma palyginti su serumu: $y = 0,85 + 0,66x$) • Įdėkite mėginį į vamzdelį, tinkamą naudoti su B-R-A-H-M-S KRYPTOR/KRYPTOR compact/KRYPTOR compact PLUS/KRYPTOR GOLD (11–17 mm skersmens). Tai gali būti pirmasis mėgintuvėlis. • Mėgintuvėlio kiekis turi būti minimalus, jis gali skirtis, priklausomai nuo mėgintuvėlio skersmens. 13 mm skersmens vamzdeliui dar reikės papildomai 150 µL mėginio. • Ar atskiedimą atliks vartotojas, ar jį automatiškai atliks pats įrenginys, mėginio tūris būtinai turi būti daugiausia 75 µL. • Geltos, hemolitinės ar hiperlipemines mėginių arba mėginių, kurie yra drumsti ar kurių sudėtyje yra fibrino, rezultatai gali būti netikslūs. Tokius mėginius nurodo B-R-A-H-M-S KRYPTOR/KRYPTOR compact/KRYPTOR compact PLUS/KRYPTOR GOLD.
---	--

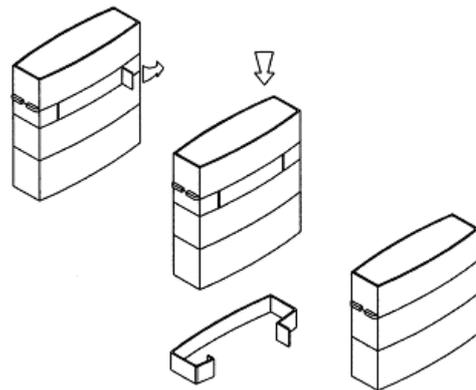
B-R-A-H-M-S KRYPTOR/KRYPTOR compact/KRYPTOR compact PLUS/KRYPTOR GOLD veikimas ir priežiūra aprašyti atitinkamame naudotojo vadove.

Atidarytas reagentas gali būti laikomas B-R-A-H-M-S KRYPTOR/KRYPTOR compact/KRYPTOR compact PLUS/KRYPTOR GOLD nurodytoje vietoje. Kiekvienas reagentų vienetas yra individualiai identifikuojamas (brūkšninio kodu) ir jo tinkamumo naudoti po atidarymo laiką kontroliuoja įrenginys.

Norint paruošti reagentų vieneta, reikia atlikti šiuos veiksmus:

- Nuimkite apsauginę reagentų pakuotės juostelę.
- Įstumkite dangtelį jį stipriai paspausdami (žr. schemą apačioje).

Atsargiai nuimkite visą foliją.



Rinkinio atidarymas

Pastaba: Su reagentų vienetu visada elkitės atsargiai, kad nesusidarytų putų ar burbuliukų. Susidariusios putos ar burbuliukai gali pakenkti tinkamam reagentų aptikimui bei reagentų pasiskirstymui. Prieš naudodami rinkinį palaikykite 5...10 min B-R-A-H-M-S KRYPTOR/KRYPTOR compact/KRYPTOR compact PLUS/KRYPTOR GOLD prietaise.

Standartinės kreivės B-R-A-H-M-S KRYPTOR/KRYPTOR compact/KRYPTOR compact PLUS/KRYPTOR GOLD sukurti nereikia.

Nuskaitęs brūkšninį kodą reagentų kortelėje įrenginys išsaugo reikiamą informaciją. Kalibravimą reikia iš naujo atlikti kiekvienai naujai reagentų partijai, po to ji reikia reguliariai pakartoti. B·R·A·H·M·S KRYPTOR/KRYPTOR compact/KRYPTOR compact PLUS/KRYPTOR GOLD automatiškai nurodo, kada reikia atlikti kalibravimą. Ekране gali būti rodoma tiek atmintyje išsaugota, tiek naujai sukalibruota standartinė kreivė.

Reikia atlikti šiuos veiksmus:

- Junginiai ir mėginys sudedami į reakcijų padėklą, o siunčiamas fluorescencinis signalas periodiškai matuojamas.
- Išmatavus fluorescencinį signalą, iš programos gauti duomenys palyginami su išsaugota standartine kreive.

Kalibravimas **CAL**

- Kiekviename buteliuke parenkite tokio tūrio tirpalą su distiliuotu vandeniu (rekomenduojamas mažesnis nei 50 µS/cm laidumas), kaip nurodyta ant buteliuko etiketės.
- Parengtą tirpalą atsargiai pamaišykite. Palaukite 15 min, kol liofilizuotos medžiagos visiškai ištirps.
- Kalibravimą reikia atlikti su kiekviena nauja reagentų rinkinių partija. Tada ji nuolat automatiškai pakartoja B·R·A·H·M·S KRYPTOR/KRYPTOR compact/KRYPTOR compact PLUS/KRYPTOR GOLD, kad vėl būtų pakoreguota standartinė kreivė.
- Rekomenduojama kontrolinę analizę atlikti po kiekvieno kalibravimo.
- Kalibratorių (-ius) naudokite tik vieną kartą.
- Nepalikite kalibratoriaus (-ių) kambario temperatūroje arba ant sukamojo įrenginio ilgiau nei 5 valandos.
- Kalibratoriaus brūkšninio kodo kortelė turi būti nuskaitoma kiekvienai naujai kalibratorių partijai.
- Daugiau informacijos žr. B·R·A·H·M·S KRYPTOR/KRYPTOR compact/KRYPTOR compact PLUS/KRYPTOR GOLD naudotojo vadovą.

Kontrolė **CONTROL**

- Rekomenduojama kontrolinę analizę atlikti bent kartą per dieną ir po kiekvieno kalibravimo.
- Kontrolės mėgintuvėlis apdorojamas taip pat, kaip ir mėginio mėgintuvėlis.
- Kiekviename buteliuke parenkite tokio tūrio tirpalą su distiliuotu vandeniu (rekomenduojamas mažesnis nei 50 µS/cm laidumas), koks yra nurodytas ant buteliuko etiketės.
- Palaukite 15 min, kol liofilizuotos medžiagos visiškai ištirps.
- Parengtą tirpalą atsargiai sumaišykite.
- Parengtą tirpalą buteliuko nelaikykite ilgiau kaip 2 valandas 18...25 °C temperatūroje arba 24 valandos 2...8 °C temperatūroje.
- Rekomenduojama padalyti buteliuke parengtą tirpalą į bandinius, kuriuos galima laikyti užšaldytus -20 °C temperatūroje ilgiausiai iki 1 mėnuo.
- Nedelsdami naudokite vieną iš mėgintuvėlių matavimui.
- Atšildę porciją, švelniai pamaišykite ir nedelsdami naudokite matavimui.
- Atšildytos kontrolinės porcijos negalima vėl užšaldyti.
- Prilipdytos etiketės su brūkšninio kodo naudojamos kontroliniams mėginiams identifikuoti, kai atliekama analizė su B·R·A·H·M·S KRYPTOR/KRYPTOR compact/KRYPTOR compact PLUS/KRYPTOR GOLD.
- Kontrolės rinkinio brūkšninio kodo kortelė turi būti nuskaitoma kiekvienai naujai kontrolės partijai.
- Daugiau informacijos rasite B·R·A·H·M·S KRYPTOR/KRYPTOR compact/KRYPTOR compact PLUS/KRYPTOR GOLD naudotojo vadove.

■ Kokybės kontrolė

Gera laboratorijos darbo praktika reikalauja, kad kontroliniai mėginiai būtų reguliariai matuojami siekiant užtikrinti gautų rezultatų kokybę. Šie mėginiai turi būti apdorojami lygiai kaip pat kaip ir analizės mėginiai, be to, rekomenduojama, kad rezultatai būtų analizuojami naudojant atitinkamus statistikos metodus.

Jei reikia, B·R·A·H·M·S KRYPTOR/KRYPTOR compact/KRYPTOR compact PLUS gali automatiškai nustatytais laiko tarpais patikrinti analizės kokybę pritaikant statistinę analizę, kuri remiasi Levey Jennings grafikai.

Būtina atitikti nacionalinius kokybės užtikrinimo potvarkių kiekybiniais testams medicinos laboratorijoje (**dabartinė versija**). Pavyzdžiui, testų tikslumas turi būti stebimas naudojant pačioje laboratorijoje esančias ir/ar įsigyjamąs kontrolės medžiagas. Jei gaunamos nepriimtinos kontrolinės vertės, veikite taip, kaip yra nurodyta standartinės laboratorijos diagnostikos procedūrose, kad būtų nustatyta priežastis ir įgyvendintos ištaisymo priemonės.

■ Etaloninis intervalas

Serumo mėginiai Tyrime, atliktame akivaizdžiai sveikų asmenų grupėje (n=176, abiejų lyčių) nustatyta, kad 95 % mėginių rodmenys buvo mažesni negu 101,9 ng/mL (95-as procentilis; mediana: 45,8 ng/mL).

EDTA plazma: Tyrime, atliktame akivaizdžiai sveikų asmenų grupėje (n=116, abiejų lyčių) nustatyta, kad 95 % mėginių rodmenys buvo mažesni negu 76,3 ng/mL (95-as procentilis; mediana: 34,5 ng/mL).

Pastaba: Kiekvienai laboratorijai rekomenduojama nustatyti savo atskaitinio diapazono ribas, pagrįstas pakankamai didelio pacientų skaičiaus duomenimis, ir (arba) patikrinti, ar galioja gamintojo parduodamo tyrimų rinkinio duomenys. Reikšmės nustatytos naudojant serumą ir pateikiamos tik kaip pavyzdys.

■ Tyrimų metodo charakteristikos

Aptikimo riba

Aptikimo riba (angl. Limit of detection, LOD), apskaičiuojama naudojant rezultatų nesutapimo profilį, yra vertinama pagal CLSI nurodymus EP17-AE (aptikimo ir kiekybinio nustatymo ribų apibrėžimo protokolai). Nustatyta reikšmė 11,8 ng/mL.

Jautrumas

Funkcinis tyrimo jautrumas (angl. Functional Assay Sensitivity, FAS), nustatytas palyginant tyrimus tarpusavyje 20 % tikslumu, yra vertinamas pagal CLSI nurodymus EP5-A2 (kiekybinių tyrimų metodų tikslumo įvertinimas). Nustatyta reikšmė 13,7 ng/mL.

Kiekybinio nustatymo riba (angl. Limit of Quantitation, LOQ) yra mažiausias stebėtas koncentracijos lygmuo su bendrąja paklaida (rezultatų nesutapimas ir paklaida) – 40 %. LOQ yra vertinama pagal CLSI nurodymus EP17-A2 (aptikimo ir kiekybinio nustatymo ribų apibrėžimo protokolai). Nustatyta reikšmė 13,71 ng/mL.

Specifiškumas

Buvo nustatytos šios kryžminės reakcijos:

kryžminę reakciją sukelianti medžiaga	Amino rūgštys	tirta koncentracija	maks. kryžminės reakcijos
Parastatinas (kiaulės)	347–365	100 nmol/L	0,08 %
Katestatinas (žmogaus)	352–372	452 nmol/L	0,15 %
Pankreastatinas (žmogaus)	250–301	182 nmol/L	2,1 %
Vazostatinas I (žmogaus)	17–76	9 nmol/L	6,7 %
Vazostatinas II, C-terminalinis (žmogaus)	97–131	15 nmol/L	1,8 %
Vazostatinas II (žmogaus)	19–131	5 nmol/L	21,6 %
Chromostatinas (galvijų)	124–143	10 nmol/L	11,0 %

kryžminę reakciją sukelianti medžiaga	Amino rūgštys	tirta koncentracija	maks. kryžminės reakcijos
Chromogranino A baltymo fragmentas (žmogaus)	260–454	217 nmol/L	0,19 %
Chromograninas B (sekretograninas 1) (žmogaus)	21–677	72 nmol/L	1,3 %
Chromograninas C (sekretograninas 2) (žmogaus)	1–617	148 nmol/L	0,72 %
WE14 (žmogaus)	315–329	606 nmol/L	0,18 %

Tikslumas/Tiesiškumas

Tiesiškumas nustatomas pagal CLSI nurodymus EP6-A (kiekybinio matavimo procedūrų tiesiškumo vertinimas). Atskiedus labai koncentruotus mėginius nustatytas nuo 80 % iki 120 % atkūrimas. 0,02 % mėginių, kurių matavimai buvo atlikti, atskiesti ne tiesiškai.

Tikslumas/ "Užkabinimo didelėmis dozėmis" efektas

Didelės dozės „kilpos“ efektas nepasireiškia iki 1 000 000 ng/mL.

Variacijos koeficiento (VK) tikslumas/pasikartojamumas tyrimo ribose

Tikslumas buvo vertinamas su skirtingos koncentracijos mėginiais pagal CLSI EP5-A3 direktyvą (kiekybinių tyrimų metodų tikslumo įvertinimas).

	Vidurkis [ng/mL]	VK % pačiame tyrime
1 mėginys	31,7	7,0 %
2 mėginys	115	2,6 %
3 mėginys	448	2,1 %
4 mėginys	2 496	3,1 %
5 mėginys	19 888	2,0 %

Variacijos koeficiento (VK) tikslumas/pasikartojamumas tarp tyrimų

Tikslumas buvo vertinamas su skirtingos koncentracijos mėginiais pagal CLSI EP5-A3 direktyvą (kiekybinių tyrimų metodų tikslumo įvertinimas).

	Vidurkis [ng/mL]	VK % skirtinguose tyrimuose
6 mėginys	51,9	12,6 %
7 mėginys	91,5	8,8 %
8 mėginys	132	7,1 %
9 mėginys	1 577	7,7 %
10 mėginys	23 491	8,7 %

Trukdantys faktoriai

Nustatoma pagal CLSI EP7-A2 direktyvą (trukdžių tyrimas klinikinėje chemijoje).

Faktorius	Aprašas
Hemoglobinas	Reikšmingas poveikis nepasireiškia, jei koncentracija nesiekia 5 mg/mL
Bilirubinas	Reikšmingas poveikis nepasireiškia, jei koncentracija nesiekia 0,5 mg/mL
Trigliceridai	Reikšmingas poveikis nepasireiškia, jei koncentracija nesiekia 5 mg/mL
Žmogaus albuminas	Reikšmingas poveikis nepasireiškia, jei koncentracija nesiekia 50 mg/mL

Susekamumas

Palyginus B-R-A-H-M-S CgA II KRYPTOR metodu su rinkoje esančiu tyrimu (B-R-A-H-M-S Chromogranin A KRYPTOR; nuoroda: naudojant šviežius įprastinius mėginius, gauta tokia koreliacija

išmatuotų mėginių skaičius: 98

Passing/ Bablok regresija: $y=1,03x + 6,93$

Spearman r koeficientas: $r=0,99$

Mėginio koncentracijos buvo tarp 17,9 ir 2 197 ng/mL.

■ Bibliografija

Analitė

- [1] Hsiao RJ, Seeger RC, Yu AL, O'Connor DT. Chromogranin A in children with neuroblastoma. J Clin Invest. 1990;85:1555-9.
- [2] Nobels FRE, Kwekkeboom DJ, Coopmans W, et al. Chromogranin A as serum marker for neuroendocrine neoplasia: comparison with neuron-specific enolase and the a-subunit of glycoprotein hormones. J Clin Endocrinol Metab. 1997;82:2622-8.
- [3] D'Herbomez M, Forzy G, Bauters C et al. An analysis of the biochemical diagnosis of 66 pheochromocytomas. Eur J Endocrinol. 2007.156(5):569-75.
- [4] Cazaentre T, d'Herbomez M, Rouaix N, Bauters C, Wémeau JL, Marchandise X. Chromogranin A in the follow-up of pheochromocytomas. Médecine Nucléaire. 2008.32:354-60.
- [5] Di Comite G, Morganti A. Chromogranin A: a novel factor acting at the cross road between the neuroendocrine and the cardiovascular systems. J Hypertens. 2011 Mar;29(3):409-14.
- [6] Stokkel MP, Rietbergen DD, Korse CM, Taal BG. Somatostatin receptor scintigraphy and chromogranin A assay in staging and follow-up of patients with well-differentiated neuroendocrine tumors. Nucl Med Commun. 2011 Aug;32(8):731-7.
- [7] Arnold R. Endocrine tumours of the gastrointestinal tract. Introduction: definition, historical aspects, classification, staging, prognosis and therapeutic options. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2005 Aug;19(4):491-505.
- [8] Korse CM, Bonfrer J, Aaronson NK, Hart A, Taal B. Chromogranin A as an Alternative to 5-Hydroxyindoleacetic Acid in the Evaluation of Symptoms during Treatment of Patients with Neuroendocrine Tumors. Neuroendocrinology 2009;89:296–301.
- [9] Irvin M. Modlin. Chromogranin A—Biological Function and Clinical Utility in Neuro Endocrine Tumor Disease. Ann Surg Oncol (2010) 17:2427–2443
- [10] Davide Campana, Francesca Nori, Lidya Piscitelli. Chromogranin A: Is It a Useful Marker of Neuroendocrine Tumors? J Clin Oncol 25, 2007 : 1967-1973
- [11] Aaron I. Vinik, MD, PhD, Maria P. Silva, MD. Biochemical Testing for Neuroendocrine Tumors. Pancreas 2009;38: 876-889

Technologija

- [A] Mathis G, Lehn JM.: Trace – Another Story of Time. Isotopics 1995; Vol. 9.
- [B] Mathis G., Clin. Chem. 1993; 39:1953-9.
- [C] B-R-A-H-M-S KRYPTOR/KRYPTOR compact/KRYPTOR compact PLUS/KRYPTOR GOLD vartotojo vadovą.
- [D] B-R-A-H-M-S KRYPTOR/KRYPTOR compact/KRYPTOR compact PLUS/KRYPTOR GOLD vadovas.

■ Simboliai

Simboliai, naudojami B·R·A·H·M·S KRYPTOR/KRYPTOR compact/KRYPTOR compact PLUS/KRYPTOR GOLD gaminių naudojimo instrukcijoje ir gaminių žymėjimui.

Simbolis	Vartojimas	Simbolis	Vartojimas	Simbolis	Vartojimas
Intended Use	Nuoroda į numatytąją medicinos įrenginio paskirtį	IVD	Medicinos įrenginys in vitro diagnostikai	LOT	Partijos kodas
CONT	Turiny	CAL	Kalibratorius	CONTROL	Kontrolė
BUF	Buferis	SOLN 1	B·R·A·H·M·S KRYPTOR SOLUTION 1/B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact SOLUTION 1/ B·R·A·H·M·S Solution 1 KRYPTOR GOLD	SOLN 2	B·R·A·H·M·S KRYPTOR SOLUTION 2/B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact SOLUTION 2/ B·R·A·H·M·S Solution 2 KRYPTOR GOLD
SOLN 3	B·R·A·H·M·S KRYPTOR SOLUTION 3/B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact SOLUTION 3/ B·R·A·H·M·S Solution 3 KRYPTOR GOLD	SOLN 4	B·R·A·H·M·S KRYPTOR SOLUTION 4/B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact SOLUTION 4/ B·R·A·H·M·S Solution 4 KRYPTOR GOLD	CONT BAGS	Turimi maišeliai
BAGS	Maišeliai	CONT PLATES	Turimos lėkštės	PLATES	Lėkštės
CONT VIALS	Turimi buteliukai	VIALS	Buteliukai	VIAL	Buteliukas
H2O	Tirpalui parengti naudokite nurodytą kiekį distiliuoto vandens (rekomenduojamas specifinis laidumas, mažesnis kaip 50 µS/cm), pvz., 0,75 mL	LYOPH	Liofilizuotas, užšaldytas išdžiovin-tas	RCNS	Paruoškite tirpalą
	Gamintojas		Naudoti iki		Žaliasis taškas pagal Vokietijos įstatymus
	Registruotas prekių ženklas	TM	Prekių ženklas	REF	Prekės numeris / katalogo numeris
	Yra pakankamai (skaičius) testų, pvz., 50		Paskaitkite naudojimo instrukcijas		Žiūrėkite pridedamą kompaktinį diską
	Biologinis pavojus		Mūvėkite apsaugines pirštines		Nešiokite apsauginius akinius
	Plaukite rankas		Bendras reglamentinis ženklas		Bendras draudžiamasis ženklas
	Nerūkyti		Nevalgyti ir negerti		GHS05, Korozija
	GHS07, Šauktukas	TRACE	TRACE™ technologijos prekės ženklas	CE	CE atitikties žymėjimas pagal 98/79/EB direktyvą dėl in vitro diagnostikos medicinos prietaisų
CE ₀₄₈₃	CE atitikties žymėjimas pagal 98/79/EB direktyvą dėl medicinos įrenginių in vitro diagnostikai, II priedą su notifikuotos organizacijos registracijos numeriu		Temperatūros apribojimas		Nenaudoti pakartotinai
	Atsargiai, skaitykite pridedamus dokumentus		Atsargumo priemonės, taikomos netyčinio išleidimo atveju		Atliekos



Instruction for Use

B-R-A-H-M-S PIGF KRYPTOR

IVD
 for professional use
 only

B-R-A-H-M-S is a registered trademark of B-R-A-H-M-S GmbH.

Lumi4[®]-Tb is a registered trademark of Lumiphore, Inc., licensed for use by B-R-A-H-M-S.

Other product names in this document are used for identification purposes; they may be trademarks and/or registered trademarks of their respective companies.

TRACE™

The manufacture and/or use of this product is covered by one or more of the following patents:
 AU2003265294; EP1575416, EP2172220; JP4711972; KR1215701; MX297152, MX275242;
 PH12005500130; SG109728; US7407659, US7435419, US7947449, US5627027; ZL03822180.2

Date This version supersedes all earlier versions.

30.05.2013 Changes versus previous version:

- New version

Intended Use

B-R-A-H-M-S PIGF KRYPTOR is an automated immunofluorescent assay for the quantitative determination of the concentration of human PIGF (Placental Growth Factor) in human serum.

Instruments

B-R-A-H-M-S PIGF KRYPTOR may be used on:

- B-R-A-H-M-S KRYPTOR
- B-R-A-H-M-S KRYPTOR compact
- B-R-A-H-M-S KRYPTOR compact PLUS

Introduction

The B-R-A-H-M-S PIGF KRYPTOR test is indicated as an aid to be used in conjunction with other biological and clinical data in the screening of pregnant women to assess the probability of developing pre-eclampsia.

Reduced levels of free PIGF imply an increased probability to subsequently develop pre-eclampsia.

PIGF is an angiogenic factor and belongs to the vascular endothelial growth factors (VEGF) family. PIGF acts as a vasodilator that increases the diameter of maternal spiral arteries during placentation. In the blood circulation, PIGF is mainly bound to VEGF receptor-1 (known as fms-like tyrosine kinase-1 or Flt-1) but exists also as a free form.

Pre-eclampsia, which is characterized by gestational hypertension and proteinuria, is a major cause of perinatal and maternal morbidity and mortality and complicates about 2-8 % of pregnancies worldwide.

Clinically pre-eclampsia may vary from a mild or late form to a severe or early form requiring delivery before 34 weeks of gestation.

Contents

Kit

B-R-A-H-M-S PIGF KRYPTOR

CONT

REF 844.075



see label for expiry date

Name	Quantity	Quality	Description
K-CONJUGATE	VIAL 1	LYOPH	Anti human PIGF polyclonal antibody conjugated with Lumi4 [®] -Tb, buffer, bovine albumin, rat immunoglobulins, bovine immunoglobulins goat immunoglobulins, trehalose, mannitol
XL-CONJUGATE	VIAL 1	ready for use	Anti human PIGF monoclonal antibody conjugated with Cyanin5.5, buffer, bovine albumin, rat immunoglobulins, bovine immunoglobulins, goat immunoglobulins, kathon
Bar code card	1	ready for use	see the B-R-A-H-M-S KRYPTOR compact PLUS User Manual. The bar code card contains all information needed for the registration of a new reagent lot.

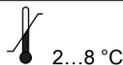
Accessories

B·R·A·H·M·S PIGF KRYPTOR CAL

CAL

Not supplied with the kit.

REF 84491



see label for expiry date

Intended Use: To readjust the standard curve memorized in B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact PLUS.

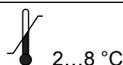
Name	Quantity	Quality	Description
B·R·A·H·M·S PIGF KRYPTOR CAL	VIALS 6 (0.85 mL)	LYOPH	Defibrinated normal human plasma heat treated, recombinant human PIGF, kathon
Bar code card	1	ready for use	See the B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact PLUS User Manual. The bar code card contains information related to the calibrator lot including its concentration.

B·R·A·H·M·S PIGF KRYPTOR QC

CONTROL

Not supplied with the kit.

REF 84492



see label for expiry date

Intended Use: Quality control on board of B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact PLUS for the assay.

Name	Quantity	Quality	Description
B·R·A·H·M·S PIGF KRYPTOR Control 1	VIALS 2 (2 mL)	LYOPH	Defibrinated normal human plasma heat treated, recombinant human PIGF, kathon
B·R·A·H·M·S PIGF KRYPTOR Control 2	VIALS 2 (2 mL)	LYOPH	Defibrinated normal human plasma heat treated, recombinant human PIGF, kathon
B·R·A·H·M·S PIGF KRYPTOR Control 3	VIALS 2 (2 mL)	LYOPH	Defibrinated normal human plasma heat treated, recombinant human PIGF, kathon
Bar code card	1	ready for use	See the B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact PLUS user's manual. The bar code card contains information related to the control lot, particularly the target concentrations, the standard deviations obtained and the concentration acceptance ranges. This information is visible on the B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact PLUS monitor screen in the quality control section.
Bar code stick-on labels	20 for each control	ready for use	See the B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact PLUS User Manual. The bar code stick-on labels are used for identifying the controls when assayed on B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact PLUS

Other requisites

Not supplied with the kit.

B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact PLUS Consumables

Name	REF
B·R·A·H·M·S KRYPTOR BUFFER	89970
B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact SOLUTION 1	89981
B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact SOLUTION 2	89982
B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact SOLUTION 3	89983
B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact SOLUTION 4	89984
B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact DILCUP	89985
B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact REACT	89986

■ Precautions



Respect the user information given in the User Manual of the B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact PLUS and in this document.



- Observe the expiration dates specified on the label.
- Reagents from different reagent kits should not be mixed.
- Do not dissociate the elements of a unit.
- Avoid any microbic contamination of the reagents.



Raw materials of human or animal origin contained in the reagents have been tested with approved kits and found negative for the anti-HIV 1, anti-HIV 2, anti-HCV antibodies and the HBs antigen. However as it is impossible to strictly guarantee that such products will not transmit hepatitis, the HIV virus, or any other viral infection, all raw materials of human or animal origin including the samples to be assayed must be treated as potentially infectious.



The generally acknowledged safety precautions and laboratory techniques must be observed when handling reagents and patient samples.



- Do not pipet by mouth.
- Wash hands after work.



- Wear protective clothing, protective gloves and safety glasses at work.



- Do not eat, drink or smoke in areas where samples or kit-reagents are handled.



- Remove spills with absorbing paper.
- All the material used for cleaning up must be disposed of as infectious laboratory waste.
- Prevent from getting into sewage, water, ground.



- Used reagent plates and reagent kits are disposed of as potential infectious laboratory waste according to local regulations.
- Empty containers should be returned to local recyclers.

■ Principle

The measurement principle of B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact PLUS is based on TRACE™ Technology (Time-Resolved Amplified Cryptate Emission), which measures the signal that is emitted from an immunocomplex with time delay. The basis of the TRACE™ Technology is non-radiative energy transfer from a donor (Cryptate) to an acceptor (XL). The proximity of donor (Cryptate) and acceptor (XL) when they are part of an immunocomplex and the spectral overlap between donor emission and acceptor absorption spectra on the one hand, intensify the fluorescent signal of the cryptate and on the other hand they extend the life span of the acceptor signal, permitting the measurement of temporally delayed fluorescence.

Precise measuring of analyte concentration: When the sample is excited with a nitrogen laser at 337 nm, the donor (Cryptate) emits a long-life fluorescent signal in the milli-second range at 620 nm, while the acceptor (XL) generates a short-life signal in the nanosecond-range at 707 nm.

When the two components are bound in an immunocomplex, both the signal amplification and the prolongation of the life span of the acceptor signal occur at 707 nm, so that it can be measured over μ -seconds. This long-life signal is proportional to the concentration of the analyte to be measured.

Reliable prevention of interference: Non-specific signals, e.g. the signals of the short-life and unbound acceptor XL and the medium-specific interference signals conditional upon the natural fluorescence of the sample, are eliminated by temporal delay of the fluorescence measurement. The signal generated by the cryptate at 620 nm serves as an internal reference and is measured simultaneously with the long-life acceptor signal at 707 nm which is the specific signal. Interfering influences, e.g. from turbid sera, are automatically corrected by means of the internally calculated ratio of the intensities at these wavelengths.

■ Instructions

Sample volume.....	70 μ L
Incubation time	29 min
Results are given in	pg/mL
Conversion factor	not applicable
Direct measuring range	3.6...7 000 pg/mL
Measuring range with automatic dilution	not applicable
Sample type	serum
Kit stability on board	15 days
Calibrator.....	1 point
Calibration stability	7 days
Assay principle	sandwich



- If the assay is carried out within 24 hours of blood collection, store samples at 2...8 °C. If not, samples shall be aliquoted and stored frozen (-20 °C).
- Citrated plasma, heparin and EDTA should not be used.
- Place the sample in a tube suited for use on B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact PLUS (11–17 mm diameter). This might be the primary tube.
- The sample tube must contain a minimum volume which will vary depending on the diameter of the sample tube. A 13 mm diameter tube will require an additional 150 μ L of sample.
- PIGF concentrations in patient samples are not expected to exceed the direct measuring range. Samples cannot be diluted.
- Icteric, hemolytic or hyperlipemic samples, or samples which are turbid or contain fibrin may yield imprecise results. Such samples are signaled by B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact PLUS.

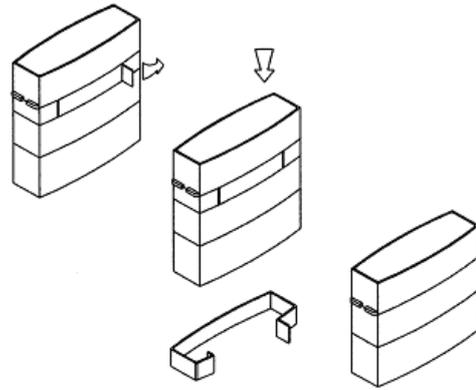
The operation and maintenance of B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact PLUS are described in the related User Manual.

After it has been opened the reagent unit may be stored on the B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact PLUS in the space provided. Each reagent unit is individually identified (bar code) and its maximum period of use after opening is controlled by the instrument.

To prepare a reagent unit, proceed as follows:

- Remove the security band from the reagent pack.
- Push in the lid by pressing it firmly (see diagram below).

Take care to remove all the foil.



Opening the Kit

Note: Always handle the reagent unit carefully to avoid generation of foam or bubbles. Such foam/bubbles may interfere with proper detection of reagent but also correct dispensing of reagents. To avoid the presence of foam/ bubbles allow the kit to stand 5...10 min within B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact PLUS prior to use.

A standard curve does not need to be constructed on B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact PLUS.

The instrument stores the required information after reading the bar code from the reagent card. A calibration must be carried out for every new reagent lot, then repeated on a regular basis. B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact PLUS automatically indicates when a calibration is required. Both the stored and recalibrated standard curve may be displayed on the screen.

The following steps are carried out:

- Conjugates and sample are dispensed into the reaction plate and the signal emitted is measured periodically.
- After measurement of the fluorescent signal, the data obtained from the software are compared to the memorized standard curve.

Calibration CAL

- Reconstitute each vial with the volume of distilled water (conductivity of less than 50 μ S/cm is recommended) indicated on the vial label.
- Allow 15 min for the complete dissolution of the lyophilisate.
- Mix gently after reconstitution.
- Calibration must be carried out with every new reagent kit lot, it is then repeated on a regular basis automatically managed by B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact PLUS in order to readjust the standard curve.
- Use the calibrator/calibrators only once.
- Do not leave the calibrator/calibrators at room temperature or on the carousel for more than 5 hours.
- The calibrator bar code card must be read in for each new lot of calibrator.
- For further information see the B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact PLUS User Manual.

Control CONTROL

- It is recommended that controls be run at least once a day and after each calibration.
- A control tube is processed like a sample tube.
- Reconstitute each vial with the volume of distilled water (conductivity of less than 50 μ S/cm is recommended) given on the vial label.
- Allow 15 min. for the complete dissolution of the lyophilisate.
- Mix gently after reconstitution.
- After reconstitution, do not keep a vial more than 5 hours at 18...25 °C or 24 hours at 2...8 °C.
- It is recommended that the contents of a reconstituted vial be divided into aliquots which may then be stored frozen at -20 °C for a maximum period of 1 month.
- Use one of the tubes immediately for measurement.
- After thawing an aliquot, mix gently and use immediately for measurement.
- Once thawed, a control aliquot must not be refrozen.
- The bar code stick-on labels are used for identifying the controls when assayed on B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact PLUS.
- The control kit bar code card must be scanned in for each new lot of control.
- For further information see the B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact PLUS User Manual.

Quality Control

Good laboratory practice requires that control samples are measured regularly to ensure the quality of the results obtained. These samples must be processed exactly the same way as the assay samples, and it is recommended that the results be analysed using appropriate statistical methods.

If desired, B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact PLUS can automatically check the quality of assays at intervals, by statistical analysis on the basis of Levey Jennings graphs.

It is necessary to comply with national quality assurance guidelines for quantitative tests in the medical laboratory (**current version**). For instance, test accuracy and precision should be monitored by means of laboratory in house and/or commercially available control materials. If unacceptable control values are obtained, proceed as outlined in standard laboratory diagnostic procedures to determine the cause and implement corrective measures.

Reference Range

Normal non pregnant subjects

A study of 100 presumably healthy male and non pregnant female subjects showed that 95 % of the samples were found below 16.5 pg/mL. The median value was 10.3 pg/mL.

Normal values during pregnancy

A continuous study of the Fetal Medicine Foundation in U.K., based on 798 pregnant women, reveals the following results using the B·R·A·H·M·S PIGF KRYPTOR assay:

Gestational age	n	5th percentile (pg/mL)	Median (pg/mL)	95th percentile (pg/mL)
8	99	9.3	17.1	28.9
9	100	11.7	22.7	37.8
10	150	16.2	28.2	55.0
11	83	19.0	32.7	61.0
12	231	21.3	42.3	96.7
13	122	25.2	54.7	100.4
14	13	34.3	61.6	132.0

Note: It is recommended that each laboratory establishes its own reference ranges based on representative patient collectives and/or test the validity of the manufacturer's commercial test kit data. The values have been established on serum and are given only as an example.

Assay Performance

Detection Limit

The **Limit of Detection (LOD)**, and **Limit of Blank (LOB)** have been determined following CLSI EP17-A2 guideline (Protocols for Determination of Limits of Detection and Limits of Quantitation). The LOB has been assessed as being 0.0 pg/mL. The LOD has been assessed as being 3.6 pg/mL.

Sensitivity

The **Functional Assay Sensitivity (FAS)**, detected by inter-assay precision of 20 %, is estimated in accordance with CLSI EP05-A2 guideline (Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods). It has been assessed as being 6.7 pg/mL.

The **Limit of Quantitation (LOQ)** is the lowest reported concentration level with total error (imprecision and bias) at 40 %. The LOQ is estimated in accordance with CLSI EP17-A guideline (Protocols for Determination of Limits of Detection and Limits of Quantitation). It has been assessed as being 6.9 pg/mL.

Specificity

The antibodies used in this assay are specific for the measurement of free PIGF-1.

The **cross reactivity** is determined in accordance with the CLSI EP7-A2 guideline (Interference Testing in Clinical Chemistry). The following substances were added to serum with PIGF concentrations of 12 pg/mL, 35 pg/mL or 480 pg/mL and found to cross-react at the concentrations indicated below:

Tested substance	Tested concentration	Observed cross reactivity
PIGF-2 (glycosylated)	10 000 pg/mL	13 %
PIGF-3	10 000 pg/mL	4 %
VEGF 165	10 000 pg/mL	No cross reactivity
VEGF/PIGF heterodimer	10 000 pg/mL	< 1 %

The **interference testing** is performed in accordance with the CLSI EP7-A2 guideline (Interference Testing in Clinical Chemistry). The following substances were added to serum with PIGF concentrations of 12 pg/mL, 35 pg/mL or 480 pg/mL and found not to interfere at the concentrations indicated below:

Tested substance	Tested concentration
Acetaminophen	200 mg/L
Acetylsalicylic Acid	652 mg/L
Ascorbic Acid	30 mg/mL
Caffeine	59 mg/L
Calcium	200 mg/L
Ethanol (99.5 %)	5 %
Folic acid	18 µg/mL
Gentamicin	10 mg/L
Heparin	3 000 U/L
Ibuprofen	500 mg/L

Accuracy/ Linearity

The linearity is determined in accordance with the CLSI EP6-A guideline (Evaluation of the Linearity of Quantitative Measurement Procedures); based on dilution with recombinant PIGF the linearity of the assay is demonstrated from the LOQ up to 7 000 pg/mL. Patient samples cannot be diluted.

Accuracy/ "High Dose Hook" Effect

No "High Dose Hook" Effect up to 800 000 pg/mL.

Precision/ Reproducibility for Intra Assay CV

This was evaluated using samples of different concentrations in accordance with the CLSI EP5-A2 guideline (Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods).

Concentration range	Within-assay CV %
7 – 15 pg/mL	≤ 20
15 – 40 pg/mL	≤ 8
40 – 150 pg/mL	≤ 5
> 150 pg/mL	≤ 3

Precision/ Reproducibility for Inter Assay CV

This was evaluated using samples of different concentrations in accordance with the CLSI EP5-A2 guideline (Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods).

Concentration range	Within-assay CV %
7 – 15 pg/mL	≤ 22
15 – 40 pg/mL	≤ 10
40 – 150 pg/mL	≤ 7
> 150 pg/mL	≤ 5

Disturbing Factors

This is determined in accordance with the CLSI EP7-A2 guideline (Interference Testing in Clinical Chemistry). The following substances were added to serum with PIGF concentrations of 12 pg/mL, 35 pg/mL or 480 pg/mL and found not to interfere at the concentrations indicated below:

Factor	Description
Bilirubin	No significant effect to 250 mg/L
Hemoglobin	No significant effect to 5 g/L
Human serum albumin	No significant effect to 60 g/L
Triglycerids	No significant effect to 30 g/L

Traceability

An International PIGF- Reference Preparation is not available. Therefore the assay is calibrated using a reference preparation of recombinant human PIGF as highest available standard. Dilutions of this preparation are checked by regression analysis and compared to theoretical expected results. Quality Control of new calibrator manufacturing ensures reproducibility and stability of calibration along time (according to internal procedure).

Bibliography

Analyte

- [1] Akolekar, R., A. Syngelaki, et al. Prediction of early, intermediate and late pre-eclampsia from maternal factors, biophysical and biochemical markers at 11-13 weeks. *Prenat Diagn* 2011, 31(1): 66-74.
- [2] Akolekar, R., E. Zaragoza, et al. Maternal serum placental growth factor at 11 + 0 to 13 + 6 weeks of gestation in the prediction of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008, 32(6): 732-9.

- [3] Andraweera, P. H., G. A. Dekker, et al. The vascular endothelial growth factor family in adverse pregnancy outcomes. *Hum Reprod Update* 2012, 18(4): 436-57.
- [4] Cowans, N. J., H. Alfthan, et al. Stability of first trimester placental growth factor in serum and whole blood. *Prenat Diagn* 2011, 31(12): 1193-7
- [5] Crispi, F., E. Llurba, et al. Predictive value of angiogenic factors and uterine artery Doppler for early- versus late-onset pre-eclampsia and intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008, 31(3): 303-9.
- [6] Lai, J., A. Pinas, et al. Maternal Serum Placental Growth Factor, Pregnancy-Associated Plasma Protein-A and Free beta-Human Chorionic Gonadotrophin at 30-33 Weeks in the Prediction of Pre-Eclampsia. *Fetal Diagn Ther* 2013, 33(3): 164-72.

Technology

- [A] Mathis G, Lehn JM.: Trace – Another Story of Time. *Isotopics* 1995; Vol. 9.
- [B] Mathis G. , *Clin. Chem.* 1993; 39:1953-9.
- [C] B-R-A-H-M-S KRYPTOR compact PLUS User Manual.
- [D] B-R-A-H-M-S KRYPTOR compact PLUS Manual.

Symbols

Symbols used in Instruction for Use and Product Labelling of B-R-A-H-M-S KRYPTOR compact PLUS products.

Symbol	Usage	Symbol	Usage	Symbol	Usage
Intended Use	Reference to the Intended use of the Medical Device	IVD	In Vitro Diagnostic Medical Device	LOT	Batch Code
CONT	Contents	CAL	Calibrator	CONTROL	Control
BUF	Buffer	SOLN 1	B-R-A-H-M-S KRYPTOR SOLUTION 1/B-R-A-H-M-S KRYPTOR compact SOLUTION 1	SOLN 2	B-R-A-H-M-S KRYPTOR SOLUTION 2/B-R-A-H-M-S KRYPTOR compact SOLUTION 2
SOLN 3	B-R-A-H-M-S KRYPTOR SOLUTION 3/B-R-A-H-M-S KRYPTOR compact SOLUTION 3	SOLN 4	B-R-A-H-M-S KRYPTOR SOLUTION 4/B-R-A-H-M-S KRYPTOR compact SOLUTION 4	CONT BAGS	Bags contained
BAGS	Bags	CONT PLATES	Plates contained	PLATES	Plates
CONT VIALS	Vials contained	VIALS	Vials	VIAL	Vial
H₂O	Use given Volume of distilled Water (conductivity of less than 50 µS/cm is recommended) for Reconstitution, e.g. 0.75 mL	LYOPH	Lyophilized, Freeze Dried	RCNS	Reconstitute
	Manufacturer		Use by		Green Dot according to German Law
®	Registered Trade Mark	TM	Trade Mark	REF	Article Number/Catalogue Number
	Contains sufficient for (Number of) tests, e.g. 50		Consult Instructions for Use		See Accompanying Compact Disk
	Biohazard		Wear Protective Gloves		Wear Safety Glasses

Symbol	Usage	Symbol	Usage	Symbol	Usage
	Wash hands		General Regulatory Sign		General Prohibitive Sign
	Do not Smoke		Do not Eat and Drink		Harmful
	Irritant	TRACE	Trade Mark for TRACE™-technology		CE Conformity Marking According to Directive 98/79/EC on In Vitro Diagnostic Medical Devices
	CE Conformity Marking According to Directive 98/79/EC on In Vitro Diagnostic Medical Devices, Annex II with Reg.Number of Notified Body		Temperature Limitation		Do not Reuse
	Caution, consult accompanying documents		Accidental Release Measures		Waste



Naudojimo instrukcija

B-R-A-H-M-S PIGF KRYPTOR



tik profesionaliam naudojimui

B-R-A-H-M-S yra registruotas prekių ženklas, priklausantis, B-R-A-H-M-S GmbH.

"Lumi4®-Tb" yra "Lumiphore, Inc." registruotas prekės ženklas, kurio naudojimo licencija suteikta B-R-A-H-M-S.

Kitų produktų pavadinimai šiame dokumente yra naudojami atpažinimo tikslais; jie gali būti atitinkamų bendrovių prekių ženklai ir/arba registruoti prekių ženklai.

TRACE™

Šio produkto pagaminimui ir/ar naudojimui taikomas vienas ar keli šie patentai: AU2003265294; EP1575416, EP2172220; JP4711972; KR1215701; MX297152, MX275242; PH12005500130; SG109728; US7407659, US7435419, US7947449, US5627027; ZL03822180.2

Data Ši versija pakeičia visas kitas versijas.

03.06.2013 Pakeitimai lyginant su ankstesne versija:

- Nauja versija



■ Paskirtis

B-R-A-H-M-S PIGF KRYPTOR yra automatiniis imunofluorescentinis tyrimas, skirtas žmogaus PIGF („Placental Growth Factor“, placentos augimo faktoriaus) koncentracijos kiekybiniam nustatymui žmogaus serume.

■ Prietaisai

B-R-A-H-M-S PIGF KRYPTOR gali būti naudojami su:

- B-R-A-H-M-S KRYPTOR
- B-R-A-H-M-S KRYPTOR compact
- B-R-A-H-M-S KRYPTOR compact PLUS

■ Įžanga

B-R-A-H-M-S PIGF KRYPTOR tyrimas naudojamas kaip pagalbinė nėščiųjų priežiūros priemonė, kuri taikoma atsižvelgiant į kitus biologinių ir klinikinių tyrimų duomenis, vertinant preeklampsijos išsivystymo tikimybę.

Sumažėjusi laisvo PIGF koncentracija rodo didesnę vėlesnės preeklampsijos būklės išsivystymo tikimybę.

PIGF yra angiogenezės faktorius ir priklauso kraujagyslių endotelio augimo faktorių šeimai (VEGF, „vascular endothelial growth factors“). PIGF veikia kaip vazodilatatorius, kuris išplečia motinos spiralinių arterijų skersmenį placencijos metu. Kraujotakoje PIGF daugiausia yra susijungęs su VEGF receptoriūmi-1 (kuris yra žinomas, kaip panaši į fms tirozino kinazė-1 arba Flt-1), bet taip pat egzistuoja ir laisva forma.

Preeklampsija, kuriai būdinga gestacinio laikotarpio hipertenzija ir proteinurija, yra pagrindinė perinatalinio bei motinos sergamumo ir mirštamumo priežastis, pasauliniu mastu ši komplikacija išsivysto maždaug 2–8 % nėštumo atvejais.

Klinikinis preeklampsijos vaizdas gali būti įvairus, nuo lengvos arba vėlyvosios formos iki sunkios arba ankstyvosios formos, kai tenka gimdyti dar iki 34 nėštumo savaitės.

■ Turinys

Komplektas

B-R-A-H-M-S PIGF KRYPTOR

CONT

REF 844.075



galiojimo laikas nurodytas etiketėje

Pavadinimas	Kiekis	Kokybė	Aprašymas
K KONJUGATA S	VIAL 1	LYOPH	Polikloniniai antikūnai prieš žmogaus PIGF, konjuguoti su Lumi4®-Tb, buferis, jaučio albuminas, žiurkės imunoglobulinai, jaučio imunoglobulinai, ožkos imunoglobulinai, trehalozė, manitolis
XL KONJUGATA S	VIAL 1	paruošta naudoti	Monokloniniai antikūnai prieš žmogaus PIGF, konjuguoti su Cyanin5.5, buferis, jaučio albuminas, žiurkės imunoglobulinai, jaučio imunoglobulinai, ožkos imunoglobulinai, katonas
Brūkšninio kodo kortelė	1	paruošta naudoti	žr. B-R-A-H-M-S KRYPTOR compact PLUS naudotojo vadovą. Brūkšninio kodo kortelėje yra visa informacija, reikalinga naujai reagento partijai įregistruoti.

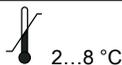
Priedai

B-R-A-H-M-S PIGF KRYPTOR CAL

CAL

| komplektą neįeina.

REF 84491



2...8 °C

galiojimo laikas
nurodytas etiketėje**Paskirtis:** Pakoreguoti standartinę kreivę, kuri išsaugota B-R-A-H-M-S KRYPTOR compact PLUS.

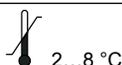
Pavadinimas	Kiekis	Kokybė	Aprašymas
B-R-A-H-M-S PIGF KRYPTOR CAL	VIALS 6 (0,85 mL)	LYOPH	Normali karščiu apdorota žmogaus plazma, iš kurios pašalintas fibrinas, rekombinantinis žmogaus PIGF, katonas
Brūkšninio kodo kortelė	1	paruošta naudoti	Žr. B-R-A-H-M-S KRYPTOR compact PLUS naudotojo vadovą. Brūkšninio kodo kortelėje yra informacija apie kalibratoriaus partiją ir jo koncentraciją.

B-R-A-H-M-S PIGF KRYPTOR KK

CONTROL

| komplektą neįeina.

REF 84492



2...8 °C

galiojimo laikas
nurodytas etiketėje**Paskirtis:** Kokybės kontrolė pradėjus naudoti B-R-A-H-M-S KRYPTOR compact PLUS analizei.

Pavadinimas	Kiekis	Kokybė	Aprašymas
B-R-A-H-M-S PIGF KRYPTOR Kontrolė 1	VIALS 2 (2 mL)	LYOPH	Normali karščiu apdorota žmogaus plazma, iš kurios pašalintas fibrinas, rekombinantinis žmogaus PIGF, katonas
B-R-A-H-M-S PIGF KRYPTOR Kontrolė 2	VIALS 2 (2 mL)	LYOPH	Normali karščiu apdorota žmogaus plazma, iš kurios pašalintas fibrinas, rekombinantinis žmogaus PIGF, katonas
B-R-A-H-M-S PIGF KRYPTOR Kontrolė 3	VIALS 2 (2 mL)	LYOPH	Normali karščiu apdorota žmogaus plazma, iš kurios pašalintas fibrinas, rekombinantinis žmogaus PIGF, katonas
Brūkšninio kodo kortelė	1	paruošta naudoti	Žr. B-R-A-H-M-S KRYPTOR compact PLUS naudotojo vadovą. Brūkšninio kodo kortelėje pateikiama informacija apie kontrolinės medžiagos partiją, ypač apie tikslines koncentracijas, gaunamas standartines paklaidas ir priimtinas koncentracijos diapazonus. Ši informacija rodoma B-R-A-H-M-S KRYPTOR compact PLUS monitoriaus ekrane kokybės kontrolės skyriuje.
Etiketės su brūkšninio kodu	20 kiekvieniui kontrolinei medžiagai	paruošta naudoti	Žr. B-R-A-H-M-S KRYPTOR compact PLUS naudotojo vadovą. Pripildytos etiketės su brūkšninio kodu naudojamos kontrolinių mėginių identifikavimui, kai atliekama analizė su B-R-A-H-M-S KRYPTOR compact PLUS

Kiti rekvizitai

| komplektą neįeina.

B-R-A-H-M-S KRYPTOR compact PLUS naudojimo reikmenys

Pavadinimas	REF
B-R-A-H-M-S KRYPTOR BUFFER	89970
B-R-A-H-M-S KRYPTOR compact SOLUTION 1	89981
B-R-A-H-M-S KRYPTOR compact SOLUTION 2	89982
B-R-A-H-M-S KRYPTOR compact SOLUTION 3	89983
B-R-A-H-M-S KRYPTOR compact SOLUTION 4	89984
B-R-A-H-M-S KRYPTOR compact DILCUP	89985
B-R-A-H-M-S KRYPTOR compact REACT	89986

■ Atsargumo priemonės



Laikykitės vartotojui skirtų nurodymų, kurie pateikiami B-R-A-H-M-S KRYPTOR compact PLUS vartotojo vadove ir šiame dokumente.



- Atkreipkite dėmesį į galiojimo datas, nurodytas ant etiketės.
- Negalima maišyti reagentų iš skirtingų reagentų rinkinių.
- Rinkinio elementus laikykite kartu.
- Saugokite reagentus nuo užkrėtimo mikrobais.



Neapdorotos reagentuose esančios žmogaus ar gyvūninės kilmės medžiagos buvo testuotos patvirtintais rinkiniais ir gautas neigiamas rezultatas dėl anti-ŽIV 1, anti-ŽIV 2, anti-hepatito C viruso antikūnų ir HB antigeno. Tačiau neįmanoma absoliučiai garantuoti, kad šie preparatai neperduos hepatito, ŽIV viruso ar bet kurios kitos virusinės infekcijos; visos neapdorotos žmogaus ar gyvūninės kilmės medžiagos, įskaitant mėginius, kurie bus analizuojami, turi būti laikomos potencialiai užkrečiančiomis.



Dirbant su reagentais ir pacientų mėginiais privalu laikytis visuotinai pripažintų saugumo instrukcijų ir laboratorijos darbo metodų.



- Perpylimui nenaudokite burnos.
- Po darbo nusiplaukite rankas.



- Darbe dėvėkite apsauginius drabužius, apsaugines pirštines ir apsauginius akinius.



- Nevalgykite, negerkite ir nerūkykite patalpose, kuriose dirbama su mėginiais ar reagentų rinkiniais.



- Išsiliejusias medžiagas išvalykite sugeriamuoju popieriumi.
- Visos valymui naudotos medžiagos turi būti šalinamos kaip užkrečiamos laboratorijos atliekos.
- Neleiskite, kad atliekos patektų į kanalizaciją, vandenį, gruntą.



- Panaudotas reagentų lėkštes ir reagentų rinkinius reikia šalinti kaip užkrečiančias laboratorijos atliekas pagal vietos valdžios potvarkius.
- Tuščios talpyklos turi būti gražintos vietos perdirbėjams.

■ Principas

B-R-A-H-M-S KRYPTOR compact PLUS matavimo principas remiasi TRACE™ technologija (laikui bėgant sugerama papildyta kriptato emisija (Time-Resolved Amplified Cryptate Emission)), kuri matuoja signalą, kurį su uždelsimu išleidžia imuninis kompleksas. TRACE™ technologijos pagrindą sudaro neradioaktyvios energijos perdavimas iš donoro (kriptato) akceptoriumi (XL). Donoro (kriptatas) ir akceptoriumi (XL) artumas, kai jie yra imuninio komplekso dalis, ir spektrinis persidengimas tarp donoro emisijos ir akceptoriumi absorbcijos spektrų, viena vertus, suintensyvina fluorescencinį kriptato signalą, kita vertus, prailgina akceptoriumi signalo trukmę ir leidžia išmatuoti uždelstą fluorescenciją.

Analitės koncentracijos tikslus matavimas: Kai mėginys yra sužadinamas su azoto lazeriu 337 nm, donoras (kriptatas) išleidžia ilgalaikį fluorescencinį signalą milisekundžių diapazone 620 nm, tuo tarpu akceptoriumi (XL) sukuria trumpalaikį signalą nanosekundžių diapazone 707 nm.

Kai du komponentai yra susieti imuniniame komplekse, ir signalo papildymas, ir akceptoriumi signalo trukmės pailgėjimas įvyksta 707 nm, taigi, tai galima išmatuoti per mikro sekundes. Ilgai išliekantys signalai yra proporcingi matuojamos analitės koncentracijai.

Patikima apsauga nuo trukdžių: Nespecifiniai signalai, t.y. trumpalaikiai ir nesusieto akceptoriumi XL signalai bei terpei būdingi trukdžių signalai, kuriuos sukelia natūrali mėginio fluorescencija, yra pašalinami dėl fluorescencijos matavimo laiko uždelsimo. Kriptato sukurtas 620 nm signalas pasitarnauja kaip vidinė nuoroda ir yra matuojamas vienu metu su ilgalaikiu akceptoriumi 707 nm signalu, kuris yra specifinis signalas. Trukdžius sukeliančios įtakos, pvz., iš drumsto serumo, yra automatiškai ištaisomos panaudojant viduje apskaičiuotą šių bangų ilgių intensyvumo proporciją.

■ Instrukcijos

Mėginio kiekis	70 µL
Inkubacijos laikas	29 min
Rezultatai yra pateikiami šiais matavimo vienetais	pg/mL
Perskaičiavimo koeficientas	netaikoma
Tiesioginio matavimo diapazonas	3,6...7 000 pg/mL
Matavimo diapazonas su automatinu atskiedimu	netaikoma
Mėginio tipas	serumas
Rinkinio patvarumas pradėjus jį naudoti	15 dienos
Kalibratorius	1 taškas
Kalibravimo patvarumas	7 dienos
Analizės principas	sumuštinio



- Jei tyrimas atliekamas per 24 valandas nuo kraujo paėmimo, mėginius saugokite 2...8 °C. Jei ne, mėginius reikia padalyti į lygias porcijas ir laikyti užšaldytus (-20 °C).
- Neturėtų būti naudojama plazma su citratu, heparinu ir EDTA.
- Įdėkite mėginį į mėgintuvėlį, tinkamą naudoti su B-R-A-H-M-S KRYPTOR compact PLUS (11–17 mm skersmens). Tai gali būti pirminis mėgintuvėlis.
- Mėgintuvėlyje turi būti minimalus tūris, kuris gali skirtis, priklausomai nuo mėgintuvėlio skersmens. 13 mm skersmens mėgintuvėliui dar reikės papildomai 150 µL mėginio.
- Manoma, kad PIGF koncentracija pacientų mėginiuose neturi viršyti tiesioginio matavimo diapazono. Mėginių negalima skiesti.
- Geltos, hemolitiniai ar hiperlipeminių mėginių arba mėginių, kurie yra drumsti ar turi fibrino, rezultatai gali būti netikslūs. Tokius mėginius B-R-A-H-M-S KRYPTOR compact PLUS pažymi.

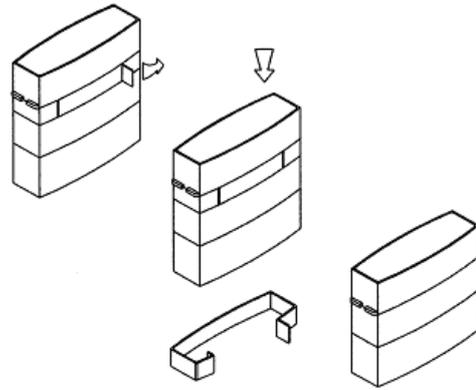
B-R-A-H-M-S KRYPTOR compact PLUS veikimas ir priežiūra aprašyti atitinkamame naudotojo vadove.

Atidarius reagentą jis gali būti laikomas B-R-A-H-M-S KRYPTOR compact PLUS nurodytoje vietoje. Kiekvienas reagentų vienetas yra individualiai identifikuojamas (brūkšninio kodu) ir jo tinkamumo naudoti po atidarymo laiką kontroliuoja įrenginys.

Norint paruošti reagentų vieneta, reikia atlikti šiuos veiksmus:

- Nuimkite apsauginę reagentų pakuotės juostelę.
- Įstumkite dangtelį jį stipriai paspausdami (žr. schemą apačioje)

Atsargiai nuimkite visą foliją.



Rinkinio atidarymas

Pastaba: Su reagentų vieneta visada elkitės atsargiai, kad nesusidarytų putų ar burbuliukų. Susidariusios putos ar burbuliukai gali pakenkti tinkamam reagentų aptikimui bei reagentų pasiskirstymui. Kad neliktų putų/burbuliukų, iki naudojimo rinkinį palaikykite prietaise B-R-A-H-M-S KRYPTOR compact PLUS 5–10 min.

Standartinės kreivės B-R-A-H-M-S KRYPTOR compact PLUS sukurti nereikia.

Įrenginys išsaugo reikiamą informaciją kai perskaito brūkšninį kodą nuo reagentų kortelės. Kalibravimą reikia atlikti kiekvienai naujai reagentų partijai, po to jį reikia reguliariai pakartoti. B-R-A-H-M-S KRYPTOR compact PLUS automatiškai nurodo, kad reikia atlikti kalibravimą. Ekrane gali būti rodoma tiek atmintyje išsaugota, tiek naujai sukalibruota standartinė kreivė.

Reikia atlikti šiuos veiksmus:

- Junginiai ir mėginys sudedami į reakcijų padėklą ir siunčiamas signalas periodiškai matuojamas.
- Išmatavus fluorescencinį signalą, iš programos gauti duomenys palyginami su išsaugota standartine kreive.

Kalibravimas CAL

- Kiekviename buteliuke parenkite tokio distiliuoto vandens tūrio tirpalą (rekomenduojamas mažesnis laidumas nei 50 µS/cm), koks nurodytas buteliuko etiketėje.
- Palaukite 15 min, kol liofilizuotos medžiagos visiškai ištirps.
- Parengtą tirpalą atsargiai pamaišykite.
- Kalibravimą reikia atlikti su kiekviena nauja reagentų rinkinių partija, po to B-R-A-H-M-S KRYPTOR compact PLUS jį nuolat automatiškai pakartoja, kad būtų vėl suderinta standartinė kreivė.
- Kalibratorių (kalibratorius) naudokite tik vieną kartą.
- Nepalikite kalibratoriaus (kalibratorių) kambario temperatūroje arba ant sukamojo įrenginio ilgiau nei 5 valandos.
- Kalibratoriaus brūkšninio kodo kortelė turi būti nuskaitoma kiekvienai naujai kalibratorių partijai.
- Daugiau informacijos rasite B-R-A-H-M-S KRYPTOR compact PLUS naudotojo vadove.

Kontrolė CONTROL

- Rekomenduojama kontrolinę analizę atlikti bent kartą per dieną ir po kiekvieno kalibravimo.
- Kontrolės mėgintuvėlis apdorojamas taip pat, kaip ir mėginio mėgintuvėlis.
- Kiekviename buteliuke parenkite tokio distiliuoto vandens tūrio tirpalą (rekomenduojamas mažesnis laidumas nei 50 µS/cm), koks nurodytas buteliuko etiketėje.
- Palaukite 15 min, kol liofilizuotos medžiagos visiškai ištirps.
- Parengtą tirpalą atsargiai pamaišykite.
- Po tirpalo parengimo buteliuko nelaikykite ilgiau nei 5 valandos 18...25 °C arba 24 valandos 2...8 °C.
- Rekomenduojama padalyti buteliuke parengtą tirpalą į bandinius, kuriuos galima laikyti užšaldytus -20 °C temperatūroje iki 1 mėnuo.
- Nedelsdami naudokite vieną iš mėgintuvėlių matavimui.
- Atšildę porciją, švelniai pamaišykite ir nedelsdami naudokite matavimui.
- Kartą atšildžius, kontrolinės porcijos negalima vėl užšaldyti.
- Pripildytos etiketės su brūkšninio kodo naudojamos kontrolinių mėginių identifikavimui, kai atliekama analizė su B-R-A-H-M-S KRYPTOR compact PLUS.
- Kontrolės rinkinio brūkšninio kodo kortelė turi būti nuskaitoma kiekvienai naujai kontrolės partijai.
- Daugiau informacijos rasite B-R-A-H-M-S KRYPTOR compact PLUS naudotojo vadove.

■ Kokybės kontrolė

Gera laboratorijos darbo praktika reikalauja, kad kontroliniai mėginiai būtų reguliariai matuojami siekiant užtikrinti gautų rezultatų kokybę. Šie mėginiai turi būti apdorojami lygiai kaip pat kaip ir analizės mėginiai, be to, rekomenduojama, kad rezultatai būtų analizuojami naudojant atitinkamus statistikos metodus.

Jeigu reikia, B-R-A-H-M-S KRYPTOR compact PLUS gali automatiškai nustatyti laiko tarpais patikrinti analizės kokybę pritaikant statistinę analizę, kuri remiasi Levey Jennings grafikai.

Būtina atitikti nacionalinius kokybės užtikrinimo potvarkius kiekybiniais testams medicinos laboratorijoje (**dabartinė versija**). Pavyzdžiui, testų tikslumas turi būti stebimas naudojant pačioje laboratorijoje esančias ir/ar įsigijamas kontrolės medžiagas. Jei gaunamos nepriimtinos kontrolinės vertės, veikite taip, kaip yra nurodyta standartinės laboratorijos diagnostikos procedūrose, kad būtų nustatyta priežastis ir įgyvendintos ištaisymo priemonės.

■ Pasiklovimo intervalas

Normalūs tiriamieji, ne nėštumo metu

100 sveikais laikomų vyrų ir nesilaukiančių moterų tyrimas parodė, kad 95 % mėginiuose kiekis buvo mažesnis nei 16,5 pg/mL. Vidutinė reikšmė buvo 10,3 pg/mL.

Normalios reikšmės nėštumo metu

Tęstiniame „Fetal Medicine Foundation“, JK, tyrime, kuriame dalyvavo 798 nėščiujų, gauti tokie B-R-A-H-M-S PIGF KRYPTOR analizės rezultatai:

Gestacinis amžius	n	5-oji procentilė (pg/mL)	Mediana (pg/mL)	95-oji procentilė (pg/mL)
8	99	9,3	17,1	28,9
9	100	11,7	22,7	37,8
10	150	16,2	28,2	55,0
11	83	19,0	32,7	61,0
12	231	21,3	42,3	96,7
13	122	25,2	54,7	100,4
14	13	34,3	61,6	132,0

Pastaba: Kiekvienai laboratorijai rekomenduojama nustatyti savo atskaitinio diapazono ribas, pagrįstas pakankamai didelio pacientų skaičiaus duomenimis, ir (arba) patikrinti, ar galioja gamintojo parduodamo tyrimų rinkinio duomenys. Reikšmės nustatytos naudojant serumą ir pateikiamos tik kaip pavyzdys.

■ Tyrimų metodo charakteristikos

Aptikimo riba

Aptikimo riba (LOD, Limit of Detection) ir **Tuščioji riba (LOB, Limit of Blank)** buvo nustatytos pagal CLSI EP17-A2 direktyvą („Protocols for Determination of Limits of Detection and Limits of Quantitation“). Nustatyta LOB reikšmė 0,0 pg/mL. Nustatyta LOD reikšmė 3,6 pg/mL.

Jautrumas

Funkcinis tyrimo jautrumas („**Functional Assay Sensitivity (FAS)**“), nustatytas vertinant tikslumą palyginant tyrimus tarpusavyje ir lygus 20 %, yra vertinamas pagal CLSI EP05-A2 direktyvą („Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods“). Nustatyta reikšmė 6,7 pg/mL.

Kiekybinio nustatymo riba („**Limit of Quantitation (LOQ)**“) yra mažiausias stebėtas koncentracijos lygmuo su bendrąja paklaida (rezultatų nesutapimas ir paklaida) – 40 %. LOQ yra vertinama pagal CLSI EP17-A2 direktyvą („Protocols for Determination of Limits of Detection and Limits of Quantitation“). Nustatyta reikšmė 6,9 pg/mL.

Specifiškumas

Šiame tyrime naudojami antikūnai yra specialiai skirti laisvo PIGF-1 matavimui.

Kryžminės reakcijos nustatomos pagal CLSI EP7-A2 direktyvą („Interference Testing in Clinical Chemistry“). Į serumą su PIGF 12 pg/mL, 35 pg/mL arba 480 pg/mL koncentracijomis buvo pridėta šių medžiagų ir nustatyta, kad kryžminės reakcijos vyksta esant žemiau nurodytoms koncentracijoms:

Tirta medžiaga	Tirta koncentracija	Stebėtos kryžminės reakcijos
PIGF-2 (glikozilintas)	10 000 pg/mL	13 %
PIGF-3	10 000 pg/mL	4 %
VEGF 165	10 000 pg/mL	Kryžminių reakcijų nėra
VEGF/PIGF heterodimeras	10 000 pg/mL	< 1 %

Trukdžių tyrimas atliekamas pagal CLSI EP7-A2 direktyvą („Interference Testing in Clinical Chemistry“). Į serumą su PIGF 12 pg/mL, 35 pg/mL arba 480 pg/mL koncentracijomis buvo pridėta šių medžiagų ir nustatyta, kad trukdančios sąveikos reakcijos nepasireiškia esant žemiau nurodytoms koncentracijoms:

Tirta medžiaga	Tirta koncentracija
Acetaminofenas	200 mg/L
Acetilsalicilo rūgštis	652 mg/L
Askorbo rūgštis	30 mg/mL
Kofeinas	59 mg/L
Kalcis	200 mg/L
Etanolis (99,5 %)	5 %
Folio rūgštis	18 µg/mL
Gentamicinas	10 mg/L
Heparinas	3 000 U/L
Ibuprofenas	500 mg/L

Tikslumas/Tiesiškumas

Tiesiškumas nustatomas pagal CLSI EP6-A2 direktyvą („Evaluation of the Linearity of Quantitative Measurement Procedures“); atsižvelgiant į atskiedimus rekombinantiniu PIGF, tyrimo tiesiškumas pasireiškia nuo LOQ iki 7 000 pg/mL. Pacientų mėginių negalima skiesti.

Tikslumas/ "Užkabinimo didelėmis dozėmis" efektas

Nėra "didelės dozės kablio" efekto iki 800 000 pg/mL.

Tikslumas/ Pasikartojamumas atliekant vidinį širdies ir kraujagyslių tyrimą

Tai buvo vertinama su skirtingos koncentracijos mėginiais pagal CLSI EP5-A2 direktyvą („Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods“).

Koncentracijos diapazonas	CV % pačiame tyrime
7–15 pg/mL	≤ 20
15–40 pg/mL	≤ 8
40–150 pg/mL	≤ 5
> 150 pg/mL	≤ 3

Tikslumas/ Pasikartojamumas atliekant tarpinį širdies ir kraujagyslių tyrimą

Tai buvo vertinama su skirtingos koncentracijos mėginiais pagal CLSI EP5-A2 direktyvą („Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods“).

Koncentracijos diapazonas	CV % pačiame tyrime
7–15 pg/mL	≤ 22
15–40 pg/mL	≤ 10
40–150 pg/mL	≤ 7
> 150 pg/mL	≤ 5

Ardantys veiksniai

Nustatoma pagal CLSI EP7-A2 direktyvą („Interference Testing in Clinical Chemistry“). Į serumą su PIGF 12 pg/mL, 35 pg/mL arba 480 pg/mL koncentracijomis buvo pridėta šių medžiagų ir nustatyta, kad trukdančios sąveikos reakcijos nepasireiškia esant žemiau nurodytoms koncentracijoms:

Faktorius	Aprašymas
Bilirubinas	Be reikšmingo poveikio iki 250 mg/L
Hemoglobinas	Be reikšmingo poveikio iki 5 g/L
Žmogaus serumo albuminas	Be reikšmingo poveikio iki 60 g/L
Trigliceridai	Be reikšmingo poveikio iki 30 g/L

Susekamumas

Tarptautinio PIGF etaloninio preparato nėra. Todėl tyrimas kalibruojamas naudojant etaloninį preparatą su rekombinaciniu žmogaus PIGF, kaip aukščiausiu esamu standartu. Šio preparato atskiedimai tikrinami regresinės analizės metodais ir palyginami su teoriškai tikėtiniais rezultatais. Naujo kalibratoriaus pagaminimo kokybės kontrolė garantuoja kalibravimo atkuriamumą ir stabilumą per ilgesnį laiką (pagal vidinę procedūrą).

Bibliografija

Analitė

- [1] Akolekar, R., A. Syngelaki, et al. Prediction of early, intermediate and late pre-eclampsia from maternal factors, biophysical and biochemical markers at 11-13 weeks. *Prenat Diagn* 2011, 31(1): 66-74.
- [2] Akolekar, R., E. Zaragoza, et al. Maternal serum placental growth factor at 11 + 0 to 13 + 6 weeks of gestation in the prediction of preeclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008, 32(6): 732-9.

Simboliai

Simboliai, naudojami B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact PLUS gaminių naudojimo instrukcijoje ir gaminių žymėjimui.

Simbolis	Vartojimas	Simbolis	Vartojimas	Simbolis	Vartojimas
Intended Use	Nuoroda į numatytąją medicinos įrenginio paskirtį	IVD	Medicinos įrenginys in vitro diagnostikai	LOT	Partijos kodas
CONT	Turinys	CAL	Kalibratorius	CONTROL	Kontrolė
BUF	Buferis	SOLN 1	B·R·A·H·M·S KRYPTOR TIRPALAS 1/B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact TIRPALAS 1	SOLN 2	B·R·A·H·M·S KRYPTOR TIRPALAS 2/B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact TIRPALAS 2
SOLN 3	B·R·A·H·M·S KRYPTOR TIRPALAS 3/B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact TIRPALAS 3	SOLN 4	B·R·A·H·M·S KRYPTOR TIRPALAS 4/B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact TIRPALAS 4	CONT BAGS	Turimi maišeliai
BAGS	Maišeliai	CONT PLATES	Turimos lėkštės	PLATES	Lėkštės
CONT VIALS	Turimi buteliukai	VIALS	Buteliukai	VIAL	Buteliukas
H₂O	Tirpalui parengti naudokite nurodytą kiekį distiliuoto vandens (rekomenduojamas specifinis laidumas, mažesnis kaip 50 μS/cm), pvz., 0,75 mL	LYOPH	Liofilizuotas, užšaldytas išdžiovin-tas	RCNS	Paruoškite tirpalą
	Gamintojas		Naudoti iki		Žalioji taškas pagal Vokietijos įstatymus
®	Registruotas prekių ženklas	TM	Prekių ženklas	REF	Prekės numeris / katalogo numeris

- [3] Andraweera, P. H., G. A. Dekker, et al. The vascular endothelial growth factor family in adverse pregnancy outcomes. *Hum Reprod Update* 2012, 18(4): 436-57.
- [4] Cowans, N. J., H. Alfthan, et al. Stability of first trimester placental growth factor in serum and whole blood. *Prenat Diagn* 2011, 31(12): 1193-7
- [5] Crispi, F., E. Llurba, et al. Predictive value of angiogenic factors and uterine artery Doppler for early- versus late-onset pre-eclampsia and intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008, 31(3): 303-9.
- [6] Lai, J., A. Pinas, et al. Maternal Serum Placental Growth Factor, Pregnancy-Associated Plasma Protein-A and Free beta-Human Chorionic Gonadotrophin at 30-33 Weeks in the Prediction of Pre-Eclampsia. *Fetal Diagn Ther* 2013, 33(3): 164-72.

Technologija

- [A] Mathis G, Lehn JM.: Trace – Another Story of Time. *Isotopics* 1995; Vol. 9.
- [B] Mathis G., *Clin. Chem.* 1993; 39:1953-9.
- [C] B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact PLUS vartotojo vadovą.
- [D] B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact PLUS vadovas.

Simbolis	Vartojimas	Simbolis	Vartojimas	Simbolis	Vartojimas
	Yra pakankamai (skaičius) testų, pvz., 50		Paskaitykite naudojimo instrukcijas		Žiūrėkite pridedamą kompaktinį diską
	Biologinis pavojus		Mūvėkite apsaugines pirštines		Nešiokite apsauginius akinius
	Plaukite rankas		Bendras reglamentinis ženklas		Bendras draudžiamasis ženklas
	Nerūkyti		Nevalgyti ir negerti		Kenksmingas
	Dirginantis	TRACE	TRACE™ technologijos prekės ženklas		CE atitikties žymėjimas pagal 98/79/EB direktyvą dėl in vitro diagnostikos medicinos prietaisų
	CE atitikties žymėjimas pagal 98/79/EB direktyvą dėl medicinos įrenginių in vitro diagnostikai, II priedą su notifikuotos organizacijos registracijos numeriu		Temperatūros apribojimas		Nenaudoti pakartotinai
	Atsargiai, skaitykite pridedamus dokumentus		Atsargumo priemonės, taikomos netyčinio išleidimo atveju		Atliekos



Instruction for Use

B·R·A·H·M·S sFlt-1 KRYPTOR

IVD B·R·A·H·M·S is a registered trademark of B·R·A·H·M·S GmbH.
for professional use only Lumi4®-Tb is a registered trademark of Lumiphore, Inc., licensed for use by B·R·A·H·M·S.
only Other product names in this document are used for identification purposes; they may be trademarks and/or registered trademarks of their respective companies.

TRACE™ The manufacture and/or use of this product is covered by one or more of the following patents:
AU2003265294, AU2009202176, CA2496253, EP1575416, EP2172220, EP2305301, EP2308507, HK1142535, HK1085368, HK1156521, HK1156233, IL166393, IN218/CHENP/2005, MXPA05000832

Date **This version supersedes all earlier versions.**
19.03.2018 Changes versus previous version

- KRYPTOR GOLD implemented
- Adjustment of Limit of Blank (LOB)
- Completion of existing precision profile
- Addition of Reference (Salahuddin et al)

■ Intended Purpose/Intended Use

B·R·A·H·M·S sFlt-1 KRYPTOR is an automated immunofluorescent assay for the quantitative determination of the concentration of sFlt-1 (soluble fms-like tyrosine kinase 1, also known as VEGF receptor-1) in human serum and EDTA plasma.

sFlt-1 levels are significantly increased while concentrations of circulating free PIGF are significantly decreased. Significantly reduced levels of free PIGF have been shown in pregnant women who subsequently develop pre-eclampsia.^{[4] [5]}

Measurement of sFlt-1 levels together with PIGF levels in maternal serum starting in mid pregnancy can improve the current diagnostic workup of patients with suspected pre-eclampsia, which includes clinical symptoms, proteinuria and Uterine artery Doppler velocimetry. The sFlt-1/PIGF ratio is a tool for the diagnosis of pre-eclampsia by discriminating between pre-eclamptic pregnancies and other forms of pregnancy-related hypertensive disorders. In addition, the sFlt-1/PIGF ratio may be a valuable prognostic tool of subsequent maternal and fetal adverse outcome in women diagnosed with pre-eclampsia.^{[6][7][8][9]}

■ Instruments

B·R·A·H·M·S sFlt-1 KRYPTOR may be used on:

- B·R·A·H·M·S KRYPTOR
- B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact
- B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact PLUS
- B·R·A·H·M·S KRYPTOR GOLD

Availability of instrument depends on registration in the country.

■ Introduction

The B·R·A·H·M·S sFlt-1 KRYPTOR assay is intended to be used - together with the B·R·A·H·M·S PIGF plus KRYPTOR assay and additional clinical and diagnostic findings - as an aid in the diagnosis of pre-eclampsia and/or short-term prognosis of pre-eclampsia in pregnant women with suspicion of pre-eclampsia.

Pre-eclampsia, which affects about 2-8 % of pregnancies, is a major cause of perinatal and maternal morbidity and mortality. First clinical symptoms of pre-eclampsia such as new onset of hypertension and proteinuria are observed after 20 weeks of gestation. Clinically, pre-eclampsia may vary from mild to severe forms, requiring delivery before 34 weeks of gestation. The severe form of pre-eclampsia, HELLP syndrome (Hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets), occurs in about 20 % of women affected by pre-eclampsia.^{[1] [2]}

Although the cause of pre-eclampsia remains unclear, the syndrome may be initiated by an imbalance of placental factors that induce endothelial dysfunction. The antiangiogenic factor sFlt-1 (soluble fms-like tyrosine kinase) acts as potent antagonist of proangiogenic factors such as Placental Growth Factor (PIGF) by adhering to the receptor-binding domains, preventing the interaction with endothelial receptors and thereby inducing endothelial dysfunction.^[3]

During pregnancy, PIGF levels increase progressively in first and second trimester and decrease towards term. In women with clinical pre-eclampsia,

■ Contents

Kit

B·R·A·H·M·S sFit-1 KRYPTOR

CONT

REF 845.075



see label for expiry date

Name	Quantity	Quality	Description
K-CONJUGATE	VIAL 1	ready for use	1 Anti-sFit-1 monoclonal antibody conjugate with Lumi4®-Tb, buffer, bovine albumin, bovine immunoglobulins, mouse immunoglobulins, dextran, kathon
XL-CONJUGATE	VIAL 1	ready for use	1 Anti-sFit-1 monoclonal antibody conjugate with Cyanin5.5, buffer, bovine albumin, bovine immunoglobulins, mouse immunoglobulins, dextran, kathon
Bar code card	1	ready for use	see the B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact PLUS/KRYPTOR GOLD user manual. The bar code card contains all information needed for the registration of a new reagent lot.

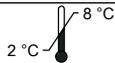
Accessories

B·R·A·H·M·S sFit-1 KRYPTOR CAL

CAL

Not supplied with the kit.

REF 84591



see label for expiry date

Intended Purpose/Intended Use: To readjust the standard curve memorized in B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact PLUS/KRYPTOR GOLD.

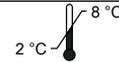
Name	Quantity	Quality	Description
B·R·A·H·M·S sFit-1 KRYPTOR CAL 1	VIALS 6	LYOPH	Recombinant sFit-1, human defibrinated plasma, kathon, acid citric
B·R·A·H·M·S sFit-1 KRYPTOR CAL 2	VIALS 6	LYOPH	Recombinant sFit-1, human defibrinated plasma, kathon, acid citric
Bar code card	1	ready for use	See the B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact PLUS/KRYPTOR GOLD user manual. The bar code card contains information related to the calibrator lot including its concentration

B·R·A·H·M·S sFit-1 KRYPTOR QC

CONTROL

Not supplied with the kit.

REF 84592



see label for expiry date

Intended Purpose/Intended Use: Quality control on board of B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact PLUS/KRYPTOR GOLD for the assay.

Name	Quantity	Quality	Description
B·R·A·H·M·S sFit-1 KRYPTOR Control 1	VIALS 2	LYOPH	Recombinant sFit-1, human defibrinated plasma, kathon, acid citric
B·R·A·H·M·S sFit-1 KRYPTOR Control 2	VIALS 2	LYOPH	Recombinant sFit-1, human defibrinated plasma, kathon, acid citric
B·R·A·H·M·S sFit-1 KRYPTOR Control 3	VIALS 2	LYOPH	Recombinant sFit-1, human defibrinated plasma, kathon, acid citric
Bar code card	1	ready for use	See the B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact PLUS/KRYPTOR GOLD user manual. The bar code card contains information related to the control lot, particularly the target concentrations, the standard deviations obtained and the concentration acceptance ranges. This information is visible on the B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact PLUS/KRYPTOR GOLD monitor screen in the quality control section.
Bar code stick-on labels	32 for each control	ready for use	See the B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact PLUS/KRYPTOR GOLD user manual. The bar code stick-on labels are used for identifying the controls when assayed on B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact PLUS/KRYPTOR GOLD

Other requisites

Not supplied with the kit.

B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact PLUS Consumables

Name	REF
B·R·A·H·M·S KRYPTOR BUFFER	89970
B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact SOLUTION 1	89981
B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact SOLUTION 2	89982
B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact SOLUTION 3	89983
B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact SOLUTION 4	89984
B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact DILCUP	89985
B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact REACT	89986

B·R·A·H·M·S Consumables KRYPTOR GOLD

Name	REF
B·R·A·H·M·S KRYPTOR BUFFER	89970
B·R·A·H·M·S Solution 1 KRYPTOR GOLD	89991
B·R·A·H·M·S Solution 2 KRYPTOR GOLD	89992
B·R·A·H·M·S Solution 3 KRYPTOR GOLD	89993
B·R·A·H·M·S Solution 4 KRYPTOR GOLD	89994
B·R·A·H·M·S Dilution Plates KRYPTOR GOLD	89995
B·R·A·H·M·S Reaction Plates KRYPTOR GOLD	89996

■ Precautions

	Follow the information given in the user manual of the B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact PLUS/KRYPTOR GOLD and in this document.
--	--

	<ul style="list-style-type: none"> – Check the expiration dates specified on the label. – Reagents from different reagent kits should not be mixed. – Do not separate the elements of a unit. – Avoid any microbial contamination of the reagents.
--	--

	Raw materials of animal and/or human origin contained in the reagents have been tested and/or processed through virus inactivation procedures as far as possible. However, as it is impossible to strictly warrant that such products will not transmit any infectious agents, all raw materials of human or animal origin including the samples to be assayed must be treated as potentially infectious.
--	---

	The generally acknowledged safety precautions and laboratory techniques must be observed when handling reagents and patient samples.
	<ul style="list-style-type: none"> – Do not pipet by mouth. – Wash hands after work.

	<ul style="list-style-type: none"> – Wear protective clothing, protective gloves and safety glasses at work.
	

	<ul style="list-style-type: none"> – Do not eat, drink or smoke in areas where samples or kit-reagents are handled.
	

	<ul style="list-style-type: none"> – Remove spills with absorbing paper. – All the material used for cleaning up must be disposed of as infectious laboratory waste. – Prevent from getting into sewage, water, ground.
--	--

	<ul style="list-style-type: none"> – Used reagent plates and reagent kits are disposed of as potential infectious laboratory waste according to local regulations. – Empty containers could be recycled.
--	--

■ Principle

The measurement principle of B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact PLUS/KRYPTOR GOLD is based on TRACE™ Technology (Time-Resolved Amplified Cryptate Emission), which measures the signal that is emitted from an

immunocomplex with time delay. The basis of the TRACE™ Technology is non-radiative energy transfer from a donor (cryptate) to an acceptor (XL).

The proximity of donor (cryptate) and acceptor (XL) when they are part of an immunocomplex and the spectral overlap between donor emission and acceptor absorption spectra on the one hand, intensify the fluorescent signal of the cryptate and on the other hand they extend the life span of the acceptor signal, permitting the measurement of temporally delayed fluorescence.

Precise measuring of analyte concentration: When the sample is excited with a nitrogen laser at 337 nm, the donor (cryptate) emits a long-life fluorescent signal in the millisecond range at 620 nm, while the acceptor (XL) generates a short-life signal in the nanosecond-range at 707 nm.

When the two components are bound in an immunocomplex, both the signal amplification and the prolongation of the life span of the acceptor signal occur at 707 nm, so that it can be measured over microseconds. This long-life signal is proportional to the concentration of the analyte to be measured.

Reliable prevention of interference: Non-specific signals, e.g. the signals of the short-life and unbound acceptor XL and the medium-specific interference signals conditional upon the natural fluorescence of the sample, are eliminated by temporal delay of the fluorescence measurement. The signal generated by the cryptate at 620 nm serves as an internal reference and is measured simultaneously with the long-life acceptor signal at 707 nm which is the specific signal. Interfering influences, e.g. from turbid sera, are automatically corrected by means of the internally calculated ratio of the intensities at these wavelengths.

■ Instructions

Sample volume.....	8 µL
Incubation time.....	9 min
Results are given in.....	pg/mL
Conversion factor.....	not applicable
Direct measuring range.....	22...90 000 pg/mL
Measuring range with automatic dilution.....	not applicable
Sample type.....	serum, EDTA plasma
Kit stability on board.....	29 days
Calibrator.....	2 points
Calibration stability.....	15 days
Assay principle.....	sandwich

	<ul style="list-style-type: none"> • If the assay is carried out within 72 hours of blood collection, store samples at 2...8 °C. If not, samples shall be aliquoted and stored frozen (-20 °C). • Citrated and heparin plasma should not be used. • Place the sample in a tube suited for use on B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact PLUS/KRYPTOR GOLD (11–17 mm diameter). This might be the primary tube. • The sample tube must contain a minimum volume which will vary depending on the diameter of the sample tube. A 13 mm diameter tube will require an additional 150 µL of sample. • sFit-1 concentrations in patient samples are not expected to exceed the direct measuring range. Samples cannot be diluted. • Icteric, hemolytic or hyperlipemic samples, or samples which are turbid or contain fibrin may yield imprecise results. Such samples are signaled by B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact PLUS/KRYPTOR GOLD.
---	--

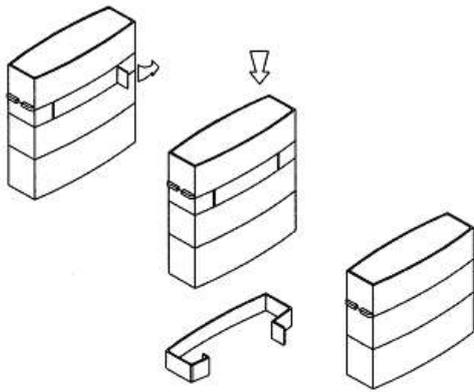
The operation and maintenance of B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact PLUS/KRYPTOR GOLD are described in the related user manual.

After it has been opened the reagent unit may be stored on the B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact PLUS/KRYPTOR GOLD in the space provided. Each reagent unit is individually identified (bar code) and its maximum period of use after opening is controlled by the instrument.

To prepare a reagent unit, proceed as follows:

- Remove the security band from the reagent pack.
- Push in the lid by pressing it firmly (see diagram below).

Make sure to remove all the aluminium foil.



Opening the Kit

Note: Always handle the reagent unit carefully to avoid foaming or bubbles. Foam/bubbles may interfere with proper detection of reagent and/or correct dispensing of reagents. Allow the kit to stand 5...10 min within B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact PLUS/KRYPTOR GOLD prior to use.

A standard curve does not need to be established on B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact PLUS/KRYPTOR GOLD.

The instrument stores the required information after reading the bar code from the reagent card. A recalibration must be carried out for every new reagent lot, and subsequently on a regular basis. B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact PLUS/KRYPTOR GOLD automatically indicates when a calibration is required. Both, the stored and recalibrated standard curve may be displayed on the screen.

The following steps are carried out:

- Conjugates and sample are dispensed into the reaction plate and the fluorescent signal emitted is measured periodically.
- After measurement of the fluorescent signal, the data obtained from the software are compared to the memorized standard curve.

Calibration CAL

- Reconstitute each vial with the volume of distilled water (conductivity of less than 50 µS/cm is recommended) indicated on the vial label.
- Allow 15 min for the complete dissolution of the lyophilisate.
- Mix gently after reconstitution.
- Calibration must be carried out with every new reagent kit lot. It is then repeated on a regular basis automatically managed by B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact PLUS/KRYPTOR GOLD in order to readjust the standard curve.
- Use the calibrator/calibrators only once.
- Do not leave the calibrator/calibrators at room temperature or on the carousel for more than 5 hours.
- The calibrator bar code card must be read in for each new lot of calibrator.
- For further information see the B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact PLUS/KRYPTOR GOLD user manual.

Control CONTROL

- It is recommended that controls be run at least once a day and after each calibration.
- A control tube is processed like a sample tube.
- Reconstitute each vial with the volume of distilled water (conductivity of less than 50 µS/cm is recommended) as stated on the vial label.
- Allow 15 min. for the complete dissolution of the lyophilisate.
- Mix gently after reconstitution.
- After reconstitution, do not keep a vial more than 5 hours at 18...25 °C or 24 hours at 2...8 °C.
- It is recommended that the contents of a reconstituted vial be divided into aliquots which may then be stored frozen at -20 °C for a maximum period of 1 month.
- Use one of the tubes immediately for measurement.
- After thawing an aliquot, mix gently and use immediately for measurement.
- Once thawed, a control aliquot must not be refrozen.
- The bar code stick-on labels are used for identifying the controls when assayed on B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact PLUS/KRYPTOR GOLD.
- The control kit bar code card must be scanned in for each new lot of control.
- For further information see the B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact PLUS/KRYPTOR GOLD user manual.

■ Quality Control

Good laboratory practice requires that control samples are measured regularly to ensure the quality of the results obtained. These samples must be processed exactly the same way as the assay samples, and it is recommended that the results be analysed using appropriate statistical methods.

If desired, B·R·A·H·M·S KRYPTOR/KRYPTOR compact/KRYPTOR compact PLUS can check assay quality at intervals, by statistical analysis on the basis of Levey Jennings graphs.

It is necessary to comply with national quality assurance guidelines for quantitative tests in the medical laboratory (**current version**). For instance, test accuracy and precision should be monitored by means of laboratory in house and/or commercially available control materials. If unacceptable control values are obtained, proceed as outlined in standard laboratory diagnostic procedures to determine the cause and implement corrective measures.

■ Reference Range

A) Expected values

From EDTA plasma samples collected from 347 singleton pregnancies with a normal pregnancy outcome, levels of sFit-1 and PIGF were determined in parallel and the sFit-1/PIGF ratio was calculated.^[10]

sFit-1 KRYPTOR (pg/mL)

Gestational age (completed weeks)	n	5 th percentile (pg/mL)	Median (pg/mL)	95 th percentile (pg/mL)
14–19	21	764	1 515	2 545
20–24	60	626	1 319	4 443
25–28	66	612	1 231	3 958
29–33	44	697	1 395	3 722
34–36	39	1 023	2 971	8 492
37-delivery	117	961	3 079	7 524

PIGF plus KRYPTOR (pg/mL)

Gestational age (completed weeks)	n	5 th percentile (pg/mL)	Median (pg/mL)	95 th percentile (pg/mL)
14–19	21	43	101	348
20–24	60	183	391	868
25–28	66	145	459	1 000
29–33	44	71	507	1 157
34–36	39	41	170	752
37-delivery	117	37	131	750

sFit-1/PIGF ratio

Gestational age (completed weeks)	n	5 th percentile	Median	95 th percentile
14–19	21	5	14	26
20–24	60	1	4	17
25–28	66	1	3	9
29–33	44	1	3	35
34–36	39	2	17	158
37-delivery	117	2	29	131

Note: It is recommended that each laboratory establishes its own reference ranges based on representative patient collectives and/or test the validity of the manufacturer's commercial test kit data. The values have been established on serum and serve only as an example.

B) Clinical sensitivity and specificity

In an external study, using the B-R-A-H-M-S PIGF plus KRYPTOR and B-R-A-H-M-S sFlt-1 KRYPTOR assays in parallel on samples from 109 pregnant women with normal pregnancy outcome and 20 patients with pre-eclampsia, the published cut-off^[7] for the sFlt-1/PIGF ratio of 85 was applied to calculate sensitivity and specificity for this cohort. At a cut-off of 85 the sensitivity was calculated at 95 % and the specificity at 84 %.

All pregnancies were singleton pregnancies. Pre-eclampsia was defined as new onset of hypertension and proteinuria after 20 weeks of gestation. A pre-eclamptic pregnancy was defined as early-onset if clinical signs appeared before 34 weeks of gestation.

C) Method comparison

A comparison of the B-R-A-H-M-S sFlt-1 KRYPTOR assay (y) with a commercially available automated sFlt-1 assay (x) using clinical samples gave the following correlation (pg/mL):

Number of samples measured: 150

Passing/Bablok

$y = 0.93x - 267$

$r = 0.996$

The sample concentrations were between 686 and 43 598 pg/mL.

■ Assay Performance

Detection Limit

The **Limit of Detection (LOD)**, and **Limit of Blank (LOB)** have been determined following CLSI EP17-A2 guideline (Protocols for Determination of Limits of Detection and Limits of Quantitation). The LOB has been assessed as being 16.7 pg/mL. The LOD has been assessed as being 22 pg/mL.

Sensitivity

The **Functional Assay Sensitivity (FAS)**, detected by inter-assay precision of 20 %, is estimated in accordance with CLSI EP05-A2 guideline (Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods). It has been assessed as being 29 pg/mL.

The **Limit of Quantitation (LOQ)** is the lowest reported concentration level with total error (imprecision and bias) at 40 %The LOQ is estimated in accordance with CLSI EP17-A guideline (Protocols for Determination of Limits of Detection and Limits of Quantitation). It has been assessed as being 34 pg/mL.

Specificity

The antibodies used in this assay are specific for the measurement of sFlt-1.

The **cross reactivity** is determined in accordance with the CLSI EP7-A2 guideline (Interference Testing in Clinical Chemistry). The following substances were added to serum with sFlt-1 concentrations of 1 586 pg/mL or 10 248 pg/mL and found to cross-react at the concentrations indicated below:

Tested substance	Tested concentration	Observed cross reactivity
PIGF-1	10 000 pg/mL	No cross-reactivity
PIGF-2	10 000 pg/mL	No cross-reactivity
PIGF-3	10 000 pg/mL	No cross-reactivity
VEGF-A	10 000 pg/mL	No cross-reactivity
VEGF-B	10 000 pg/mL	No cross-reactivity
VEGF/PIGF heterodimer	10 000 pg/mL	No cross-reactivity

The **interference testing** is performed in accordance with the CLSI EP7-A2 guideline (Interference Testing in Clinical Chemistry). The following substances were added to serum with sFlt-1 concentrations of 1 586 pg/mL or 10 248 pg/mL and found not to interfere at the concentrations indicated below:

Tested substance	Tested concentration
Acetaminophen	200 mg/L
Acetylsalicylic Acid	652 mg/L
L-Ascorbic acid	30 mg/L
Caffeine	59 mg/L
Calcium	200 mg/L
Ethanol	5 % (v/v)
Folic Acid	18 µg/L
Gentamicin	10 mg/L
Heparin	3000 U/L
Ibuprofen	500 mg/L
A-Methyldopa	15 mg/L
Metoprolol	5 mg/L
Iron	150 µg/dL
Dihydralazin	0.2 g/L

Accuracy/ Linearity

The linearity is determined in accordance with the CLSI EP6-A guideline (Evaluation of the Linearity of Quantitative Measurement Procedures); based on dilution with recombinant sFlt-1 the linearity of the assay is demonstrated from the LOQ up to 90 000 pg/mL. Patient samples cannot be diluted.

Accuracy/ "High Dose Hook" Effect

No "High Dose Hook" Effect up to 400 000 pg/mL.

Precision/ Reproducibility for Intra Assay CV

This was evaluated using samples of different concentrations in accordance with the CLSI EP5-A2 guideline (Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods).

Concentration range	Within-assay CV%
599 pg/mL	1.0 %
2 696 pg/mL	0.8 %
31 173 pg/mL	0.8 %
50 452 pg/mL	0.9 %

Precision/ Reproducibility for Inter Assay CV

This was evaluated using samples of different concentrations in accordance with the CLSI EP5-A2 guideline (Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods).

Concentration range	Between-assay CV%
1 559 pg/mL	4.2 %
3 055 pg/mL	3.7 %
31 173 pg/mL	3.0 %
53 462 pg/mL	3.9 %

Disturbing Factors

This is determined in accordance with the CLSI EP7-A2 guideline (Interference Testing in Clinical Chemistry). The following substances were added to serum concentrations of 1 586 µg/mL or 10 248 µg/mL and found not to interfere at the concentrations indicated below:

Factor	Description
Bilirubin	No significant effect up to 250 mg/L
Hemoglobin	No significant effect up to 5 g/L
Human serum albumin	No significant effect up to 60 g/L
Triglycerids	No significant effect up to 30 g/L

Traceability

An International sFit-1- Reference Preparation is not available. Therefore the assay is calibrated using a reference preparation of recombinant human sFit-1 as highest available standard. Dilutions of this preparation are checked by regression analysis and compared to theoretical expected results. Quality Control of new calibrator manufacturing ensures reproducibility and stability of calibration along time (according to internal procedure).

■ Bibliography

Analyte

- [1] Ghulmiyyah L, et al (2012), Seminars in Perinatology; 36:56-59
- [2] Powe C et al (2011), Circulation; 123: 2856-69
- [3] Levine et al. (2004). N Engl J Med 2004;350:672-83.
- [4] Lam C et al (2005). Hypertension; 46: 1077-85
- [5] De Vivo, et al. (2008). Acta Obstet et Gynecol 2008; 87: 837-842
- [6] Thadhani, et al. (2004). J Clin Endo; 89(2):770-775.
- [7] Verlohren, et al (2012). Am J Obstet Gynecol. 206(1):58.e1-8.
- [8] Rana S, et al (2012). Circulation; 125 (7):911-919
- [9] Andersen L et al (2015). J Am Soc Hypertens; 9(2):86-96.
- [10] Salahuddin S et al (2016). Hypertens Pregnancy, 35(3):330-45

Technology

- [A] Mathis G, Lehn JM.: Trace – Another Story of Time. Isotopics 1995; Vol. 9.
- [B] Mathis G. , Clin. Chem. 1993; 39:1953-9.
- [C] B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact PLUS/KRYPTOR GOLD User Manual.
- [D] B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact PLUS/KRYPTOR GOLD Manual.

■ Symbols

Symbols used in Instruction for Use and Product Labelling of B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact PLUS/KRYPTOR GOLD products.

Symbol	Usage	Symbol	Usage	Symbol	Usage
Intended Use	Reference to the Intended use of the Medical Device	IVD	In Vitro Diagnostic Medical Device	LOT	Batch Code
CONT	Contents	CAL	Calibrator	CONTROL	Control
BUF	Buffer	SOLN 1	B·R·A·H·M·S KRYPTOR SOLUTION 1/B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact SOLUTION 1/ B·R·A·H·M·S Solution 1 KRYPTOR GOLD	SOLN 2	B·R·A·H·M·S KRYPTOR SOLUTION 2/B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact SOLUTION 2/ B·R·A·H·M·S Solution 2 KRYPTOR GOLD
SOLN 3	B·R·A·H·M·S KRYPTOR SOLUTION 3/B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact SOLUTION 3/ B·R·A·H·M·S Solution 3 KRYPTOR GOLD	SOLN 4	B·R·A·H·M·S KRYPTOR SOLUTION 4/B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact SOLUTION 4/ B·R·A·H·M·S Solution 4 KRYPTOR GOLD	CONT BAGS	Bags contained
BAGS	Bags	CONT PLATES	Plates contained	PLATES	Plates
CONT VIALS	Vials contained	VIALS	Vials	VIAL	Vial
H2O	Use given Volume of distilled Water (conductivity of less than 50 µS/cm is recommended) for Reconstitution, e.g. 0.75 mL	LYOPH	Lyophilized, Freeze Dried	RCNS	Reconstitute
	Manufacturer		Use by		Green Dot according to German Law
®	Registered Trade Mark	TM	Trade Mark	REF	Article Number/Catalogue Number
	Contains sufficient for (Number of) tests, e.g. 50		Consult Instructions for Use		See Accompanying Compact Disk
	Biohazard		Wear Protective Gloves		Wear Safety Glasses
	Wash hands		General Regulatory Sign		General Prohibitive Sign
	Do not Smoke		Do not Eat and Drink		GHS05, Corrosion
	GHS07, Exclamation Mark	TRACE	Trade Mark for TRACE™-technology	CE	CE Conformity Marking According to Directive 98/79/EC on In Vitro Diagnostic Medical Devices
CE ₀₄₈₃	CE Conformity Marking According to Directive 98/79/EC on In Vitro Diagnostic Medical Devices, Annex II with Reg.Number of Notified Body		Temperature Limitation		Do not Reuse
	Caution, consult accompanying documents		Accidental Release Measures		Waste



Naudojimo instrukcija

B·R·A·H·M·S sFlt-1 KRYPTOR

IVD
tik profesionaliam
naudojimui

B·R·A·H·M·S yra registruotas prekių ženklas, priklausantis, B·R·A·H·M·S GmbH.
"Lumi4®-Tb" yra "Lumiphore, Inc." registruotas prekės ženklas, kurio naudojimo licencija suteikta B·R·A·H·M·S.
Kitų produktų pavadinimai šiame dokumente yra naudojami atpažinimo tikslais; jie gali būti atitinkamų bendrovių prekių ženklai ir/arba registruoti prekių ženklai.

TRACE™

The manufacture and/or use of this product is covered by one or more of the following patents:

AU2003265294, AU2009202176, CA2496253, EP1575416, EP2172220, EP2305301, EP2308507, HK1142535, HK1085368, HK1156521, HK1156233, IL166393, IN218/CHENP/2005, MXPA05000832

Data
14.05.2018

Ši versija pakeičia visas kitas versijas.

- Pakeitimai lyginant su ankstesne versija
- KRYPTOR GOLD atlikti pakeitimai
 - Pakoreguota tuščioji riba (angl. Limit of Blank – LOB)
 - Užbaigtas esamas tikslumo profilis
 - Pridėta naudotos literatūros nuoroda (Salahuddin et al)

Numatytoji paskirtis / naudojimas pagal paskirtį

B·R·A·H·M·S sFlt-1 KRYPTOR yra automatinis imunofluorescentinis tyrimas, skirtas sFlt-1 (tirpios, panašios į fms tirozino kinazės-1, dar žinomos kaip VEGF receptoriaus-1) koncentracijos kiekybiniam nustatymui žmogaus serume ir EDTA plazmoje.

Prietaisai

B·R·A·H·M·S sFlt-1 KRYPTOR gali būti naudojami su:

- B·R·A·H·M·S KRYPTOR
- B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact
- B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact PLUS
- B·R·A·H·M·S KRYPTOR GOLD

Prietaisų pasiūla priklauso nuo registracijos būklės atitinkamoje šalyje.

Įžanga

B·R·A·H·M·S sFlt-1 KRYPTOR tyrimas yra skirtas naudoti su B·R·A·H·M·S PIGF plus KRYPTOR tyrimu ir papildomais klinikiniais ir diagnostiniais rezultatais padedant diagnozuoti preeklampsiją ir (arba) trumpalaikę nėščiųjų, kurioms įtariama preeklampsija, preeklampsijos prognozei.

Preeklampsija, kuri išsivysto maždaug 2–8 % nėštumų, yra pagrindinė perinatalinio bei motinos sergamumo ir mirštamumo priežastis. Pirmieji klinikiniai preeklampsijos simptomai, pavyzdžiui, hipertenzijos ir proteinurijos išsivystymas, stebimi po 20-os nėštumo savaitės. Klinikinis preeklampsijos vaizdas gali būti įvairus, nuo lengvų iki sunkių formų, kai tenka gimdyti dar iki 34 nėštumo savaitės. Maždaug 20 % moterų, sergančių preeklampsija, patiria sunkią preeklampsijos formą – HELLP (hemolizės, padidėjusio kepenų fermentų kiekio ir trombocitų skaičiaus sumažėjimo) sindromą.^{[1] [2]}

Nors preeklampsijos priežastys lieka neaiškios, sindromo išsivystymą gali paskatinti placentos faktorių disbalansas, sukeliantis endotelio disfunkciją. Antiangiogeninis faktorius sFlt-1 (tirpi, panaši į fms tirozino kinazė) veikia kaip veiksmingas proangiogeninių faktorių, pavyzdžiui, placentos augimo faktoriaus (PIGF) antagonistas, prisitvirtina prie receptorių jungimosi sričių, trukdo sąveikauti su endotelio receptoriais ir sukelia endotelio disfunkciją.^[3]

Nėštumo metu PIGF lygis palaipsniui didėja pirmąjį bei antrąjį trimestrą ir sumažėja prieš gimdymą. Klinikine preeklampsija sergančių moterų sFlt-1 lygis

yra labai padidėjęs, tuo tarpu laisvo cirkuliuojančio PIGF koncentracija yra labai sumažėjusi. Laisvo PIGF lygis labai sumažėja ir nėščioms moterims, kurioms vėliau išsivysto preeklampsija.^{[4] [5]}

sFlt-1 ir PIGF lygio matavimas motinos serume nuo nėštumo vidurio gali pagerinti dabartinę pacienčių, kurioms įtariama preeklampsija, diagnostiką, kuri apima klinikinius simptomus, proteinuriją ir gimdos arterijos kraujotakos tyrimą dopleriu. sFlt-1/PIGF santykis – tai preeklampsijos diagnostikos priemonė, padedanti atskirti preeklampsijos komplikuoatą nėštumą nuo kitų su nėštumu susijusių hipertenzinių sutrikimų. Be to, sFlt-1/PIGF santykis gali būti vertinga tolesnių nepalankių pasekmių motinai ir vaisiui prognozės priemonė, tiriant moteris, kurioms buvo diagnozuota preeklampsija.^{[6] [7] [8] [9]}

Turiny

Komplektas

B·R·A·H·M·S sFit-1 KRYPTOR

CONT

REF 845.075



galiojimo laikas nurodytas etiketėje

Pavadinimas	Kiekis	Kokybė	Aprašymas
K KONJUGATAS	VIALS 1	paruošta naudoti	1 Anti-sFit-1 monokloninių antikūnų konjugatas su Lumi4®-Tb, buferis, galvijų albuminas, galvijų imunoglobulinai, pelės imunoglobulinai, dekstranas, katonas
XL KONJUGATAS	VIALS 1	paruošta naudoti	1 Anti-sFit-1 monokloninių antikūnų konjugatas su Cya-in5.5, buferis, galvijų albuminas, galvijų imunoglobulinai, pelės imunoglobulinai, dekstranas, katonas
Brūkšninio kodo kortelė	1	paruošta naudoti	Žr. B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact PLUS/KRYPTOR GOLD naudotojo vadovą. Brūkšninio kodo kortelėje yra visa informacija, reikalinga naujai reagento partijai įregistruoti.

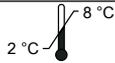
Priedai

B·R·A·H·M·S sFit-1 KRYPTOR CAL

CAL

| komplektą neįeina.

REF 84591



galiojimo laikas nurodytas etiketėje

Numatytoji paskirtis / naudojimas pagal paskirtį: Pakoreguoti standartinę kreivę, kuri yra išsaugota B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact PLUS/KRYPTOR GOLD.

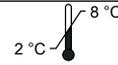
Pavadinimas	Kiekis	Kokybė	Aprašymas
B·R·A·H·M·S sFit-1 KRYPTOR CAL 1	VIALS 6	LYOPH	Rekombinantinis sFit-1, žmogaus plazma, iš kurios pašalintas fibrinas, katonas, citrinos rūgštis
B·R·A·H·M·S sFit-1 KRYPTOR CAL 2	VIALS 6	LYOPH	Rekombinantinis sFit-1, žmogaus plazma, iš kurios pašalintas fibrinas, katonas, citrinos rūgštis
Brūkšninio kodo kortelė	1	paruošta naudoti	Žr. B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact PLUS/KRYPTOR GOLD naudotojo vadovą. Brūkšninio kodo kortelėje yra informacija apie kalibratoriaus partiją ir jo koncentraciją

B·R·A·H·M·S sFit-1 KRYPTOR QC

CONTROL

| komplektą neįeina.

REF 84592



galiojimo laikas nurodytas etiketėje

Numatytoji paskirtis / naudojimas pagal paskirtį: Kokybės kontrolė pradėjus naudoti B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact PLUS/KRYPTOR GOLD analizei.

Pavadinimas	Kiekis	Kokybė	Aprašymas
B·R·A·H·M·S sFit-1 KRYPTOR Control 1	VIALS 2	LYOPH	Rekombinantinis sFit-1, žmogaus plazma, iš kurios pašalintas fibrinas, katonas, citrinos rūgštis
B·R·A·H·M·S sFit-1 KRYPTOR Control 2	VIALS 2	LYOPH	Rekombinantinis sFit-1, žmogaus plazma, iš kurios pašalintas fibrinas, katonas, citrinos rūgštis
B·R·A·H·M·S sFit-1 KRYPTOR Control 3	VIALS 2	LYOPH	Rekombinantinis sFit-1, žmogaus plazma, iš kurios pašalintas fibrinas, katonas, citrinos rūgštis
Brūkšninio kodo kortelė	1	paruošta naudoti	Žr. B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact PLUS/KRYPTOR GOLD naudotojo vadovą. Brūkšninio kodo kortelėje pateikiama informacija apie kontrolinės medžiagos partiją, ypač apie tikslines koncentracijas, gaunamas standartinės paklaidos ir priimtinos koncentracijos diapazonus. Ši informacija rodoma B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact PLUS/KRYPTOR GOLD monitoriaus ekrane, kokybės kontrolės skyriuje.
Etiketės su brūkšninio kodo	32 kiekvienai kontrolinei medžiagai	paruošta naudoti	Žr. B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact PLUS/KRYPTOR GOLD naudotojo vadovą. Užklijuotos etiketės su brūkšninio kodo naudojamos kontrolineis mėginiais identifikuoti, kai atliekama analizė su B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact PLUS/KRYPTOR GOLD

Kiti rekvizitai

| komplektą neįeina.

B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact PLUS naudojimo reikmenys

Pavadinimas	REF
B·R·A·H·M·S KRYPTOR BUFFER	89970
B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact SOLUTION 1	89981
B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact SOLUTION 2	89982
B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact SOLUTION 3	89983
B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact SOLUTION 4	89984
B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact DILCUP	89985
B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact REACT	89986

B·R·A·H·M·S naudojimo reikmenys KRYPTOR GOLD

Pavadinimas	REF
B·R·A·H·M·S KRYPTOR BUFFER	89970
B·R·A·H·M·S Solution 1 KRYPTOR GOLD	89991
B·R·A·H·M·S Solution 2 KRYPTOR GOLD	89992
B·R·A·H·M·S Solution 3 KRYPTOR GOLD	89993
B·R·A·H·M·S Solution 4 KRYPTOR GOLD	89994
B·R·A·H·M·S Dilution Plates KRYPTOR GOLD	89995
B·R·A·H·M·S Reaction Plates KRYPTOR GOLD	89996

■ Atsargumo priemonės

	Laikykites vartotojui skirtų nurodymų, kurie pateikiami vartotojo vadove B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact PLUS/KRYPTOR GOLD ir šiame dokumente.
	<ul style="list-style-type: none">Atkreipkite dėmesį į galiojimo datas, nurodytas etiketėje.Negalima maišyti skirtingų reagentų rinkinių reagentų.Rinkinio elementus laikykite kartu.Saugokite reagentus nuo užkrėtimo mikrobais.
	Neapdorotos žmogaus ir (arba) gyvūninės kilmės medžiagos, esančios reagentų sudėtyje, buvo kiek įmanoma tirtos ir (arba) apdorotos naudojant virusų inaktyvinimo procedūras. Tačiau neįmanoma absoliučiai garantuoti, kad šie preparatai neperduos jokios virusinės infekcijos; visos neapdorotos žmogaus ar gyvūninės kilmės medžiagos, įskaitant mėginius, kurie bus analizuojami, turi būti laikomos potencialiai užkrečiamomis
 	Dirbant su reagentais ir pacientų mėginiais privalu laikytis visuotinai pripažintų saugumo instrukcijų ir laboratorijos darbo metodų. <ul style="list-style-type: none">Perpylimui nenaudokite burnos.Po darbo nusiplaukite rankas.
 	<ul style="list-style-type: none">Darbe dėvėkite apsauginius drabužius, apsaugines pirštines ir apsauginius akinius.
 	<ul style="list-style-type: none">Nevalgykite, negerkite ir nerūkykite patalpose, kuriose dirbama su mėginiais ar reagentų rinkiniais.
	<ul style="list-style-type: none">Išsiliejusias medžiagas išvalykite sugeriamuoju popieriumi.Visos valymui naudotos medžiagos turi būti šalinamos kaip užkrečiamos laboratorijos atliekos.Neleiskite, kad atliekos patektų į kanalizaciją, vandenį, gruntą.
	<ul style="list-style-type: none">Panaudotas reagentų lėkštes ir reagentų rinkinius reikia šalinti kaip užkrečiančias laboratorijos atliekas pagal vietos valdžios potvarkius.Tuščios talpyklos turi būti grąžintos vietos perdirbėjams.

■ Principas

Prietaiso B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact PLUS/KRYPTOR GOLD matavimo principas pagrįstas TRACE™ technologija (laikui bėgant sugeriamą papil-

dyta kriptato emisija, angl. Time-Resolved Amplified Cryptate Emission), matuojanti signalą, kurį su uždelsimu išleidžia imuninis kompleksas. TRACE™ technologijos pagrindą sudaro nespindulinės energijos perdavimas iš donoro (kriptato) akceptoriumi (XL).

Donoro (kriptatas) ir akceptoriumis (XL) artumas, kai jie yra imuninio komplekso dalis, ir spektrinis donoro emisijos ir akceptoriumis absorbcijos spektrų persidengimas, viena vertus, suintensyvina fluorescencinį kriptato signalą, kita vertus, prailgina akceptoriumis signalo trukmę ir leidžia išmatuoti uždelstą fluorescenciją.

Tikslus analitės koncentracijos matavimas: Kai mėginys sužadinamas azoto lazeriu 337 nm, donoras (kriptatas) išleidžia ilgalaikį fluorescencinį signalą milisekundžių diapazone 620 nm, tuo tarpu akceptoriumis (XL) sukuria trumpalaikį signalą nanosekundžių diapazone 707 nm.

Kai du komponentai yra susieti imuniniame komplekse, tiek signalo papildymas, tiek akceptoriumis signalo trukmės pailgėjimas įvyksta ties 707 nm, todėl tai galima išmatuoti per mikrosekundes. Ilgai išliekantys signalai yra proporcingi matuojamos analitės koncentracijai.

Patikima apsauga nuo trukdžių: Nespecifiniai signalai, t. y., trumpalaikiai ir nesusieto akceptoriumis XL signalai bei terpei būdingi trukdžių signalai, kuriuos sukelia natūrali mėginio fluorescencija, yra pašalinami dėl fluorescencijos matavimo laiko uždelsimo. Kriptato sukurtas 620 nm signalas pasitarnauja kaip vidinė nuoroda ir yra matuojamas vienu metu su ilgalaikiu akceptoriumis 707 nm signalu, kuris yra specifinis signalas. Trukdžius sukeliantys poveikiai, pvz., drumsto serumo, yra automatiškai ištaisomi panaudojant viduje apskaičiuotą šių bangų ilgų intensyvumo proporciją.

■ Instrukcijos

Mėginio kiekis.....	8 µL
Inkubavimo laikas.....	9 min
Rezultatai yra pateikiami šiais matavimo vienetais.....	pg/mL
Perskaiciavimo koeficientas.....	netaikoma,
Tiesioginio matavimo diapazonas.....	22–90 000 pg/mL
Matavimo diapazonas su automatinu atskiedimu.....	netaikoma
Mėginio tipas.....	serumas, EDTA plazma
Rinkinio patvarumas pradėjus jį naudoti.....	29 dienos
Kalibratorius.....	2 taškai
Kalibravimo patvarumas.....	15 dienos
Tyrimo principas.....	sumuštinio

	<ul style="list-style-type: none">Jei tyrimas atliekamas per 72 valandas nuo kraujo paėmimo, mėginius saugokite 2...8 °C. Jei ne, mėginius reikia padalyti į lygias porcijas ir laikyti užšaldytus (–20 °C).Negalima naudoti plazmos su citratu ir heparino plazmos.Įdėkite mėginį į vamzdelį, tinkamą naudoti su B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact PLUS/KRYPTOR GOLD (11–17 mm skersmens). Tai gali būti pirminis mėgintuvėlis.Mėgintuvėlio kiekis turi būti minimalus, jis gali skirtis, priklausomai nuo mėgintuvėlio skersmens. 13 mm skersmens vamzdeliui dar reikės papildomai 150 µL mėginio.Manoma, kad sFit-1 koncentracija pacientų mėginiuose neturi viršyti tiesioginio matavimo diapazono. Mėginių negalima skiesti.Geltos, hemolitinės ar hiperlipemines mėginių arba mėginių, kurie yra drumsti ar kurių sudėtyje yra fibrino, rezultatai gali būti netikslūs. Tokius mėginius nurodo B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact PLUS/KRYPTOR GOLD.
---	--

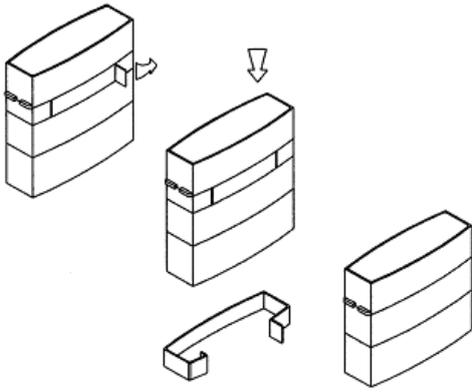
B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact PLUS/KRYPTOR GOLD veikimas ir priežiūra aprašyti atitinkamame naudotojo vadove.

Atidarytas reagentas gali būti laikomas B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact PLUS/KRYPTOR GOLD nurodytoje vietoje. Kiekvienas reagentų vienetas yra individualiai identifikuojamas (brūkšniu kodu) ir jo tinkamumo naudoti po atidarymo laiką kontroliuoja įrenginys.

Norint paruošti reagentų vieneta, reikia atlikti šiuos veiksmus:

- Nuimkite apsauginę reagentų pakuotės juostelę.
- Įstumkite dangtelį jį stipriai paspausdami (žr. schemą apačioje).

Atsargiai nuimkite visą foliją.



Rinkinio atidarymas

Pastaba: Su reagentų vienetu visada elkitės atsargiai, kad nesudarytų putų ar burbuliukų. Susidariusios putos ar burbuliukai gali pakenkti tinkamam reagentų aptikimui bei reagentų pasiskirstymui. Prieš naudodami rinkinį palaikykite 5...10 min B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact PLUS/KRYPTOR GOLD prietaise.

Standartinės kreivės B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact PLUS/KRYPTOR GOLD sukurti nereikia.

Nuskaitęs brūkšninį kodą reagentų kortelėje įrenginys išsaugo reikiamą informaciją. Kalibravimą reikia iš naujo atlikti kiekvienai naujai reagentų partijai, po to jį reikia reguliariai pakartoti. B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact PLUS/KRYPTOR GOLD automatiškai nurodo, kada reikia atlikti kalibravimą. Ekrane gali būti rodoma tiek atmintyje išsaugota, tiek naujai sukalibruota standartinė kreivė.

Reikia atlikti šiuos veiksmus:

- Junginiai ir mėginys sudedami į reakcijų padėklą, o siunčiamas fluorescencinis signalas periodiškai matuojamas.
- Išmatavus fluorescencinį signalą, iš programos gauti duomenys palyginami su išsaugota standartinė kreivė.

Kalibravimas CAL

- Kiekviename buteliuke parenkite tokio tūrio tirpalą su distiliuotu vandeniu (rekomenduojamas mažesnis nei 50 μS/cm laidumas), kaip nurodyta ant buteliuko etiketės.
- Palaukite 15 min, kol liofilizuotos medžiagos visiškai ištirs.
- Parengtą tirpalą atsargiai pamaišykite.
- Kalibravimą reikia atlikti su kiekviena nauja reagentų rinkinių partija. Tada jį nuolat automatiškai pakartoja B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact PLUS/KRYPTOR GOLD, kad vėl būtų pakoreguota standartinė kreivė.
- Kalibratorių (-ius) naudokite tik vieną kartą.
- Nepalikite kalibratoriaus (-ių) kambario temperatūroje arba ant sukamojo įrenginio ilgiau nei 5 valandos.
- Kalibratoriaus brūkšninio kodo kortelė turi būti nuskaitoma kiekvienai naujai kalibratorių partijai.
- Daugiau informacijos žr. B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact PLUS/KRYPTOR GOLD naudotojo vadovą.

Kontrolė CONTROL

- Rekomenduojama kontrolinę analizę atlikti bent kartą per dieną ir po kiekvieno kalibravimo.
- Kontrolės mėgintuvėlis apdorojamas taip pat, kaip ir mėginio mėgintuvėlis.
- Kiekviename buteliuke parenkite tokio tūrio tirpalą su distiliuotu vandeniu (rekomenduojamas mažesnis nei 50 μS/cm laidumas), koks yra nurodytas ant buteliuko etiketės.
- Palaukite 15 min, kol liofilizuotos medžiagos visiškai ištirs.
- Parengtą tirpalą atsargiai sumaišykite.
- Parengtą tirpalą buteliuko nelaikykite ilgiau kaip 5 valandos 18...25 °C temperatūroje arba 24 valandos 2...8 °C temperatūroje.
- Rekomenduojama padalyti buteliuke parengtą tirpalą į bandinius, kuriuos galima laikyti užšaldytus -20 °C temperatūroje ilgiausiai iki 1 mėnuo.
- Nedelsdami naudokite vieną iš mėgintuvėlių matavimui.
- Atšildę porciją, švelniai pamaišykite ir nedelsdami naudokite matavimui.
- Atšildytos kontrolinės porcijos negalima vėl užšaldyti.
- Prilipdytos etiketės su brūkšninio kodu naudojamos kontroliniams mėginiams identifikuoti, kai atliekama analizė su B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact PLUS/KRYPTOR GOLD.
- Kontrolės rinkinio brūkšninio kodo kortelė turi būti nuskaitoma kiekvienai naujai kontrolės partijai.
- Daugiau informacijos rasite B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact PLUS/KRYPTOR GOLD naudotojo vadove.

■ Kokybės kontrolė

Gera laboratorijos darbo praktika reikalauja, kad kontroliniai mėginiai būtų reguliariai matuojami siekiant užtikrinti gautų rezultatų kokybę. Šie mėginiai turi būti apdorojami lygiai kaip pat kaip ir analizės mėginiai, be to, rekomenduojama, kad rezultatai būtų analizuojami naudojant atitinkamus statistikos metodus.

Jei reikia, B·R·A·H·M·S KRYPTOR/KRYPTOR compact/KRYPTOR compact PLUS gali automatiškai nustatytais laiko tarpais patikrinti analizės kokybę pritaikant statistinę analizę, kuri remiasi Levey Jennings grafikais.

Būtina atitikti nacionalinius kokybės užtikrinimo potvarkius kiekybiniais testams medicinos laboratorijoje (**dabartinė versija**). Pavyzdžiui, testų tikslumas turi būti stebimas naudojant pačioje laboratorijoje esančias ir/ar įsigyjamąs kontrolės medžiagas. Jei gaunamos nepriimtinos kontrolinės vertės, veikite taip, kaip yra nurodyta standartinės laboratorijos diagnostikos procedūrose, kad būtų nustatyta priežastis ir įgyvendintos ištaisymo priemonės.

■ Etaloninis intervalas

A) Tikėtinos vertės

Iš 347 nėsčiųjų, kurių nėštumas buvo vienavasis ir normalus, surinktų EDTA plazmos mėginių lygiagrečiai buvo nustatytas Flt-1 ir PIGF lygis, apskaičiuotas sFlt-1/PIGF santykis.^[10]

sFlt-1 KRYPTOR (pg/ml)

Gestacinis amžius (pilnos savaitės)	n	5-as procentilis (pg/mL)	Mediana (pg/mL)	95-as procentilis (pg/mL)
14-19	21	764	1515	2545
20-24	60	626	1319	4443
25-28	66	612	1231	3958
29-33	44	697	1395	3722
34-36	39	1023	2971	8492
37-gimdy-mas	117	961	3079	7524

PIGF plus KRYPTOR (pg/ml)

Gestacinis amžius (pilnos savaitės)	n	5-as procentilis (pg/mL)	Mediana (pg/mL)	95-as procentilis (pg/mL)
14-19	21	43	101	348
20-24	60	183	391	868
25-28	66	145	459	1000
29-33	44	71	507	1157
34-36	39	41	170	752
37-gimdy-mas	117	37	131	750

sFlt-1/PIGF santykis

Gestacinis amžius (pilnos savaitės)	n	5-as procentilis	Vidurkis	95-as procentilis
14-19	21	5	14	26
20-24	60	1	4	17
25-28	66	1	3	9
29-33	44	1	3	35
34-36	39	2	17	158
37-gimdy-mas	117	2	29	131

Pastaba: Kiekvienai laboratorijai rekomenduojama nustatyti savo atskaitinio diapazono ribas, pagrįstas pakankamai didelio pacientų skaičiaus duomenimis, ir (arba) patikrinti, ar galioja gamintojo parduodamo tyrimų rinkinio duomenys. Reikšmės nustatytos naudojant serumą ir pateikiamos tik kaip pavyzdys.

B) Klinikinis jautrumas ir specifiskumas

Išorinio tyrimo metu lygiagrečiai naudojant B·R·A·H·M·SPIGF plusKRYPTOR ir B·R·A·H·M·S sFlt-1 KRYPTOR tyrimus, kohortos, kurią sudarė 109 nėščiųjų, kurių nėštumo eiga buvo normali, ir 20 pacienčių, sergančių preeklampsija, mėginiai, jautrumui ir specifiskumui apskaičiuoti buvo naudojamas paskelbtas⁷ sFlt-1/PIGF santykio 85 diapazonas. 85 diapazone buvo apskaičiuota 95 % jautrumo vertė ir 84 % specifiskumo vertė.

Visi nėštumai buvo vienavasiai. Preeklampsija buvo apibrėžta kaip hipertenzijos ir proteinurijos išsivystymas po 20-os nėštumo savaitės. Preeklampsija komplikuotas nėštumas buvo apibrėžtas kaip anksti išsivystęs, jei klinikiniai požymiai pasireiškia prieš 34-ą nėštumo savaitę.

C) Metodų palyginimas

Palyginus B·R·A·H·M·S sFlt-1 KRYPTOR tyrimą (y) su rinkoje esančiu automatizuotu sFlt-1 tyrimu (x), naudojant klinikinius mėginius, gauta tokia koreliacija (pg/mL):

Išmatuotų mėginių skaičius: 150

Passing/Bablok regresija

$y = 0,93x - 267$

$r = 0,996$

Mėginio koncentracijos buvo tarp 686 ir 43 598 pg/mL.

■ Tyrimų metodo charakteristikos

Aptikimo riba

Aptikimo riba (LOD, angl. Limit of Detection) ir **tuščioji riba (LOB, angl. Limit of Blank)** buvo nustatytos pagal CLSI EP17-A2 direktyvą (aptikimo ir kiekybinio nustatymo ribų apibrėžimo protokolai). LOB buvo įvertinta ir yra lygi 16,7 pg/mL. LOD buvo įvertinta ir yra lygi 22 pg/mL.

Jautrumas

Funkcinis tyrimo jautrumas (FAS, angl. Functional Assay Sensitivity), nustatytas vertinant tikslumą palyginant tyrimus tarpusavyje ir lygus 20 %, yra vertinamas pagal CLSI EP05-A2 direktyvą (kiekybinių tyrimų metodų tikslumo įvertinimas). Nustatyta reikšmė 29 pg/mL.

Kiekybinio nustatymo riba (LOQ) (angl. Limit of Quantitation – LOQ) yra mažiausias stebėtas koncentracijos lygmuo su bendrąja paklaida (rezultatų nesutapimas ir paklaida) – 40 %. LOQ yra vertinama pagal CLSI EP17-A2 direktyvą (aptikimo ir kiekybinio nustatymo ribų apibrėžimo protokolai). Nustatyta reikšmė 34 pg/mL.

Specifiškumas

Šiame tyrime naudojami antikūnai yra specialiai skirti sFlt-1 matavimui.

Kryžminės reakcijos nustatomos pagal CLSI EP7-A2 direktyvą (trukdžių tyrimas klinikinėje chemijoje). Į serumą su 1 586 pg/mL arba 10 248 pg/mL sFlt-1 koncentracija buvo pridėta šių medžiagų ir nustatyta, kad kryžminės reakcijos pasireiškia esant žemiau nurodytoms koncentracijoms:

Tirta medžiaga	Tirta koncentracija	Stebėtos kryžminės reakcijos
PIGF-1	10 000 pg/mL	Kryžminių reakcijų nepastebėta
PIGF-2	10 000 pg/mL	Kryžminių reakcijų nepastebėta
PIGF-3	10 000 pg/mL	Kryžminių reakcijų nepastebėta
VEGF-A	10 000 pg/mL	Kryžminių reakcijų nepastebėta
VEGF-B	10 000 pg/mL	Kryžminių reakcijų nepastebėta
VEGF/PIGF heterodimeras	10 000 pg/mL	Kryžminių reakcijų nepastebėta

Trukdžių tyrimas atliekamas pagal CLSI EP7-A2 direktyvą (trukdžių tyrimas klinikinėje chemijoje). Į serumą su 1 586 pg/mL arba 10 248 pg/mL sFlt-1 koncentracija buvo pridėta šių medžiagų ir nustatyta, kad trukdančios sąveikos reakcijos nepasireiškia esant žemiau nurodytoms koncentracijoms:

Tirta medžiaga	Tirta koncentracija
Acetaminofenas	200 mg/L
Acetilsalicilo rūgštis	652 mg/L
L-askorbo rūgštis	30 mg/L
Kofeinas	59 mg/L
Kalcis	200 mg/L
Etanolis	5 % (v/v)
Folio rūgštis	18 µg/L
Gentamicinas	10 mg/L
Heparinas	3000 U/L
Ibuprofenas	500 mg/L
A-metildopa	15 mg/L
Metoprololis	5 mg/L
Geležis	150 µg/dL
Dihidralazinas	0,2 g/L

Tikslumas/Tiesiskumas

Tiesiskumas nustatomas pagal CLSI EP6-A direktyvą (kiekybinių matavimo procedūrų tiesiskumo vertinimas) atsižvelgiant į atskiedimus rekombinantiniu sFlt-1, tyrimo tiesiskumas pasireiškia nuo LOQ iki 90 000 pg/mL. Pacientų mėginių negalima skiesti.

Tikslumas/ "Užkabinimo didelėmis dozėmis" efektas

Didelės dozės „kilpos“ efektas nepasireiškia iki 400 000 pg/mL.

Variacijos koeficiento (VK) tikslumas/ pasikartojamumas tyrimo ribose

Tai buvo vertinama su skirtingos koncentracijos mėginiais pagal CLSI EP5-A2 direktyvą („Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods“).

Koncentracijos diapazonas	Analizės ribose VK %
599 pg/mL	1,0 %
2696 pg/mL	0,8 %
31 173 pg/mL	0,8 %
50 452 pg/mL	0,9 %

Variacijos koeficiento (VK) tikslumas/ pasikartojamumas tarp tyrimų

Tai buvo vertinama su skirtingos koncentracijos mėginiais pagal CLSI EP5-A2 direktyvą („Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods“).

Koncentracijos diapazonas	Tarp analizių VK%
1559 pg/mL	4,2 %
3055 pg/mL	3,7 %
31 173 pg/mL	3,0 %
53 462 pg/mL	3,9 %

Trukdantys faktoriai

Nustatoma pagal CLSI EP7-A2 direktyvą (trukdžių tyrimas klinikinėje chemijoje). Į serumą su 11 586 pg/mL arba 10 248 pg/mL koncentracija buvo pridėta šių medžiagų ir nustatyta, kad trukdančios sąveikos reakcijos nepasireiškia esant žemiau nurodytoms koncentracijoms:

Faktorius	Aprašas
Bilirubinas	Reikšmingas poveikis nepasireiškia, jei koncentracija nesiekia 250 mg/L
Hemoglobinas	Reikšmingas poveikis nepasireiškia, jei koncentracija nesiekia 5 g/L
Žmogaus serumo albuminas	Reikšmingas poveikis nepasireiškia, jei koncentracija nesiekia 60 g/L
Trigliceridai	Reikšmingas poveikis nepasireiškia, jei koncentracija nesiekia 30 g/L

Susekamumas

Tarptautinio sFlt-1 etaloninio preparato nėra. Todėl tyrimas kalibruojamas naudojant etaloninį preparatą su rekombinantiniu žmogaus sFlt-1, kaip aukščiausią esamą standartą. Šio preparato atskiedimai tikrinami regresinės analizės metodais ir palyginami su teoriškai tikėtinais rezultatais. Naujo kalibratoriaus pagaminimo kokybės kontrolė garantuoja kalibravimo atkuriamumą ir stabilumą per ilgesnį laiką (pagal vidinę procedūrą).

■ Bibliografija

Analitė

- [1] Ghulmiyyah L, et al (2012), Seminars in Perinatology; 36:56-59
- [2] Powe C et al (2011), Circulation; 123: 2856-69
- [3] Levine et al. (2004). N Engl J Med 2004;350:672-83.
- [4] Lam C et al (2005). Hypertension; 46: 1077-85
- [5] De Vivo, et al. (2008). Acta Obstet et Gynecol 2008; 87: 837-842
- [6] Thadhani, et al. (2004). J Clin Endo; 89(2):770-775.
- [7] Verlohren, et al (2012). Am J Obstet Gynecol. 206(1):58.e1-8.
- [8] Rana S, et al (2012). Circulation; 125 (7):911-919
- [9] Andersen L et al (2015). J Am Soc Hypertens; 9(2):86-96.
- [10] Salahuddin S et al (2016). Hypertens Pregnancy, 35(3):330-45

Technologija

- [A] Mathis G, Lehn JM.: Trace – Another Story of Time. Isotopics 1995; Vol. 9.
- [B] Mathis G, Clin. Chem. 1993; 39:1953-9.
- [C] B-R-A-H-M-S KRYPTOR compact PLUS/KRYPTOR GOLD vartotojų vadovą.
- [D] B-R-A-H-M-S KRYPTOR compact PLUS/KRYPTOR GOLD vadovas.

■ Simboliai

Simboliai, naudojami B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact PLUS/KRYPTOR GOLD gaminių naudojimo instrukcijoje ir gaminių žymėjimui.

Simbolis	Vartojimas	Simbolis	Vartojimas	Simbolis	Vartojimas
Intended Use	Nuoroda į numatytąją medicinos įrenginio paskirtį	IVD	Medicinos įrenginys in vitro diagnostikai	LOT	Partijos kodas
CONT	Turinys	CAL	Kalibratorius	CONTROL	Kontrolė
BUF	Buferis	SOLN 1	B·R·A·H·M·S KRYPTOR SOLUTION 1/B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact SOLUTION 1/ B·R·A·H·M·S Solution 1 KRYPTOR GOLD	SOLN 2	B·R·A·H·M·S KRYPTOR SOLUTION 2/B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact SOLUTION 2/ B·R·A·H·M·S Solution 2 KRYPTOR GOLD
SOLN 3	B·R·A·H·M·S KRYPTOR SOLUTION 3/B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact SOLUTION 3/ B·R·A·H·M·S Solution 3 KRYPTOR GOLD	SOLN 4	B·R·A·H·M·S KRYPTOR SOLUTION 4/B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact SOLUTION 4/ B·R·A·H·M·S Solution 4 KRYPTOR GOLD	CONT BAGS	Turimi maišeliai
BAGS	Maišeliai	CONT PLATES	Turimos lėkštės	PLATES	Lėkštės
CONT VIALS	Turimi buteliukai	VIALS	Buteliukai	VIAL	Buteliukas
H2O	Tirpalui parengti naudokite nurodytą kiekį distiliuoto vandens (rekomenduojamas specifinis laidumas, mažesnis kaip 50 µS/cm), pvz., 0,75 mL	LYOPH	Liofilizuotas, užšaldytas išdžiovinatas	RCNS	Paruoškite tirpalą
	Gamintojas		Naudoti iki		Žalioji taškas pagal Vokietijos įstatymus
®	Registruotas prekių ženklas	TM	Prekių ženklas	REF	Prekės numeris / katalogo numeris
	Yra pakankamai (skaičius) testų, pvz., 50		Paskaitykite naudojimo instrukcijas		Žiūrėkite pridedamą kompaktinį diską
	Biologinis pavojus		Mūvėkite apsaugines pirštines		Nešiokite apsauginius akinius
	Plaukite rankas		Bendras reglamentinis ženklas		Bendras draudžiamasis ženklas
	Nerūkyti		Nevalgyti ir negerti		GHS05, Korozija
	GHS07, Šauktukas	TRACE	TRACE™ technologijos prekės ženklas	CE	CE atitikties žymėjimas pagal 98/79/EB direktyvą dėl in vitro diagnostikos medicinos prietaisų
CE 0483	CE atitikties žymėjimas pagal 98/79/EB direktyvą dėl medicinos įrenginių in vitro diagnostikai, II priedą su notifikuotos organizacijos registracijos numeriu		Temperatūros apribojimas		Nenaudoti pakartotinai
	Atsargiai, skaitykite pridedamus dokumentus		Atsargumo priemonės, taikomos netyčinio išleidimo atveju		Atliekos



Instruction for Use

B·R·A·H·M·S Copeptin proAVP KRYPTOR

IVD B·R·A·H·M·S is a registered trademark of B·R·A·H·M·S GmbH.
for professional use only Lumi4®-Tb is a registered trademark of Lumiphore, Inc., licensed for use by B·R·A·H·M·S.
Other product names in this document are used for identification purposes; they may be trademarks and/or registered trademarks of their respective companies.

TRACE™ The manufacture and/or use of this product is covered by one or more of the following patents:
CN200580021434, CN101600967, CN2007800452789, CN2011103593804, EP1738178, EP2089718, HK101016419, IN224950, JP4932714, JP5320294, JP5340160, MX262195, US7807397, US12447105, US8158368

Date **This version supersedes all earlier versions.**
08.10.2015 Changes versus previous version
• Introduction: standardization of product name
• Removal of duplicated literature reference

Intended Use

B·R·A·H·M·S Copeptin proAVP KRYPTOR is an automated immunofluorescent assay to determine the concentration of Copeptin (C-terminal vasopressin = CT-proAVP) in human serum and human plasma (EDTA, heparin).

Instruments

B·R·A·H·M·S Copeptin proAVP KRYPTOR may be used on:
 B·R·A·H·M·S KRYPTOR
 B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact
 B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact PLUS

Introduction

The B·R·A·H·M·S Copeptin proAVP KRYPTOR assay measures the C-Terminal precursor fragment of Vasopressin (AVP or ADH). Vasopressin is a key regulator of water balance, has haemodynamic effects and plays a critical role in the regulation of hypothalamo-pituitary-adrenal axis reflecting the individual stress response^[1].

Copeptin and vasopressin (AVP, ADH) are released from the same precursor hormone in equimolar amounts into the bloodstream, hence Copeptin can be used as a surrogate marker for vasopressin^{[2][3][4]}.

B·R·A·H·M·S Copeptin proAVP KRYPTOR is indicated in conjunction with Troponin as an aid in ruling out acute myocardial infarction in patients presenting with chest pain or equivalent symptoms of cardiac origin^{[5][6][7][8]}.

B·R·A·H·M·S Copeptin proAVP KRYPTOR is indicated in conjunction with other clinical data (e.g. osmolality and hydration status) as an aid in the differential diagnosis of patients with water balance disorders, e.g. Polyuria-Polydipsia Syndrome and Syndrome of Inappropriate ADH secretion (SIADH)^{[9][10][11][12]}.

Contents

Kit

B·R·A·H·M·S Copeptin proAVP KRYPTOR

CONT

REF 857.050 Σ 50 2...8 °C see label for expiry date

Name	Quantity	Quality	Description
K- conjugate	VIAL 1	LYOPH	Anti CT-proAVP polyclonal sheep antibody conjugated with Lumi4®-Tb, buffer, BSA, bovine IgG, mouse IgG, sheep IgG, Trehalose, D-Mannitol
XL-conjugate	VIAL 1	LYOPH	Anti CT-proAVP monoclonal mouse antibody conjugated with Cy 5.5, buffer, BSA, bovine IgG, mouse IgG, sheep IgG, Trehalose, D-Mannitol
DILUENT	VIAL 1	ready for use	Horse serum, EDTA, Kathon
Bar code card	1	ready for use	See the B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact PLUS User Manual. The bar code card contains all information needed for the registration of a new reagent lot.

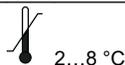
Accessories

B·R·A·H·M·S Copeptin proAVP KRYPTOR CAL

CAL

Not supplied with the kit.

REF 85791



2...8 °C



see label for expiry date

Intended Use: To readjust the standard curve memorized in B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact PLUS.

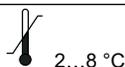
Name	Quantity	Quality	Description
B·R·A·H·M·S Copeptin proAVP KRYPTOR CAL	VIALS 6	LYOPH	Horse serum, EDTA, complete, CT-proAVP
Bar code card	1	ready for use	See the B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact PLUS User Manual. The bar code card contains information related to the calibrator lot including its concentration.

B·R·A·H·M·S Copeptin proAVP KRYPTOR QC

CONTROL

Not supplied with the kit.

REF 85792



2...8 °C



see label for expiry date

Intended Use: Quality control on board of B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact PLUS for the assay.

Name	Quantity	Quality	Description
B·R·A·H·M·S Copeptin proAVP KRYPTOR Control 1	VIALS 3	LYOPH	Horse serum, EDTA, complete, CT-proAVP
B·R·A·H·M·S Copeptin proAVP KRYPTOR Control 2	VIALS 3	LYOPH	Horse serum, EDTA, complete, CT-proAVP
Bar code card	1	ready for use	See the B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact PLUS user's manual. The bar code card contains information related to the control lot, particularly the target concentrations, the standard deviations obtained and the concentration acceptance ranges. This information is visible on the B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact PLUS monitor screen in the quality control section.
Bar code stick-on labels	20 for each control	ready for use	See the B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact PLUS User Manual. The bar code stick-on labels are used for identifying the controls when assayed on B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact PLUS

Other requisites

Not supplied with the kit.

B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact PLUS Consumables

Name	REF
B·R·A·H·M·S KRYPTOR BUFFER	89970
B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact SOLUTION 1	89981
B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact SOLUTION 2	89982
B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact SOLUTION 3	89983
B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact SOLUTION 4	89984
B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact DILCUP	89985
B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact REACT	89986

■ Precautions



Respect the user information given in the User Manual of the B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact PLUS and in this document.



- Observe the expiration dates specified on the label.
- Reagents from different reagent kits should not be mixed.
- Do not dissociate the elements of a unit.
- Avoid any microbic contamination of the reagents.



Raw materials of human or animal origin contained in the reagents have been tested with approved kits and found negative for the anti-HIV 1, anti-HIV 2, anti-HCV antibodies and the HBS antigen. However as it is impossible to strictly guarantee that such products will not transmit hepatitis, the HIV virus, or any other viral infection, all raw materials of human or animal origin including the samples to be assayed must be treated as potentially infectious.



The generally acknowledged safety precautions and laboratory techniques must be observed when handling reagents and patient samples.



- Do not pipet by mouth.
- Wash hands after work.



- Wear protective clothing, protective gloves and safety glasses at work.



- Do not eat, drink or smoke in areas where samples or kit-reagents are handled.



- Remove spills with absorbing paper.
- All the material used for cleaning up must be disposed of as infectious laboratory waste.
- Prevent from getting into sewage, water, ground.



- Used reagent plates and reagent kits are disposed of as potential infectious laboratory waste according to local regulations.
- Empty containers should be returned to local recyclers.

■ Principle

The measurement principle of B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact PLUS is based on TRACE™ Technology (Time-Resolved Amplified Cryptate Emission), which measures the signal that is emitted from an immunocomplex with time delay. The basis of the TRACE™ Technology is non-radiative energy transfer from a donor (a cage-like structure with a terbium ion in the center) to an acceptor, which is part of a chemical protein (XL).

The proximity of donor (Cryptate) and acceptor (XL) when they are part of an immunocomplex and the spectral overlap between donor emission and acceptor absorption spectra on the one hand, intensify the fluorescent signal of the cryptate and on the other hand they extend the life span of the acceptor signal, permitting the measurement of temporally delayed fluorescence.

Precise measuring of analyte concentration: When the sample is excited with a nitrogen laser at 337 nm, the donor (Cryptate) emits a long-life fluorescent signal in the milli-second range at 620 nm, while the acceptor (XL) generates a short-life signal in the nanosecond-range at 707 nm.

When the two components are bound in an immunocomplex, both the signal amplification and the prolongation of the life span of the acceptor signal occur at 707 nm, so that it can be measured over μ -seconds. This long-life signal is proportional to the concentration of the analyte to be measured.

Reliable prevention of interference: Non-specific signals, e.g. the signals of the short-life and unbound acceptor XL and the medium-specific interference signals conditional upon the natural fluorescence of the sample, are eliminated by temporal delay of the fluorescence measurement. The signal generated by the cryptate at 620 nm serves as an internal reference and is measured simultaneously with the long-life acceptor signal at 707 nm which is the specific signal. Interfering influences, e.g. from turbid sera, are automatically corrected by means of the internally calculated ratio of the intensities at these wavelengths.

■ Instructions

Sample volume.....	50 μ L
Incubation time.....	14 min
Results are given in.....	pmol/L
Conversion factor.....	1 pmol/L = 4.02 pg/mL
Direct measuring range.....	0.7...500 pmol/L
Measuring range with automatic dilution.....	0.7...2 000 pmol/L
Sample type.....	serum, plasma (EDTA, heparin)
Kit stability on board.....	29 days
Calibrator.....	1 point
Calibration stability.....	15 days
Assay principle.....	sandwich



- If the assay is carried out within 24 hours of blood collection, store samples at 2...8 °C. If not, samples shall be aliquoted and stored frozen (-20 °C).
- Samples may be frozen and thawed three times.
- Citrated plasma should not be used.
- Place the sample in a tube suited for use on B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact PLUS (11–17 mm diameter). This might be the primary tube.
- The sample tube must contain a minimum volume which will vary depending on the diameter of the sample tube. A 13 mm diameter tube will require an additional 150 μ L of sample.
- Should a dilution be requested either automatically or by the user, the volume of sample necessary will be 50 μ L maximum.
- Icteric, hemolytic or hyperlipemic samples, or samples which are turbid or contain fibrin may yield imprecise results. Such samples are signaled by B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact PLUS.

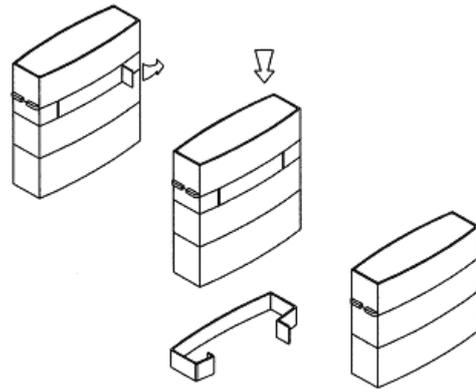
The operation and maintenance of B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact PLUS are described in the related User Manual.

After it has been opened the reagent unit may be stored on the B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact PLUS in the space provided. Each reagent unit is individually identified (bar code) and its maximum period of use after opening is controlled by the instrument.

To prepare a reagent unit, proceed as follows:

- Remove the security band from the reagent pack.
- Push in the lid by pressing it firmly (see diagram below).

Take care to remove all the foil.



Opening the Kit

Note: Always handle the reagent unit carefully to avoid generation of foam or bubbles. Such foam/bubbles may interfere with proper detection of reagent but also correct dispensing of reagents. To avoid the presence of foam/ bubbles allow the kit to stand 5...10 min within B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact PLUS prior to use.

A standard curve does not need to be constructed on B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact PLUS.

The instrument stores the required information after reading the bar code from the reagent card. A calibration must be carried out for every new reagent lot, and then repeated on a regular basis. B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact PLUS automatically indicates when a calibration is required. Both the stored and recalibrated standard curve may be displayed on the screen.

The following steps are carried out:

- Conjugates and sample are dispensed into the reaction plate and the signal emitted is measured periodically.
- Samples with concentrations higher than the direct measurement range, are identified in the first few minutes of incubation, then diluted automatically and reassayed.
- After measurement of the fluorescent signal, the data obtained from the software are compared to the memorized standard curve.

Calibration CAL

- Reconstitute each vial with the volume of distilled water (conductivity of less than 50 μ S/cm is recommended) indicated on the vial label.
- Allow 15 min for the complete dissolution of the lyophilisate.
- Mix gently after reconstitution.
- Calibration must be carried out with every new reagent kit lot, it is then repeated on a regular basis automatically managed by B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact PLUS in order to readjust the standard curve.
- It is recommended that controls be run after each calibration.
- Use the calibrator/calibrators only once.
- Do not leave the calibrator/calibrators at room temperature or on the carousel for more than 5 hours.
- The calibrator bar code card must be read in for each new lot of calibrator.
- For further information see the B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact PLUS User Manual.

Control CONTROL

- It is recommended that controls be run at least once a day and after each calibration.
- A control tube is processed like a sample tube.
- Reconstitute each vial with the volume of distilled water (conductivity of less than 50 $\mu\text{S}/\text{cm}$ is recommended) given on the vial label.
- Allow 15 min. for the complete dissolution of the lyophilisate.
- Mix gently after reconstitution.
- After reconstitution, do not keep a vial more than 5 hours at 18...25 °C or 24 hours at 2...8 °C.
- It is recommended that the contents of a reconstituted vial be divided into aliquots which may then be stored frozen at -20 °C for a maximum period of 1 month.
- Use one of the tubes immediately for measurement.
- After thawing an aliquot, mix gently and use immediately for measurement.
- Once thawed, a control aliquot must not be refrozen.
- The bar code stick-on labels are used for identifying the controls when assayed on B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact PLUS.
- The control kit bar code card must be scanned in for each new lot of control.
- For further information see the B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact PLUS User Manual.

■ Quality Control

Good laboratory practice requires that control samples are measured regularly to ensure the quality of the results obtained. These samples must be processed exactly the same way as the assay samples, and it is recommended that the results be analysed using appropriate statistical methods.

If desired, B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact PLUS can automatically check the quality of assays at intervals, by statistical analysis on the basis of Levey Jennings graphs.

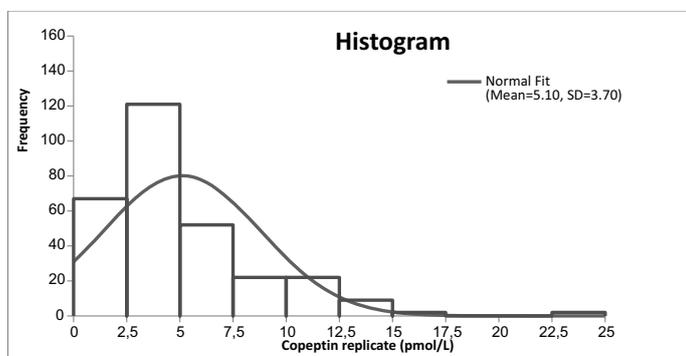
It is necessary to comply with national quality assurance guidelines for quantitative tests in the medical laboratory (**current version**). For instance, test accuracy and precision should be monitored by means of laboratory in house and/or commercially available control materials. If unacceptable control values are obtained, proceed as outlined in standard laboratory diagnostic procedures to determine the cause and implement corrective measures.

■ Reference Range

Note: It is recommended that each laboratory establishes its own reference ranges based on representative patient collectives and/or test the validity of the manufacturer's commercial test kit data. The values have been established on serum and EDTA plasma and are given only as an indications.

The results, obtained from this assay should always be assessed in combination with the clinical examination, patients medical history, plasma osmolality, plasma sodium and other findings before momentous actions will be prefaced.

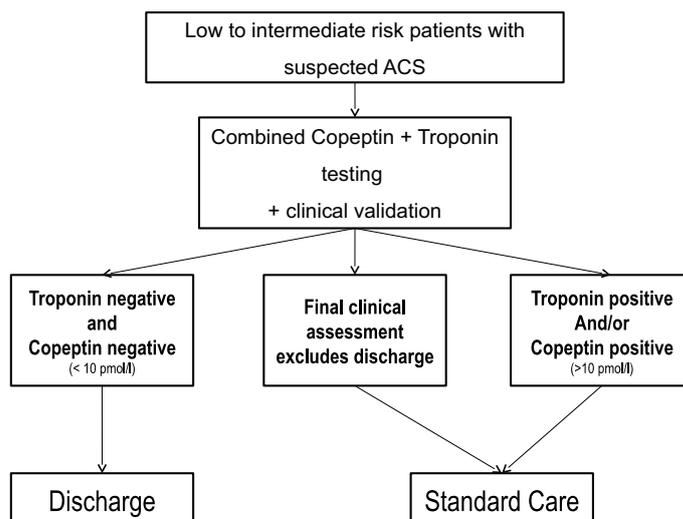
A study of an apparently healthy population (N = 297, both sexes) showed a median of 3.9 pmol/L and the following distribution as listed in the histogram graph below.



I. B·R·A·H·M·S Copeptin proAVP KRYPTOR in early rule out AMI:

Following several observational study that showed the highest Negative Predictive Value of the combination of Copeptin and Troponin for ruling-out AMI,

in a randomized controlled clinical process study for early discharge using single Troponin and Copeptin in patients with suspected ACS (Acute Coronary Syndrome), a Copeptin proAVP cut-off at 10 pmol/L is recommended to rule-out AMI (Acute Myocardial Infarction) [5][6][7]. A value of 10 pmol/L or above is considered as positive result.



Modified from Möckel and Searle (2014)^[8]

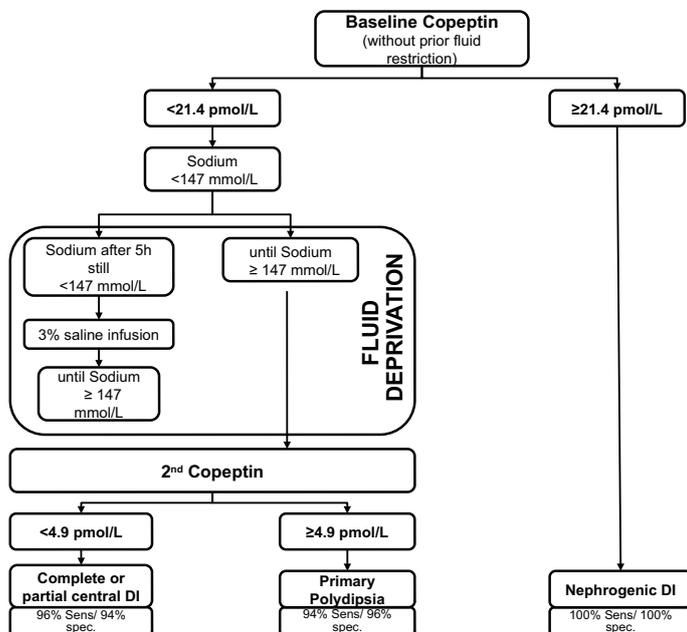
Note: It is recommended that each laboratory establish its own reference ranges based on representative patient collectives and/or test the validity of the manufacturer's commercial test kit data. The values above have been established on serum and EDTA plasma and are given only as indications.

II. B·R·A·H·M·S Copeptin proAVP KRYPTOR in the differential diagnosis of patients with water balance disorders

In a cohort of 72 healthy individuals who underwent Copeptin stimulation via water deprivation or hypo- and hypertonic saline infusion, the following Copeptin values were observed^{[9][12]}. Copeptin values according to normal plasma osmolality:

Osmolality (mosmol/kg)	Copeptin (pmol/L)
270-280	0.81-11.6
281-285	1.0-13.7
286-290	1.5-15.3
291-295	2.3-24.5
296-300	2.4-28.2

In a prospective international multicenter clinical study (COSIP)^[11] an algorithm was defined based on patients with Polyuria-Polydipsia Syndrome (n=55). Baseline Copeptin value of ≥ 21.4 pmol/L identify patients with Nephrogenic Diabetes Insipidus. A 2nd Copeptin value after fluid deprivation with a cut-off of 4.9 pmol/L can distinguish patients between Complete & Partial Diabetes Insipidus (< 4.9 pmol/L) and patients with Primary Polydipsia (≥ 4.9 pmol/L).



Modified from Timper et al. (2015)^[11]

Note: It is recommended that each laboratory establish its own reference ranges based on representative patient collectives and/or test the validity of the manufacturer's commercial test kit data. The values above have been established on serum and EDTA plasma and are given only as indications.

Limitations

Following diseases / therapies have an influence on the level on Copeptin proAVP:

- SIRS, Sepsis, Severe Sepsis, Septic Shock
- Cardiovascular Diseases, i.e. Chronic Heart Failure
- Low Respiratory Tract Infections, i.e. Community Acquired Pneumonia (CAP) and COPD
- AVP Receptor Antagonist therapies and other diseases in which AVP has been shown to play an important pathophysiologic role

Assay Performance

Detection Limit

The **Limit of Detection (LOD)** and **Limit of Blank (LOB)** have been determined following CLSI EP17-A2 guideline (Protocols for Determination of Limits of Detection and Limits of Quantitation). The LOB has been assessed as being 0.41 pmol/L. The LOD has been assessed as being 0.69 pmol/L.

Sensitivity

The **Functional Assay Sensitivity (FAS)**, detected by inter-assay precision of 20 %, is estimated in accordance with CLSI EP05-A2 guideline (Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods). It has been assessed as being 1.08 pmol/L.

The **Limit of Quantitation (LOQ)** is the lowest reported concentration level with total error (imprecision and bias) at 40 %. The LOQ is estimated in accordance with CLSI EP17-A guideline (Protocols for Determination of Limits of Detection and Limits of Quantitation). It has been assessed as being 1.23 pmol/L.

Specificity

The antibodies used in this assay enable a specific measurement of human C-terminal proVasopressin (CT-proAVP).

Accuracy/ Linearity

The linearity is determined in accordance with the CLSI EP6-A guideline (Evaluation of the Linearity of Quantitative Measurement Procedures). Dilution of highly concentrated samples revealed recovery rates between 80 % and 120 %.

Accuracy/ "High Dose Hook" Effect

No "High Dose Hook" Effect can be observed up to 2 000 pmol/L.

Precision/ Reproducibility for Intra Assay CV

Precision is evaluated using samples of different concentrations in accordance with the CLSI EP5-A2 guideline (Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods).

Concentration range	Within-assay CV%
2.0 – 4.0 pmol/L	< 15.0 %
4.0 – 15 pmol/L	< 8.0 %
15 – 50 pmol/L	< 4.0 %
> 50 pmol/L	< 3.0 %
Out of range samples (> 500 pmol/L)	< 4.0 %

Precision/ Reproducibility for Inter Assay CV

This was evaluated using samples of different concentrations in accordance with the CLSI EP5-A2 guideline (Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods).

Concentration range	Inter-assay CV%
2.0 – 4.0 pmol/L	< 18.0 %
4.0 – 15 pmol/L	< 10.0 %
15 – 50 pmol/L	< 5.0 %
> 50 pmol/L	< 5.0 %
Out of range samples (> 500 pmol/L)	< 6.0 %

Disturbing Factors

Interferences are estimated in accordance with the CLSI EP7-A2 guideline (Interference Testing in Clinical Chemistry).

Factor	Description
Bilirubin	No significant effect to 5 mg/dL
Hemoglobin	No significant effect to 500 mg/dL
Human serum albumin	No significant effect to 5 g/dL
Triglycerids	No significant effect to 5 g/L

Interferences

Interferences are estimated in accordance with the CLSI EP7-A2 guideline (Interference Testing in Clinical Chemistry).

The following drugs have no significant effect up to the following concentrations:

Drug	Concentration up to
Abciximab	20 µg/mL
Acetaminophen	250 µg/mL
Acetylsalicylic Acid	600 µg/mL
Allopurinol	40 µg/mL
Ambroxol	18 µg/mL
Ampicillin	50 µg/mL
Ascorbic Acid	40 µg/mL
Atenolol	10 µg/mL
Atorvastatin	24 µg/mL
Caffeine	100 µg/mL
Captopril	5 µg/mL
Chloramphenicol	25 mg/dL

Drug	Concentration up to
Cinnarizine	2.7 µg/mL
Clopidogrel Bisulfate	2.5 µg/mL
Cocaine	1 µg/mL
Diclofenac	50 µg/mL
Digoxin	7.5 ng/mL
Dopamine	900 ng/mL
Eptifibatide	7 µg/mL
Erythromycin	60 µg/mL
Fondaparinux	12 µg/mL
Furosemide	400 µg/mL
Heparin	8 U/mL
Ibuprofen	500 µg/mL
Lovastatin	20 µg/mL
Low MW Heparin	5 U/mL
Methyldopa	15 µg/mL
Metoprolol	5 µg/mL
Nicotine	2 mg/dL
Nifedipine	600 ng/mL
Nitrofurantoin	4 µg/mL
Nitroglycerin	0.5 µg/mL
Nystatin	7.5 µg/mL
Oxytetracycline	5 µg/mL
Phenytoin	60 µg/mL
Propranolol	5 µg/mL
Quinidine	20 µg/mL
Ramipril	12 µg/mL
Salicylic Acid	600 µg/mL
Simvastatin	16 µg/mL
Theophylline	60 µg/mL
Tirofiban	1.7 µg/mL
Trimethoprim	40 µg/mL
Verapamil	2 µg/mL
Warfarin	30 µg/mL

Traceability

An International Copeptin proAVP Reference Preparation is not available. Therefore the assay is calibrated using a reference preparation of Copeptin proAVP as highest available standard. Dilutions of this preparation are checked by regression analysis and compared to theoretical expected results. Quality Control of new calibrator manufacturing ensures reproducibility and stability of calibration along time (according to internal procedure).

Bibliography

Analyte

- [1] Morgenthaler NG, Struck J, Alonso C, Bergmann A. Assay for the measurement of copeptin, a stable peptide derived from the precursor of vasopressin. *Clin Chem* 2006; 52(1): 112-9
- [2] Holt NF and Haspel KL. Vasopressin: a review of therapeutic applications. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2010; 24(2): 330-47
- [3] Jochberger S, Zitt M, Luckner G, Mayr VD, Wenzel V, Ulmer H, Morgenthaler NG, Hasibeder WR, Dünser MW. Postoperative vasopressin and copeptin levels in noncardiac surgery patients: a prospective controlled trial. *Shock* 2009; 31(2): 132-8
- [4] Balanescu S, Kopp P, Gaskill MB, Morgenthaler NG, Schindler C, Rutishauser J. Correlation of plasma copeptin and vasopressin concentration in hypo-, iso-, and hyperosmolar states. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Apr;96(4):1046-52.
- [5] Möckel M, Searle J, Hamm C, Slagman A, Blankenberg S, Huber K, Katus H, Liebetrau C, Müller C, Müller R, Peitsmeyer P, von Recum J, Tajsic F, Gori T, Giannitsis E, Darius H, Baldus S, Hamm C, Hambrecht R, Hofmeister HM, Katus H, Perings S, Senges J, Münzel T. Criteria of the German Society of Cardiology for the establishment of chest pain units: update 2014. *Clin Res Cardiol*, 2015: DOI 10.1007/s00392-015-0888-2
- [7] Lipinski MJ, Escárcega RO, D'Ascenzo F, Magalhães MA, Baker NC, Torguson R, Chen F, Epstein SE, Miró O, Llorens P, Giannitsis E, Lotze U, Lefebvre S, Sebbane M, Cristol JP, Chenevier-Gobeaux C, Meune C, Eggers KM, Charpentier S, Twerenbold R, Mueller C, Biondi-Zoccai G, Waksman R. A systematic review and collaborative meta-analysis to determine the incremental value of copeptin for rapid rule-out of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2014;113:1581e1591
- [8] Möckel M, Searle J. Copeptin-marker of acute myocardial infarction. *Curr Atheroscler Rep* 2014; 16:421
- [9] Fenske W, Quinkler M, Lorenz D, Zopf K, Haagen U, Papassotiropoulos J, Pfeiffer AFH, Fassnacht M, Stoerk S, Allolio B. Copeptin in the differential diagnosis of the polydipsia-polyuria-syndrome — Revisiting the direct and indirect water deprivation tests. *J Clin Endocrinol Metab* 2011, 96(5): 1506–1515
- [10] Winzeler B, Zweifel C, Nigro N, Arici B, Bally M, Schuetz P, Blum CA, Kelly C, Berkmann S, Huber A, Gentili F, Zadeh G, Landolt H, Mariani L, Müller B, Christ-Crain M. Postoperative Copeptin Concentration Predicts Diabetes Insipidus After Pituitary Surgery. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2014-4527>
- [11] Timper K, Fenske W, Kühn F, Frech N, Arici B, Rutishauser J, Kopp P, Allolio B, Stettler C, Müller B, Katan M, Christ-Crain M. Diagnostic Accuracy of Copeptin in the Differential Diagnosis of the Polyuria-polydipsia Syndrome: A Prospective Multicenter Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 Jun; 100(6):2268-74
- [12] Szinnai G, Morgenthaler NG, Berneis K, Struck J, Müller B, Keller U, Christ-Crain M. Changes in plasma copeptin, the C-terminal portion of arginine vasopressin during water deprivation and excess in healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(10): 3973-8

Technology

- [A] Mathis G, Lehn JM.: Trace – Another Story of Time. *Isotopics* 1995; Vol. 9.
- [B] Mathis G. , *Clin. Chem.* 1993; 39:1953-9.
- [C] B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact PLUS User Manual.
- [D] B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact PLUS Manual.

■ Symbols

Symbols used in Instruction for Use and Product Labelling of B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact PLUS products.

Symbol	Usage	Symbol	Usage	Symbol	Usage
Intended Use	Reference to the Intended use of the Medical Device	IVD	In Vitro Diagnostic Medical Device	LOT	Batch Code
CONT	Contents	CAL	Calibrator	CONTROL	Control
BUF	Buffer	SOLN 1	B·R·A·H·M·S KRYPTOR SOLUTION 1/B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact SOLUTION 1	SOLN 2	B·R·A·H·M·S KRYPTOR SOLUTION 2/B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact SOLUTION 2
SOLN 3	B·R·A·H·M·S KRYPTOR SOLUTION 3/B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact SOLUTION 3	SOLN 4	B·R·A·H·M·S KRYPTOR SOLUTION 4/B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact SOLUTION 4	CONT BAGS	Bags contained
BAGS	Bags	CONT PLATES	Plates contained	PLATES	Plates
CONT VIALS	Vials contained	VIALS	Vials	VIAL	Vial
H2O	Use given Volume of distilled Water (conductivity of less than 50 µS/cm is recommended) for Reconstitution, e.g. 0.75 mL	LYOPH	Lyophilized, Freeze Dried	RCNS	Reconstitute
	Manufacturer		Use by		Green Dot according to German Law
®	Registered Trade Mark	TM	Trade Mark	REF	Article Number/Catalogue Number
	Contains sufficient for (Number of) tests, e.g. 50		Consult Instructions for Use		See Accompanying Compact Disk
	Biohazard		Wear Protective Gloves		Wear Safety Glasses
	Wash hands		General Regulatory Sign		General Prohibitive Sign
	Do not Smoke		Do not Eat and Drink		GHS05, Corrosion
	GHS07, Exclamation Mark	TRACE	Trade Mark for TRACE™-technology	CE	CE Conformity Marking According to Directive 98/79/EC on In Vitro Diagnostic Medical Devices
CE 0483	CE Conformity Marking According to Directive 98/79/EC on In Vitro Diagnostic Medical Devices, Annex II with Reg.Number of Notified Body		Temperature Limitation		Do not Reuse
	Caution, consult accompanying documents		Accidental Release Measures		Waste



Naudojimo instrukcija

B·R·A·H·M·S Copeptin proAVP KRYPTOR

IVD
tik profesionaliam
naudojimui

B·R·A·H·M·S yra registruotas prekių ženklas, priklausantis, B·R·A·H·M·S GmbH.
Lumi4®-Tb yra Lumiphore, Inc. registruotas prekės ženklas, kurio naudojimo licencija suteikta B·R·A·H·M·S.
Kitų produktų pavadinimai šiame dokumente yra naudojami atpažinimo tikslais; jie gali būti atitinkamų bendrovių prekių ženklai ir/arba registruoti prekių ženklai.

TRACE™

Šio produkto pagaminimui ir/ar naudojimui taikomas vienas ar keli šie patentai:
CN200580021434, CN101600967, CN2007800452789, CN2011103593804, EP1738178, EP2089718,
HK101016419, IN224950, JP4932714, JP5320294, JP5340160, MX262195, US7807397, US12447105, US8158368

Data
09.10.2015

Ši versija pakeičia visas kitas versijas.
Pakeitimai lyginant su ankstesne versija

- Įžanga: produkto pavadinimo standartizavimas
- Pasikartojančių literatūros šaltinių pašalinimas

■ Paskirtis

B·R·A·H·M·S Copeptin proAVP KRYPTOR yra automatinis imunofluorescentinis tyrimas, skirtas kopeptino (C-terminalinio vazopresino pirmtako = CT-proAVP) koncentracijai žmogaus serume ir plazmoje (su EDTA, heparinu) nustatyti.

■ Prietaisai

B·R·A·H·M·S Copeptin proAVP KRYPTOR gali būti naudojami su:

- B·R·A·H·M·S KRYPTOR
- B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact
- B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact PLUS

■ Įžanga

B·R·A·H·M·S Copeptin proAVP KRYPTOR tyrime matuojamas vazopresino (AVP arba ADH) C-terminalinio pirmtako fragmentas. Vazopresinas yra pagrindinis skysčių pusiausvyros reguliatorius, jis pasižymi hemodinaminio poveikiu ir atlieka pagrindinį vaidmenį pagumburio-hipofizės-antinksčių grandinės reguliavime, dalyvaudamas individualaus atsako į stresą reakcijoje^[1].

Kopeptiną ir vazopresiną (AVP, ADH) į kraujotaką ekvimolekuliniiais kiekiais išskiria tas pats pirmtakas hormonas, todėl kopeptiną galima naudoti kaip pakaitinį vazopresino žymenį^{[2][3][4]}.

B·R·A·H·M·S Copeptin proAVP KRYPTOR naudojamas derinyje su troponinu padedant atmeti ūmaus miokardo infarkto galimybę pacientams, besiskundžiantiems skausmu krūtinėje ar lygiaverčiais su širdimi susijusiais simptomais^{[5][6][7][8]}.

B·R·A·H·M·S Copeptin proAVP KRYPTOR indikuojamas atsižvelgiant į kitus klinikinius duomenis (pvz., osmoliariškumą ir hidraciją), jei reikia atlikti pacientų su skysčių pusiausvyros sutrikimais, pvz., poliurijos-polidipsijos sindromu ir netinkamos antidiurezinio hormono sekrecijos (ADHS) sindromu diferencinę diagnostiką^{[9][10][11][12]}.

■ Turinys

Komplektas

B·R·A·H·M·S Copeptin proAVP KRYPTOR

CONT

REF 857.050



50



2...8 °C



galiojimo laikas
nurodytas etiketėje

Pavadinimas	Kiekis	Kokybė	Aprašymas
K- KONJUGATAS	VIAL 1	LYOPH	Polikloniniai avies antikūnai prieš CT-proAVP, konjuguoti su Lumi4®-Tb, buferis, JSA, galvijų IgG, pelės IgG, avies IgG, trehaliozė, D-manitolis
SKIEDIKLIS	VIAL 1	paruošta naudoti	Arkliai serumas, EDTA, kationas
XL-KONJUGATAS	VIAL 1	LYOPH	Monokloniniai pelės antikūnai prieš CT-proAVP, konjuguoti su Cy 5.5, buferis, JSA, galvijų IgG, pelės IgG, avies IgG, trehaliozė, D-manitolis
Brūkšninio kodo kortelė	1	paruošta naudoti	Žr. B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact PLUS naudotojo vadovą. Brūkšninio kodo kortelėje yra visa informacija, reikalinga naujai reagento partijai įregistruoti.

Priedai

B·R·A·H·M·S Copeptin proAVP KRYPTOR CAL

CAL

| komplektą neįeina.

REF 85791	 2...8 °C	 galiojimo laikas nurodytas etiketėje
-----------	--	--

Paskirtis: Pakoreguoti standartinę kreivę, kuri yra išsaugota B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact PLUS.

Pavadinimas	Kiekis	Kokybė	Aprašymas
B·R·A·H·M·S Copeptin proAVP KRYPTOR CAL	VIALS 6	LYOPH	Arklis serumas, EDTA, universalus, CT-proAVP
Brūkšninio kodo kortelė	1	paruošta naudoti	Žr. B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact PLUS naudotojo vadovą. Brūkšninio kodo kortelėje yra informacija apie kalibratoriaus partiją ir jo koncentraciją.

B·R·A·H·M·S Copeptin proAVP KRYPTOR QC

CONTROL

| komplektą neįeina.

REF 85792	 2...8 °C	 galiojimo laikas nurodytas etiketėje
-----------	--	--

Paskirtis: Kokybės kontrolė pradėjus naudoti B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact PLUS analizei.

Pavadinimas	Kiekis	Kokybė	Aprašymas
B·R·A·H·M·S Copeptin proAVP KRYPTOR Kontrolė 1	VIALS 3	LYOPH	Arklis serumas, EDTA, universalus, CT-proAVP
B·R·A·H·M·S Copeptin proAVP KRYPTOR Kontrolė 2	VIALS 3	LYOPH	Arklis serumas, EDTA, universalus, CT-proAVP
Brūkšninio kodo kortelė	1	paruošta naudoti	Žr. B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact PLUS naudotojo vadovą. Brūkšninio kodo kortelėje pateikiama informacija apie kontrolinės medžiagos partiją, ypač apie tikslines koncentracijas, gaunamas standartinės paklaidas ir priimtinas koncentracijos diapazonus. Ši informacija yra rodoma B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact PLUS monitoriaus ekrane kokybės kontrolės skyriuje.
Prilipdomos etiketės su brūkšninio kodo	20 kiekvienai kontrolinei medžiagai	paruošta naudoti	Žr. B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact PLUS naudotojo vadovą. Prilipdytos etiketės su brūkšninio kodo yra naudojamos kontroliniams mėginiams identifikuoti, kai atliekama analizė su B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact PLUS

Kiti rekvizitai

| komplektą neįeina.

B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact PLUS naudojimo reikmenys

Pavadinimas	REF
B·R·A·H·M·S KRYPTOR BUFFER	89970
B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact SOLUTION 1	89981
B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact SOLUTION 2	89982
B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact SOLUTION 3	89983
B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact SOLUTION 4	89984
B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact DILCUP	89985
B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact REACT	89986

■ Atsargumo priemonės

	Laikykitės vartotojui skirtų nurodymų, kurie pateikiami vartotojo vadove B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact PLUS ir šiame dokumente.
---	---

	<ul style="list-style-type: none">Atkreipkite dėmesį į galiojimo datas, nurodytas etiketėje.Negalima maišyti skirtingų reagentų rinkinių reagentų.Rinkinio elementus laikykite kartu.Saugokite reagentus nuo užkrėtimo mikrobais.
---	--

	Neapdorotos reagentuose esančios žmogaus ar gyvūninės kilmės medžiagos buvo testuotos patvirtintais rinkiniais ir gautas neigiamas rezultatas dėl anti-ŽIV 1, anti-ŽIV 2, anti-hepatito C viruso antikūnų ir HB antigeno. Tačiau neįmanoma absoliučiai garantuoti, kad šie preparatai neperduos hepatito, ŽIV viruso ar bet kurios kitos virusinės infekcijos; visos neapdorotos žmogaus ar gyvūninės kilmės medžiagos, įskaitant mėginius, kurie bus analizuojami, turi būti laikomos potencialiai užkrečiančiomis.
---	--

 	Dirbant su reagentais ir pacientų mėginiais privalu laikytis visuotinai pripažintų saugumo instrukcijų ir laboratorijos darbo metodų. <ul style="list-style-type: none">Perpylimui nenaudokite burnos.Po darbo nusiplaukite rankas.
--	--

 	<ul style="list-style-type: none">Darbe dėvėkite apsauginius drabužius, apsaugines pirštines ir apsauginius akinius.
--	--

 	<ul style="list-style-type: none">Nevalgykite, negerkite ir nerūkykite patalpose, kuriose dirbama su mėginiais ar reagentų rinkiniais.
--	--

	<ul style="list-style-type: none">Išsiliejusias medžiagas išvalykite sugeriamuoju popieriumi.Visos valymui naudotos medžiagos turi būti šalinamos kaip užkrečiamos laboratorijos atliekos.Neleiskite, kad atliekos patektų į kanalizaciją, vandenį, gruntą.
---	---

	<ul style="list-style-type: none">Panaudotas reagentų lėkštes ir reagentų rinkinius reikia šalinti kaip užkrečiančias laboratorijos atliekas pagal vietos valdžios potvarkius.Tuščios talpyklos turi būti grąžintos vietos perdirbėjams.
---	---

■ Principas

B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact PLUS matavimo principas remiasi TRACE™ technologija (laikui bėgant sugerama papildyta kriptato emisija, angl. Time-Resolved Amplified Cryptate Emission), matuojanti signalą, kurį su uždelsimu išleidžia imuninis kompleksas. TRACE™ technologijos pagrindas yra nespindulinės energijos perdavimas iš donoro (narvo formos struktūra su terbio jonu centre) akceptoriumi, kuris yra dalis cheminio baltymo (XL).

Donoro (kriptatas) ir akceptorius (XL) artumas, kai jie yra imuninio komplekso dalis, ir spektrinis persidengimas tarp donoro emisijos ir akceptorius absorbcijos spektrų, viena vertus, suintensyvina fluorescencinį kriptato signalą, kita vertus, prailgina akceptorius signalo trukmę ir leidžia išmatuoti uždelstą fluorescenciją.

Tikslius analitės koncentracijos matavimas: Kai mėginys sužadinas azoto lazeriu 337 nm, donoras (kriptatas) išleidžia ilgalaikį fluorescencinį signalą milisekundžių diapazone 620 nm, tuo tarpu akceptorius (XL) sukuria trumpalaikį signalą nanosekundžių diapazone 707 nm.

Kai du komponentai yra susieti imuniniame komplekse, tiek signalo papildymas, tiek akceptorius signalo trukmės pailgėjimas įvyksta 707 nm, taigi, tai galima išmatuoti per μ -sekundes. Ilgai išliekantys signalai yra proporcingi matuojamos analitės koncentracijai.

Patikima apsauga nuo trukdžių: Nespecifiniai signalai, t. y. trumpalaikiai ir nesusieto akceptorius XL signalai bei terpei būdingi trukdžių signalai, kuriuos sukelia natūrali mėginio fluorescencija, yra pašalinami dėl fluorescencijos matavimo laiko uždelsimo. Kriptato sukurtas 620 nm signalas pasitarnauja kaip vidinė nuoroda ir yra matuojamas vienu metu su ilgalaikiu akceptorius 707 nm signalu, kuris yra specifinis signalas. Trukdžius sukeliančios įtakos, pvz., iš drumsto serumo, yra automatiškai ištaisomos panaudojant viduje apskaičiuotą šių bangų ilgių intensyvumo proporciją.

■ Instrukcijos

Mėginio kiekis.....	50 μ L
Inkubacijos laikas.....	14 min
Rezultatai yra pateikiami šiais matavimo vienetais.....	pmol/L
Perskaičiavimo koeficientas.....	1 pmol/L = 4,02 pg/mL
Tiesioginio matavimo diapazonas.....	0,7...500 pmol/L
Matavimo diapazonas su automatinio atskiedimu.....	0,7...2 000 pmol/L
Mėginio tipas.....	serumas, plazma (EDTR, heparinas)
Rinkinio patvarumas pradėjus jį naudoti.....	29 dienos
Kalibratorius.....	1 taškas
Kalibravimo patvarumas.....	15 dienos
Analizės principas.....	sumuštinio



- Jei tyrimas atliekamas per 24 valandas nuo kraujo paėmimo, mėginius saugokite 2...8 °C temperatūroje. Jei ne, mėginius reikia padalyti į lygias porcijas ir laikyti užšaldytus (-20 °C).
- Mėginiai gali būti užšaldyti ir atšildyti tris kartus.
- Negalima naudoti plazmos su citratu.
- Įdėkite mėginį į vamzdelį, tinkamą naudoti su B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact PLUS (11–17 mm skersmens). Tai gali būti pirminis mėgintuvėlis.
- Mėgintuvėlyje turi būti minimalus kiekis, kuris gali skirtis, priklauso nuo mėgintuvėlio skersmens. 13 mm skersmens vamzdeliui dar reikės papildomai 150 μ L mėginio.
- Nepriklausomai nuo to, ar atskiedimą atliks vartotojas, ar jį automatiškai atliks pats įrenginys, mėginio tūris būtinai turi būti daugiausia 50 μ L.
- Geltos, hemolitiniai ar hiperlipeminių mėginių arba mėginių, kurie yra drumsti ar kurių sudėtyje yra fibrino, rezultatai gali būti netikslūs. Tokius mėginius nurodo B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact PLUS.

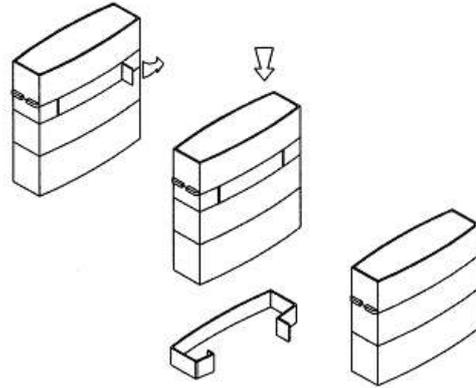
B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact PLUS veikimas ir priežiūra aprašyti atitinkamame naudotojo vadove.

Atidarius reagentą jis gali būti laikomas B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact PLUS, tam skirtoje vietoje. Kiekvienas reagentų vienetas yra individualiai identifikuojamas (brūkšninio kodu) ir jo tinkamumo naudoti po atidarymo laiką kontroliuoja įrenginys.

Norint paruošti reagentų vieneta, reikia atlikti šiuos veiksmus:

- Nuimkite apsauginę reagentų pakuotės juostelę.
- Įstumkite dangtelį jį stipriai paspausdami (žr. schemą apačioje).

Atsargiai nuimkite visą foliją.



Rinkinio atidarymas

Pastaba: Su reagentų vienetu visada elkitės atsargiai, kad nesusidarytų putų ar burbuliukų. Susidariusios putos ar burbuliukai gali pakenkti tinkamam reagentų aptikimui bei reagentų pasiskirstymui. Kad neliktų putų ar burbuliukų, prieš naudodami rinkinį palaikykite prietaise B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact PLUS 5–10 min.

Standartinės kreivės B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact PLUS sukurti nereikia.

Perskaitę brūkšninį kodą nuo reagentų kortelės įrenginys išsaugo reikiamą informaciją. Kalibravimą reikia atlikti kiekvienai naujai reagentų partijai ir po to jį reikia reguliariai pakartoti. B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact PLUS automatiškai nurodo, kada reikia atlikti kalibravimą. Ekrane gali būti rodoma tiek atmintyje išsaugota, tiek naujai sukalibruota standartinė kreivė.

Reikia atlikti šiuos veiksmus:

- Junginiai ir mėginys sudedami į reakcijų padėklą ir siunčiamas signalas periodiškai matuojamas.
- Pirmosiomis inkubacijos minutėmis nustatomi mėginiai, kurių koncentracija yra aukštesnė nei tiesioginio matavimo diapazonas, po to jie atskiedžiami ir tiriami iš naujo.
- Išmatavus fluorescencinį signalą, iš programos gauti duomenys palyginami su išsaugota standartinė kreive.

Kalibravimas CAL

- Kiekviename buteliuke parenkite tokio tūrio tirpalą su distiliuotu vandeniu (rekomenduojamas mažesnis nei 50 μ S/cm laidumas), koks yra nurodytas ant buteliuko etiketės.
- Liofilizuotą medžiagą visiškai ištirpimui skirkite 15 min.
- Parngtą tirpalą atsargiai pamaišykite.
- Kalibravimą reikia atlikti su kiekviena nauja reagentų rinkinių partija, po to jį nuolat automatiškai pakartoja B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact PLUS, kad vėl būtų pakoreguota standartinė kreivė.
- Rekomenduojama kontrolinė analizė atlikti po kiekvieno kalibravimo.
- Kalibratorių (-ius) naudokite tik vieną kartą.
- Nepalikite kalibratoriaus (-iu) kambario temperatūroje arba ant sukamojo įrenginio ilgiau nei 5 valandas.
- Kalibratoriaus brūkšninio kodo kortelė turi būti nuskaitoma kiekvienai naujai kalibratorių partijai.
- Daugiau informacijos rasite B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact PLUS naudotojo vadove.

Kontrolė **CONTROL**

- Rekomenduojama kontrolinę analizę atlikti bent kartą per dieną ir po kiekvieno kalibravimo.
- Kontrolės mėgintuvėlis apdorojamas taip pat, kaip ir mėginio mėgintuvėlis.
- Kiekviename buteliuke parenkite tokio tūrio tirpalą su distiliuotu vandeniu (rekomenduojamas mažesnis nei 50 µS/cm laidumas), koks yra nurodytas ant buteliuko etiketės.
- Liofilizuotų medžiagų visiškam ištirpimui skirkite 15 min.
- Parengtą tirpalą atsargiai sumaišykite.
- Po tirpalo parengimo buteliuko nelaikykite ilgiau nei 5 valandos 18...25 °C temperatūroje arba 24 valandos 2...8 °C temperatūroje.
- Rekomenduojama padalyti buteliuke parengtą tirpalą į bandinius, kuriuos galima laikyti užšaldytus -20 °C temperatūroje ilgiausiai iki 1 mėnuo.
- Nedelsdami naudokite vieną iš mėgintuvėlių matavimui.
- Atšildę porciją, švelniai pamaišykite ir nedelsdami naudokite matavimui.
- Atšildytos kontrolinės porcijos negalima vėl užšaldyti.
- Prilipdytos etiketės su brūkšninio kodo yra naudojamos kontroliniams mėginiams identifikuoti, kai atliekama analizė su B-R-A-H-M-S KRYPTOR compact PLUS.
- Kontrolės rinkinio brūkšninio kodo kortelė turi būti nuskaitoma kiekvienai naujai kontrolės partijai.
- Daugiau informacijos rasite B-R-A-H-M-S KRYPTOR compact PLUS naudojimo vadove.

■ Kokybės kontrolė

Gera laboratorijos darbo praktika reikalauja, kad kontroliniai mėginiai būtų reguliariai matuojami siekiant užtikrinti gautų rezultatų kokybę. Šie mėginiai turi būti apdorojami lygiai kaip pat kaip ir analizės mėginiai, be to, rekomenduojama, kad rezultatai būtų analizuojami naudojant atitinkamus statistikos metodus.

Jei reikia, B-R-A-H-M-S KRYPTOR compact PLUS gali automatiškai nustatyti laiko tarpais patikrinti analizės kokybę pritaikant statistinę analizę, kuri remiasi Levey Jennings grafikai.

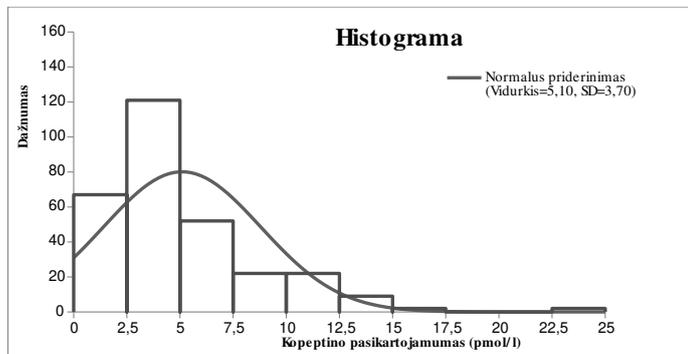
Būtina atitikti nacionalinius kokybės užtikrinimo potvarkius kiekybiniais testams medicinos laboratorijoje (**dabartinė versija**). Pavyzdžiui, testų tikslumas turi būti stebimas naudojant pačioje laboratorijoje esančias ir/ar įsigyjamas kontrolės medžiagas. Jei gaunamos nepriimtinos kontrolinės vertės, veikite taip, kaip yra nurodyta standartinės laboratorijos diagnostikos procedūrose, kad būtų nustatyta priežastis ir įgyvendintos ištaisymo priemonės.

■ Pasikliovimo intervalas

Pastaba: Kiekvienai laboratorijai rekomenduojama nustatyti savo atskaitinio diapazono ribas, pagrįstas pakankamai didelio pacientų skaičiaus duomenimis, ir (arba) patikrinti, ar galioja gamintojo parduodamo tyrimų rinkinio duomenys. Vertės buvo nustatytos naudojant serumą ir EDTA plazmą, jos pateikiamos tik kaip nuoroda.

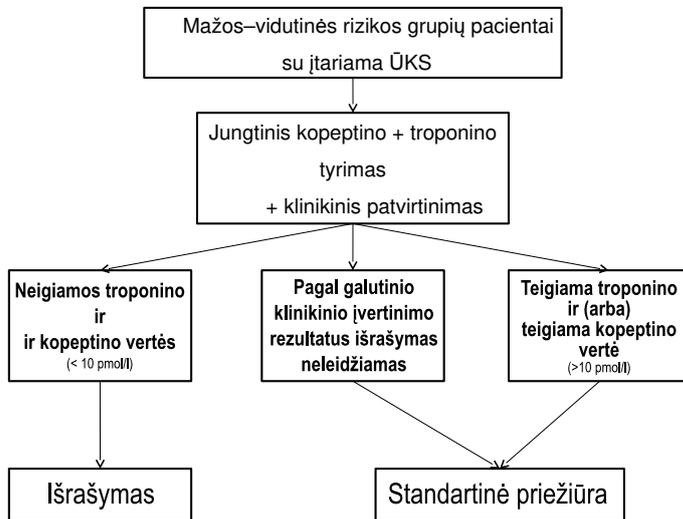
Prieš pradėdant svarbius veiksmus, šios analizės rezultatai visada turi būti vertinami kartu su kitais klinikiniais tyrimų, paciento ligos istorijos, plazmos osmolališkumo, natrio koncentracijos plazmoje bei kitais duomenimis.

Tyrimė, atliktame akivaizdžiai sveikų asmenų grupėje (N = 297, abiejų lyčių), nustatyta 3,9 pmol/l mediana ir šis, toliau pateikiamoje histogramoje nurodytas pasiskirstymas.



I. B-R-A-H-M-S Copeptin proAVP KRYPTOR naudojimas ankstyvajam ŪMI galimybės atmetimui:

Po kelių stebimųjų tyrimų, kurių metu nustatyta kopeptino ir troponino derinio didžiausia neigiama prognostinė vertė atmetant ŪMI galimybę, atsitiktinių imčių, kontroliuojamame klinikiniam tyrimė dėl ŪKS (ūminį koronarinį sindromą) turinčių pacientų ankstyvo išrašymo, kai jie vartoja troponiną ir kopeptiną, ŪMI (ūmaus miokardo infarkto) galimybei atmeti rekomenduojama taikyti 10 pmol/L kopeptino proAVP diapazoną [5][6][7]. 10 pmol/L ar didesnė reikšmė laikoma teigiamu rezultatu.



Pakeista pagal „Möckel and Searle“ (2014)[8]

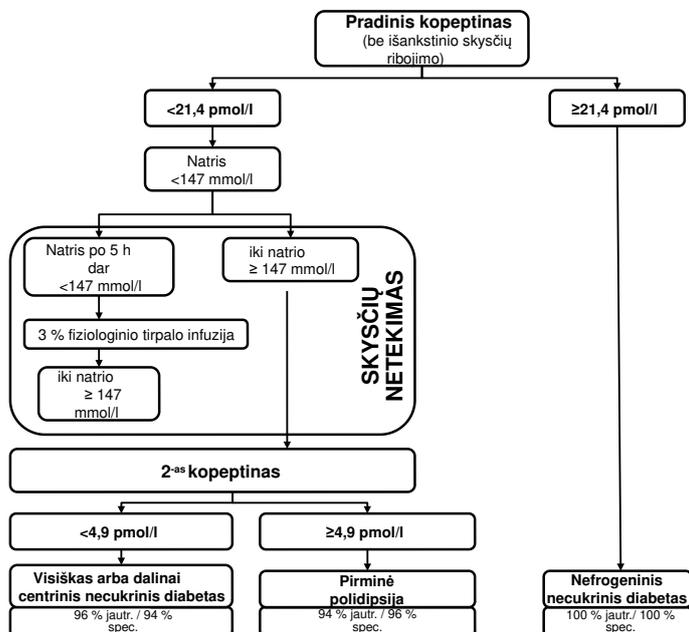
Pastaba: Kiekvienai laboratorijai rekomenduojama nustatyti savo atskaitinio diapazono ribas, pagrįstas pakankamai didelio pacientų skaičiaus duomenimis, ir (arba) patikrinti, ar galioja gamintojo parduodamo tyrimų rinkinio duomenys. Toliau nurodytos vertės buvo nustatytos naudojant serumą ir EDTA plazmą, jos pateikiamos tik kaip nuoroda.

II. B-R-A-H-M-S Copeptin proAVP KRYPTOR naudojimas pacientų su skysčių pusiausvyros sutrikimais diferencinei diagnostikai

72 sveikų asmenų, kuriems buvo taikyta kopeptino stimuliacija susilaikant nuo vandens vartojimo arba atliekant hipotoninio arba hipertominio fiziologinio tirpalo infuziją, grupėje buvo stebėtos nurodytos kopeptino vertės[9][12]. Kopeptino vertės esant normaliam plazmos osmolališkumui:

Osmolališkumas (mosmol/kg)	Kopeptinas (pmol/L)
270–280	0,81–11,6
281–285	1,0–13,7
286–290	1,5–15,3
291–295	2,3–24,5
296–300	2,4–28,2

Perspektyvinio, tarptautinio, daugiacentrio klinikinio tyrimo (COSIP)[11] metu buvo nustatytas algoritmas, pagrįstas polidipsijos-poliurijos sindromu sergančiais pacientais (n=55). Pagal pradinę $\geq 21,4$ pmol/L kopeptino vertę nustatomi pacientai, sergantys nefrogeniniu necukrinu diabetu. 2-oji kopeptino vertė po susilaikymo nuo skysčių 4,9 pmol/L diapazone leidžia atskirti pacientus, sergančius visišku ir daliniu necukrinu diabetu, ($< 4,9$ pmol/L) ir pirmine polidipsija sergančius pacientus ($\geq 4,9$ pmol/L).



Pakeista pagal Timper et al. (2015)^[11]

Pastaba: Kiekvienai laboratorijai rekomenduojama nustatyti savo atskaitinio diapazono ribas, pagrįstas pakankamai didelio pacientų skaičiaus duomenimis, ir (arba) patikrinti, ar galioja gamintojo parduodamo tyrimų rinkinio duomenys. Toliau nurodytos vertės buvo nustatytos naudojant serumą ir EDTA plazmą, jos pateikiamos tik kaip nuoroda.

Apribojimai

Šios ligos ar gydymo būdai turi įtakos kopeptino proAVP koncentracijai:

- SUAS, sepsis, sunkus sepsis, septinis šokas
- Širdies ir kraujagyslių sistemos ligos, t. y. lėtinis širdies nepakankamumas
- Apatinių kvėpavimo takų infekcijos, t. y. visuomenėje įgyta pneumonija (VIP) ir LOPL
- Gydymas AVP receptorių antagonistais ir kitos ligos, kurių išsivystymo patofiziologijoje AVP atlieka svarbų vaidmenį

■ Tyrimų metodo charakteristikos

Aptikimo riba

Aptikimo riba (LOD, angl. Limit of Detection) ir **tuščioji riba (LOB, angl. Limit of Blank)** buvo nustatytos pagal CLSI EP17-A2 direktyvą (aptikimo ir kiekybinio nustatymo ribų apibrėžimo protokolai). LOB buvo įvertinta ir yra lygi 0,41 pmol/L. LOD buvo įvertinta ir yra lygi 0,69 pmol/L.

Jautrumas

Funkcinis tyrimo jautrumas (angl. Functional Assay Sensitivity – FAS), nustatytas vertinant tikslumą palyginant tyrimus tarpusavyje ir lygus 20 %, yra vertinamas pagal CLSI direktyvą EP5-A2 (kiekybinių tyrimų metodų tikslumo įvertinimas). Ji buvo įvertinta ir yra lygi 1,08 pmol/L.

Kiekybinio nustatymo riba (angl. Limit of Quantitation – LOQ) yra mažiausias stebėtas koncentracijos lygmuo su bendrąja paklaida (rezultatų nesutapimas ir paklaida) – 40 %. LOQ yra vertinama pagal CLSI EP17-A direktyvą (aptikimo ir kiekybinio nustatymo ribų apibrėžimo protokolai). Ji buvo įvertinta ir yra lygi 1,23 pmol/L.

Specifiškumas

Šiame tyrime naudojami antikūnai gali būti pritaikyti specifiniam žmogaus C-terminalinio vazopresino pirmtako (CT-proAVP) matavimui.

Tikslumas/Tiesiškumas

Tiesiškumas nustatytas pagal CLSI EP6-A direktyvą (kiekybinių matavimų tiesiškumo įvertinimo procedūros). Atskiedus labai koncentruotus mėginius nustatytas regeneravimo santykis nuo 80 % iki 120 %.

Tikslumas/ "Užkabinimo didelėmis dozėmis" efektas

Didelės dozės „kilpos“ efektas nepasireiškia iki 2 000 pmol/L.

Tikslumas/ Pasikartojamumas atliekant vidinį širdies ir kraujagyslių tyrimą

Tikslumas vertinamas su skirtingos koncentracijos mėginiais pagal CLSI EP5-A2 direktyvą (kiekybinių tyrimų metodų tikslumo įvertinimas).

Koncentracijos diapazonas	Analizės ribose VK %
2,0–4,0 pmol/L	< 15,0 %
4,0–15 pmol/L	< 8,0 %
15–50 pmol/L	< 4,0 %
> 50 pmol/L	< 3,0 %
Mėginiai, kurių vertės nepatenka į nurodytas ribas (> 500 pmol/L)	< 4,0 %

Tikslumas/ Pasikartojamumas atliekant tarpinį širdies ir kraujagyslių tyrimą

Tai buvo vertinama su skirtingos koncentracijos mėginiais pagal CLSI EP5-A2 direktyvą (kiekybinių tyrimų metodų tikslumo įvertinimas).

Koncentracijos diapazonas	Tarp analizių VK %
2,0–4,0 pmol/L	< 18,0 %
4,0–15 pmol/L	< 10,0 %
15–50 pmol/L	< 5,0 %
> 50 pmol/L	< 5,0 %
Mėginiai, kurių vertės nepatenka į nurodytas ribas (> 500 pmol/L)	< 6,0 %

Ardantys veiksniai

Trukdžiai nustatomi pagal CLSI EP7-A2 direktyvą (trukdžių tyrimas klinikinėje chemijoje).

Faktorius	Aprašymas
Bilirubinas	Reikšmingas poveikis nepasireiškia, jei koncentracija nesiekia 5 mg/dL
Hemoglobinas	Reikšmingas poveikis nepasireiškia, jei koncentracija nesiekia 500 mg/dL
Žmogaus serumo albuminas	Reikšmingas poveikis nepasireiškia, jei koncentracija nesiekia 5 g/dL
Trigliceridai	Reikšmingas poveikis nepasireiškia, jei koncentracija nesiekia 5 g/L

Trukdžiai

Trukdžiai nustatomi pagal CLSI EP7-A2 direktyvą (trukdžių tyrimas klinikinėje chemijoje).

Reikšmingas šių vaistų poveikis nepasireiškia esant tokioms jų koncentracijoms:

Vaistas	Koncentracija iki
Abciksimumas	20 µg/ml
Acetaminofenas	250 µg/ml
Acetilsalicilo rūgštis	600 µg/ml
Alopurinolis	40 µg/ml
Ambroksolis	18 µg/ml
Ampicilinas	50 µg/ml
Askorbo rūgštis	40 µg/ml

Vaistas	Koncentracija iki
Atenololis	10 µg/ml
Atorvastatinas	24 µg/ml
Kofeinas	100 µg/ml
Kaptoprilis	5 µg/ml
Chloramfenikolis	25 mg/dl
Cinarizinas	2,7 µg/ml
Klopidrogelio bisulfatas	2,5 µg/ml
Kokainas	1 µg/ml
Diklofenakas	50 µg/ml
Digoksinas	7,5 ng/ml
Dopaminas	900 ng/ml
Dopaminas	7 µg/ml
Eritromicinas	60 µg/ml
Fondaparinuxsas	12 µg/ml
Furozemidas	400 µg/ml
Heparinas	8 U/ml
Ibuprofenas	500 µg/ml
Lovastatinas	20 µg/ml
Mažos molekulinės masės heparinas	5 U/ml
Metildopa	15 µg/ml
Metoprololis	5 µg/ml
Nikotinas	2 mg/dl
Nifedipinas	600 ng/ml
Nitrofurantoinas	4 µg/ml
Nitroglicerinas	0,5 µg/ml
Nistatinas	7,5 µg/ml
Oksitetraciklinas	5 µg/ml
Fenitoinas	60 µg/ml
Propranololis	5 µg/ml
Kvinidinas	20 µg/ml
Ramiprilis	12 µg/ml
Salicilo rūgštis	600 µg/ml
Simvastinas	16 µg/ml
Teofilinas	60 µg/ml
Tirofibanas	1,7 µg/ml
Trimetoprimas	40 µg/ml
Verapamilis	2 µg/ml
Varfarinas	30 µg/ml

Susekamumas

Tarptautinio kopeptino proAVP etaloninio preparato nėra. Todėl tyrimas kalibruojamas naudojant etaloninį kopeptino proAVP preparatą, kaip aukščiau-

sią esamą standartą. Šio preparato atskiedimai tikrinami regresinės analizės metodais ir palyginami su teoriškai tikėtinais rezultatais. Naujo kalibratoriaus pagaminimo kokybės kontrolė garantuoja kalibravimo atkuriamumą ir stabilumą per ilgesnį laiką (pagal vidinę procedūrą).

■ Bibliografija

Analitė

- [1] Morgenthaler NG, Struck J, Alonso C, Bergmann A. Assay for the measurement of copeptin, a stable peptide derived from the precursor of vasopressin. *Clin Chem* 2006; 52(1): 112-9
- [2] Holt NF and Haspel KL. Vasopressin: a review of therapeutic applications. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2010; 24(2): 330-47
- [3] Jochberger S, Zitt M, Luckner G, Mayr VD, Wenzel V, Ulmer H, Morgenthaler NG, Hasibeder WR, Dünser MW. Postoperative vasopressin and copeptin levels in noncardiac surgery patients: a prospective controlled trial. *Shock* 2009; 31(2): 132-8
- [4] Balanescu S, Kopp P, Gaskill MB, Morgenthaler NG, Schindler C, Rutishauser J. Correlation of plasma copeptin and vasopressin concentration in hypo-, iso-, and hyperosmolar states. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Apr;96(4):1046-52.
- [5] Möckel M, Searle J, Hamm C, Slagman A, Blankenberg S, Huber K, Katus H, Liebetrau C, Müller C, Müller R, Peitsmeyer P, von Recum J, Tajsic M, Vollert JO, Giannitsis E. Early discharge using single cardiac troponin and copeptin testing in patients with suspected acute coronary syndrome (ACS): a randomized, controlled clinical process study. *Eur Heart J*. 2015 Feb 7; 36(6): 369–376
- [6] Post F, Gori T, Giannitsis E, Darius H, Baldus S, Hamm C, Hambrecht R, Hofmeister HM, Katus H, Perings S, Senges J, Münzel T. Criteria of the German Society of Cardiology for the establishment of chest pain units: update 2014. *Clin Res Cardiol*, 2015: DOI 10.1007/s00392-015-0888-2
- [7] Lipinski MJ, Escárcega RO, D'Ascenzo F, Magalhães MA, Baker NC, Torguson R, Chen F, Epstein SE, Miró O, Llorens P, Giannitsis E, Lotze U, Lefebvre S, Sebbane M, Cristol JP, Chenevier-Gobeaux C, Meune C, Eggers KM, Charpentier S, Twerenbold R, Mueller C, Biondi-Zoccai G, Waksman R. A systematic review and collaborative meta-analysis to determine the incremental value of copeptin for rapid rule-out of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2014;113:1581e1591
- [8] Möckel M, Searle J. Copeptin-marker of acute myocardial infarction. *Curr Atheroscler Rep* 2014: 16:421
- [9] Fenske W, Quinkler M, Lorenz D, Zopf K, Haagen U, Papassotiriou J, Pfeiffer AFH, Fassnacht M, Stoerk S, Allolio B. Copeptin in the differential diagnosis of the polydipsia-polyuria-syndrome — Revisiting the direct and indirect water deprivation tests. *J Clin Endocrinol Metab* 2011, 96(5): 1506–1515
- [10] Winzeler B, Zweifel C, Nigro N, Arici B, Bally M, Schuetz P, Blum CA, Kelly C, Berkmann S, Huber A, Gentili F, Zadeh G, Landolt H, Mariani L, Müller B, Christ-Crain M. Postoperative Copeptin Concentration Predicts Diabetes Insipidus After Pituitary Surgery. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2014-4527>
- [11] Timper K, Fenske W, Kühn F, Frech N, Arici B, Rutishauser J, Kopp P, Allolio B, Stettler C, Müller B, Katan M, Christ-Crain M. Diagnostic Accuracy of Copeptin in the Differential Diagnosis of the Polyuria-polydipsia Syndrome: A Prospective Multicenter Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 Jun; 100(6):2268-74
- [12] Szinnai G, Morgenthaler NG, Berneis K, Struck J, Müller B, Keller U, Christ-Crain M. Changes in plasma copeptin, the C-terminal portion of arginine vasopressin during water deprivation and excess in healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(10): 3973-8

Technologija

- [A] Mathis G, Lehn JM.: Trace – Another Story of Time. *Isotopics* 1995; Vol. 9.
- [B] Mathis G. , *Clin. Chem.* 1993; 39:1953-9.
- [C] B-R-A-H-M-S KRYPTOR compact PLUS vartotojo vadovą.
- [D] B-R-A-H-M-S KRYPTOR compact PLUS vadovas.

■ Simboliai

Simboliai, naudojami B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact PLUS gaminių naudojimo instrukcijoje ir gaminių žymėjimui.

Simbolis	Vartojimas	Simbolis	Vartojimas	Simbolis	Vartojimas
Intended Use	Nuoroda į numatytąją medicinos įrenginio paskirtį	IVD	Medicinos įrenginys in vitro diagnostikai	LOT	Partijos kodas
CONT	Turiny	CAL	Kalibratorius	CONTROL	Kontrolė
BUF	Buferis	SOLN 1	B·R·A·H·M·S KRYPTOR SOLUTION 1/B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact SOLUTION 1	SOLN 2	B·R·A·H·M·S KRYPTOR SOLUTION 2/B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact SOLUTION 2
SOLN 3	B·R·A·H·M·S KRYPTOR SOLUTION 3/B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact SOLUTION 3	SOLN 4	B·R·A·H·M·S KRYPTOR SOLUTION 4/B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact SOLUTION 4	CONT BAGS	Turimi maišeliai
BAGS	Maišeliai	CONT PLATES	Turimos lėkštės	PLATES	Lėkštės
CONT VIALS	Turimi buteliukai	VIALS	Buteliukai	VIAL	Buteliukas
H2O	Tirpalui parengti naudokite nurodytą kiekį distiliuoto vandens (rekomenduojamas specifinis laidumas, mažesnis kaip 50 µS/cm), pvz., 0,75 mL	LYOPH	Liofilizuotas, užšaldytas išdžiovin-tas	RCNS	Paruoškite tirpalą
	Gamintojas		Naudoti iki		Žaliasis taškas pagal Vokietijos įstatymus
	Registruotas prekių ženklas	TM	Prekių ženklas	REF	Prekės numeris / katalogo numeris
	Yra pakankamai (skaičius) testų, pvz., 50		Paskaitykite naudojimo instrukcijas		Žiūrėkite pridedamą kompaktinį diską
	Biologinis pavojus		Mūvėkite apsaugines pirštines		Nešiokite apsauginius akinius
	Plaukite rankas		Bendras reglamentinis ženklas		Bendras draudžiamasis ženklas
	Nerūkyti		Nevalgyti ir negerti		GHS05, Korozija
	GHS07, Šauktukas	TRACE	TRACE™ technologijos prekės ženklas	CE	CE atitikties žymėjimas pagal 98/79/EB direktyvą dėl in vitro diagnostikos medicinos prietaisų
CE ₀₄₈₃	CE atitikties žymėjimas pagal 98/79/EB direktyvą dėl medicinos įrenginių in vitro diagnostikai, II priedą su notifikuotos organizacijos registracijos numeriu		Temperatūros apribojimas		Nenaudoti pakartotinai
	Atsargiai, skaitykite pridedamus dokumentus		Atsargumo priemonės, taikomos netyčinio išleidimo atveju		Atliekos



Instruction for Use

B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact Consumables

IVD
for professional use
only

B·R·A·H·M·S is a registered trademark of B·R·A·H·M·S GmbH.

Other product names in this document are used for identification purposes; they may be trademarks and/or registered trademarks of their respective companies.

TRACE™

Date This version supersedes all earlier versions.

13.09.2011 Changes versus previous version:

- Information of TRACE patents deleted

1 Intended Use

B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact Consumables is a set of accessories, necessary especially for the proper operation of the B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact/KRYPTOR compact PLUS. The intended use of each individual KRYPTOR compact Consumable is described with the specific component (chapter 4).

2 Instruments

B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact Consumables may be used on:

- B·R·A·H·M·S KRYPTOR
- B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact
- B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact PLUS

3 Introduction

B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact/KRYPTOR compact PLUS is a fully automated system for B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact/KRYPTOR compact PLUS immunometric parameters. It is a closed system and can only operate utilizing special reagents and accessories offered by B·R·A·H·M·S GmbH.

4 Contents

B·R·A·H·M·S KRYPTOR BUFFER BUF

Not supplied with the kit.

REF 89970



18...30 °C



see label for expiry date

Intended Use: B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact/KRYPTOR compact PLUS BUFFER is designed to prepare the B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact/KRYPTOR compact PLUS system liquid

Name	Quantity	Quality	Description
KRYPTOR BUFFER	BAGS 5 (65 g)	powder	potassium phosphate, sodium phosphate and sodium chloride

B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact SOLUTION 1 SOLN 1

Not supplied with the kit.

REF 89981



2...8 °C



see label for expiry date

Intended Use: B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact/KRYPTOR compact PLUS SOLUTION 1 is designed to reconstitute the lyophilized conjugates from

B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact/KRYPTOR compact PLUS kits and to rinse the tip.

Name	Quantity	Quality	Description
KRYPTOR compact SOLUTION 1	VIALS 4 (55 mL)	ready for use	solution containing a preservative

B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact SOLUTION 2 SOLN 2

Not supplied with the kit.

REF 89982



2...8 °C



see label for expiry date

Intended Use: B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact/KRYPTOR compact PLUS SOLUTION 2 is designed to reconstitute the lyophilized conjugates from B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact/KRYPTOR compact PLUS kits.

Name	Quantity	Quality	Description
KRYPTOR compact SOLUTION 2	VIALS 4 (55 mL)	ready for use	solution containing potassium fluoride

B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact SOLUTION 3 SOLN 3

Not supplied with the kit.

REF 89983



2...8 °C



see label for expiry date

Intended Use: B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact/KRYPTOR compact PLUS SOLUTION 3 is designed for the washing of the B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact/KRYPTOR compact PLUS fluidic system.

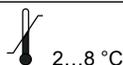
Name	Quantity	Quality	Description
KRYPTOR compact SOLUTION 3	VIALS 4 (30 mL)	ready for use	solution containing sodium hydroxide and sodium hypochloride

B-R-A-H-M-S KRYPTOR compact SOLUTION 4

SOLN 4

Not supplied with the kit.

REF 89984



2...8 °C



see label for expiry date

Intended Use: B-R-A-H-M-S KRYPTOR compact/KRYPTOR compact PLUS SOLUTION 4 is designed for the washing of the B-R-A-H-M-S KRYPTOR compact/KRYPTOR compact PLUS fluidic system.

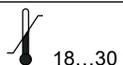
Name	Quantity	Quality	Description
KRYPTOR compact SOLUTION 4	VIALS 4 (55 mL)	ready for use	solution containing sodium hydroxide.

B-R-A-H-M-S KRYPTOR compact DILCUP

PLATES

Not supplied with the kit.

REF 89985



18...30 °C



not applicable

Intended Use: B-R-A-H-M-S KRYPTOR compact/KRYPTOR compact PLUS DILCUP is designed for automatic dilution of samples.

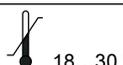
Name	Quantity	Quality	Description
KRYPTOR compact DILCUP	PLATES 30	ready for use	dilution plates, containing 24 wells each

B-R-A-H-M-S KRYPTOR compact REACT

PLATES

Not supplied with the kit.

REF 89986



18...30 °C



not applicable

Intended Use: B-R-A-H-M-S KRYPTOR compact/KRYPTOR compact PLUS REACT is designed as a reaction plate for incubation of samples and reagents and for the fluorescent measurement.

Name	Quantity	Quality	Description
KRYPTOR compact REACT	PLATES 60	ready for use	reaction plates, containing 96 wells each. Additionally 96 adhesive cover films are included.

5 Precautions

	Respect the user information given in the User Manual of the B-R-A-H-M-S KRYPTOR compact/KRYPTOR compact PLUS and in this document.
--	---

	<ul style="list-style-type: none">Observe the expiration dates specified on the label.Avoid any microbial contamination of the reagents.The results, obtained from this assay should always be assessed in combination with the clinical examination, patients medical history and other findings before momentous actions will be prefaced.
--	--

	<p>For reagents containing Potassium Fluoride KF:</p> <p>Xn Harmful</p> <p>R20/21/22: Harmful by inhalation, in contact with skin and if swallowed.</p> <p>S22: Do not breathe dust.</p> <p>S24: Avoid contact with skin.</p>
--	--

	<p>For reagents containing Sodium Hypochlorite and Sodium Hydroxide:</p> <p>Xi Irritant</p> <p>R31: Contact with acids liberates toxic gas.</p> <p>R36/38: Irritating to eyes and skin.</p> <p>S26: In case of contact with eyes, rinse immediately with plenty of water and seek medical advice.</p>
--	--

	The generally acknowledged safety precautions and laboratory techniques must be observed when handling reagents and patient samples.
	<ul style="list-style-type: none">Do not pipet by mouth.Wash hands after work.

	<ul style="list-style-type: none">Wear protective clothing, protective gloves and safety glasses at work.

	<ul style="list-style-type: none">Do not eat, drink or smoke in areas where samples or kit-reagents are handled.

	<ul style="list-style-type: none">Remove spills with absorbing paper.All the material used for cleaning up must be disposed of as infectious laboratory waste.Prevent from getting into sewage, water, ground.
--	--

	<ul style="list-style-type: none">Used reagent plates and reagent kits are disposed of as potential infectious laboratory waste according to local regulations.Empty containers should be returned to local recyclers.
--	---

6 Instructions

The operation and maintenance of B-R-A-H-M-S KRYPTOR compact/KRYPTOR compact PLUS is described in the B-R-A-H-M-S KRYPTOR compact/KRYPTOR compact PLUS User Manual.

B-R-A-H-M-S KRYPTOR compact/KRYPTOR compact PLUS BUFFER **BUF**

Paration for 5 L of liquid system:

- Completely empty the liquid system bottle,
- Pour in approximately 2 L of distilled water (conductivity of less than 50 µS/cm is recommended),
- Pour the contents of one B-R-A-H-M-S KRYPTOR compact/KRYPTOR compact PLUS BUFFER bag into the liquid system bottle,
- Shake the bottle vigorously to ensure the salt dissolution,
- Top up the volume to 5 L with distilled water and mix,
- Replace the bottle on its support,
- Start up a prime of the fluidic system (see User Manual),
- After dissolution the buffer is stable for 15 days at 18...30 °C,
- For further information see the B-R-A-H-M-S KRYPTOR compact/KRYPTOR compact PLUS User Manual.

B-R-A-H-M-S KRYPTOR compact/KRYPTOR compact PLUS SOLUTIONS

- Before opening, store at 2...8 °C until the expiry date marked on the label.
- After opening all B-R-A-H-M-S KRYPTOR compact/KRYPTOR compact PLUS SOLUTIONS are stable for 4 weeks at 18...30 °C.
- For further information see the B-R-A-H-M-S KRYPTOR compact/KRYPTOR compact PLUS User Manual.

B-R-A-H-M-S KRYPTOR compact/KRYPTOR compact PLUS REACT

- After loading to the system B-R-A-H-M-S KRYPTOR compact/KRYPTOR compact PLUS REACT is stable for 24 hours at 18...30 °C.

B-R-A-H-M-S KRYPTOR compact/KRYPTOR compact PLUS DILCUP

- After loading to the system B-R-A-H-M-S KRYPTOR compact/KRYPTOR compact PLUS DILCUP is stable for 3 days at 18...30 °C.

7 Quality Control

Not applicable

8 Reference Range

Not applicable

9 Assay Performance

Complementary information

For data on the assay performance of B-R-A-H-M-S KRYPTOR in-vitro diagnostic assays see the instruction for use of the individual product.

11 Symbols

Symbols used in Instruction for Use and Product Labelling of B-R-A-H-M-S KRYPTOR compact/KRYPTOR compact PLUS products.

Symbol	Usage	Symbol	Usage	Symbol	Usage
Intended Use	Reference to the Intended use of the Medical Device	IVD	In Vitro Diagnostic Medical Device	LOT	Batch Code
CONT	Contents	CAL	Calibrator	CONTROL	Control
BUF	Buffer	SOLN 1	B-R-A-H-M-S KRYPTOR SOLUTION 1/B-R-A-H-M-S KRYPTOR compact SOLUTION 1	SOLN 2	B-R-A-H-M-S KRYPTOR SOLUTION 2/B-R-A-H-M-S KRYPTOR compact SOLUTION 2
SOLN 3	B-R-A-H-M-S KRYPTOR SOLUTION 3/B-R-A-H-M-S KRYPTOR compact SOLUTION 3	SOLN 4	B-R-A-H-M-S KRYPTOR SOLUTION 4/B-R-A-H-M-S KRYPTOR compact SOLUTION 4	CONT BAGS	Bags contained
BAGS	Bags	CONT PLATES	Plates contained	PLATES	Plates
CONT VIALS	Vials contained	VIALS	Vials	VIAL	Vial
H₂O	Use given Volume of distilled Water (conductivity of less than 50 µS/cm is recommended) for Reconstitution, e.g. 0.75 mL	LYOPH	Lyophilized, Freeze Dried	RCNS	Reconstitute
	Manufacturer		Use by		Green Dot according to German Law
®	Registered Trade Mark	TM	Trade Mark	REF	Article Number/Catalogue Number
	Contains sufficient for (Number of) tests, e.g. 50		Consult Instructions for Use		See Accompanying Compact Disk
	Biohazard		Wear Protective Gloves		Wear Safety Glasses
	Wash hands		General Regulatory Sign		General Prohibitive Sign
	Do not Smoke		Do not Eat and Drink		Harmful
	Irritant	TRACE	Trade Mark for TRACE™-technology	CE	CE Conformity Marking According to Directive 98/79/EC on In Vitro Diagnostic Medical Devices
CE 0483	CE Conformity Marking According to Directive 98/79/EC on In Vitro Diagnostic Medical Devices, Annex II with Reg.Number of Notified Body		Temperature Limitation		Do not Reuse
	Caution, consult accompanying documents		Accidental Release Measures		Waste

10 Bibliography

Technology

- [A] Mathis G, Lehn JM.: Trace – Another Story of Time. Isotopics 1995; Vol. 9.
- [B] Mathis G. , Clin. Chem. 1993; 39:1953-9.
- [C] B-R-A-H-M-S KRYPTOR compact/KRYPTOR compact PLUS User Manual.
- [D] B-R-A-H-M-S KRYPTOR compact/KRYPTOR compact PLUS Manual.



B·R·A·H·M·S CONSUMABLES KRYPTOR COMPACT

Naudojimo instrukcija

B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact Consumables

IVD

tik profesionaliam naudojimui

B·R·A·H·M·S yra registruotas prekių ženklas, priklausantis, B·R·A·H·M·S GmbH.

Kitų produktų pavadinimai šiame dokumente yra naudojami atpažinimo tikslais; jie gali būti atitinkamų bendrovių prekių ženklai ir/arba registruoti prekių ženklai.

TRACE™

Data Ši versija pakeičia visas kitas versijas.

13.09.2011 Pakeitimai lyginant su ankstesne versija:

- TRACE patento informacija ištrinta



1 Paskirtis

B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact naudojimo reikmenys yra priedų rinkinys, kurie yra būtini tinkamam B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact veikimui. Kiekvieno atskiro KRYPTOR compact reikmens numatyta paskirtis yra aprašyta kartu su konkrečiu komponentu (4 skyrius).

2 Prietaisai

B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact Consumables gali būti naudojami su:

- B·R·A·H·M·S KRYPTOR
- B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact
- B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact PLUS

3 Įžanga

B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact/KRYPTOR compact PLUS yra visiškai automatizuota sistema B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact/KRYPTOR compact PLUS immunometriniais parametrams. Tai yra uždaros sistemos ir jos gali veikti tik naudojamos specialius reagentus ir priedus, kuriuos siūlo B·R·A·H·M·S GmbH.

4 Turinys

B·R·A·H·M·S KRYPTOR BUFFER

BUF

Į komplektą neįeina.

REF 89970



18...30 °C



galiojimo laikas nurodytas etiketėje

Paskirtis: B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact/KRYPTOR compact PLUS BUFFER (BUFFERIS) yra skirtas parengti B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact/KRYPTOR compact PLUS sistemos skystį.

Pavadinimas	Kiekis	Kokybė	Aprašymas
KRYPTOR BUFFER	BAGS 5 (65 g)	milteliai	Kalio fosfatas, natrio fosfatas ir natrio chloridas.

B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact SOLUTION 1

SOLN 1

Į komplektą neįeina.

REF 89981



2...8 °C



galiojimo laikas nurodytas etiketėje

Paskirtis: B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact/KRYPTOR compact PLUS SOLUTION 1 yra skirtas paruošti tirpalą iš liofilizuotų junginių iš B·R·A·H·M·S KRYPTOR rinkinių ir praplauti rinkinį.

Pavadinimas	Kiekis	Kokybė	Aprašymas
KRYPTOR compact SOLUTION 1	VIALS 4 (55 mL)	paruoštas naudoti	Tirpale yra konservanto.

B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact SOLUTION 2

SOLN 2

Į komplektą neįeina.

REF 89982



2...8 °C



galiojimo laikas nurodytas etiketėje

Paskirtis: B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact/KRYPTOR compact PLUS SOLUTION 2 yra skirtas paruošti tirpalą iš liofilizuotų junginių iš B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact/KRYPTOR compact PLUS rinkinių.

Pavadinimas	Kiekis	Kokybė	Aprašymas
KRYPTOR compact SOLUTION 2	VIALS 4 (55 mL)	paruoštas naudoti	Tirpalas turi kalio fluorida.

B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact SOLUTION 3

SOLN 3

Į komplektą neįeina.

REF 89983



2...8 °C



galiojimo laikas nurodytas etiketėje

Paskirtis: B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact/KRYPTOR compact PLUS SOLUTION 3 yra skirtas išplauti B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact/KRYPTOR compact PLUS skysčių sistemą.

Pavadinimas	Kiekis	Kokybė	Aprašymas
KRYPTOR compact SOLUTION 3	VIALS 4 (30 mL)	paruoštas naudoti	Tirpale yra natrio hidroksido ir natrio hipochlorido.

B-R-A-H-M-S KRYPTOR compact SOLUTION 4

SOLN 4

Į komplektą neįeina.

REF 89984



2...8 °C



galiojimo laikas
nurodytas etiketėje

Paskirtis: B-R-A-H-M-S KRYPTOR compact/KRYPTOR compact PLUS SOLUTION 4 yra skirtas išplauti B-R-A-H-M-S KRYPTOR compact/KRYPTOR compact PLUS skysčių sistemą.

Pavadinimas	Kiekis	Kokybė	Aprašymas
KRYPTOR compact SOLUTION 4	VIALS 4 (55 mL)	paruoštas naudoti	Tirpale yra natrio hidroksido.

B-R-A-H-M-S KRYPTOR compact DILCUP

PLATES

Į komplektą neįeina.

REF 89985



18...30 °C



netaikoma

Paskirtis: B-R-A-H-M-S KRYPTOR compact/KRYPTOR compact PLUS DILCUP yra skirtas automatiniam mėginių atskiedimui.

Pavadinimas	Kiekis	Kokybė	Aprašymas
KRYPTOR compact DILCUP	PLATES 30	paruoštas naudoti	Atskiedimo lėkštės, kiekviena jų turi 24 duobutes.

B-R-A-H-M-S KRYPTOR compact REACT

PLATES

Į komplektą neįeina.

REF 89986



18...30 °C



netaikoma

Paskirtis: B-R-A-H-M-S KRYPTOR compact/KRYPTOR compact PLUS REACT yra skirtas naudoti kaip reakcijų lėkštė mėginių ir reagentų inkubacijai bei fluorescenciniam matavimui.

Pavadinimas	Kiekis	Kokybė	Aprašymas
KRYPTOR compact REACT	PLATES 60	paruoštos naudoti	Reakcijų lėkštės, kiekviena jų turi 96 duobutes. Be to, pridėamos 96 lipnios uždengiančios juostelės.

5 Atsargumo priemonės

	Laikykites vartotojui skirtų nurodymų, kurie pateikiami B-R-A-H-M-S KRYPTOR compact/KRYPTOR compact PLUS vartotojo vadove ir šiame dokumente.
--	---

	<ul style="list-style-type: none">Atkreipkite dėmesį į galiojimo datas, nurodytas ant etiketės.Apsaugokite reagentus nuo užkrėtimo mikrobais.Prieš pradėdami svarbius veiksmus, šios analizės rezultatai visada turi būti vertinami kartu su kitais klinikinių tyrimų, paciento ligos istorijos bei kitais duomenimis.
--	--

	Reagentams, kurie turi kalio fluorida KF: Xn žalingas R20/21/22: Kenksminga įkvėpus, susilietus su oda ir priarius S22: Neįkvėpti dulkių S24: Vengti patekimo ant odos
--	---

	Reagentams, kurie turi natrio hipochlorito ir natrio hidroksido: Xi dirginantis R31: Reaguodama su rūgštimis, išskiria toksiškas dujas. R36/38: Dirgina akis ir odą S26: Patekus į akis, nedelsiant gerai praplauti vandeniu ir kreiptis į gydytoją
--	--

	Dirbant su reagentais ir pacientų mėginiais privalu laikytis visuotinai pripažįstamų saugumo instrukcijų ir laboratorijos darbo metodų.
	<ul style="list-style-type: none">Lašinimui nenaudokite burnos.Po darbo nusiplaukite rankas.

	<ul style="list-style-type: none">Darbe dėvėkite apsauginius drabužius, apsaugines pirštines ir apsauginius akinius.

	<ul style="list-style-type: none">Nevalgykite, negerkite ir nerūkykite tose patalpose, kur dirbama su mėginiais ar reagentų rinkiniais.

	<ul style="list-style-type: none">Išsilaisčiusias medžiagas išvalykite sugeriamuoju popieriumi.Visos valymui naudotos medžiagos turi būti pašalinamos kaip užkrečiančios laboratorijos atliekos.Neleiskite šioms atliekoms patekti į kanalizaciją, vandenį, gruntą.
--	---

	<ul style="list-style-type: none">Panaudotas reagentų lėkštės ir reagentų rinkinius reikia pašalinti kaip užkrečiančias laboratorijos atliekas pagal vietos valdžios potvarkius.Tušti dėklai turi būti grąžinami vietos perdirbėjams.
--	--

6 Instrukcijos

B-R-A-H-M-S KRYPTOR compact/KRYPTOR compact PLUS veikimas ir priežiūra yra aprašyti B-R-A-H-M-S KRYPTOR compact/KRYPTOR compact PLUS vartotojo vadove.

B-R-A-H-M-S KRYPTOR compact/KRYPTOR compact PLUS BUFFER (BUFFERIS) **BUF**

5 L skysčių sistemos parengimas:

- Iki galo ištuštinkite skysčių sistemos butelį.
- Įpilkite maždaug 2 L distiliuoto vandens (rekomenduojamas specifinis laidumas 50 µS/cm).
- Supilkite vieno B-R-A-H-M-S KRYPTOR compact/KRYPTOR compact PLUS BUFFER maišelio turinį į skysčių sistemos butelį.
- Energingai supurtykite butelį, kad ištirptų visos druskos.
- Pripilkite distiliuoto vandens, kad tirpalo tūris pasiektų 5 L ir išmaišykite.
- Pastatykite butelį ant jo stovo.
- Paleiskite veikti skysčių sistemą (žr. vartotojo vadovą).
- Po ištirpymo buferis išlieka patvarus 15 dienas esant **temperatūrai 18...30 °C**.
- Daugiau informacijos rasite B-R-A-H-M-S KRYPTOR compact/KRYPTOR compact PLUS vartotojo vadove.

B-R-A-H-M-S KRYPTOR compact/KRYPTOR compact PLUS SOLUTIONS

- Prieš atidarymą laikykite 2...8 °C temperatūroje iki galiojimo datos, kuri yra parašyta ant etiketės.
- Po atidarymo visi B-R-A-H-M-S KRYPTOR compact/KRYPTOR compact PLUS SOLUTIONS (TIRPALAI) yra patvarūs **4 savaites** ant **18...30 °C** temperatūrai.
- Daugiau informacijos rasite B-R-A-H-M-S KRYPTOR compact/KRYPTOR compact PLUS vartotojo vadove.

B-R-A-H-M-S KRYPTOR compact/KRYPTOR compact PLUS REACT

- Įvedus į sistemą, B-R-A-H-M-S KRYPTOR compact/KRYPTOR compact PLUS REACT yra **patvarus 24 valandas** esant **18...30 °C** temperatūrai.

B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact/KRYPTOR compact PLUS DILCUP

- Įvedus į sistemą, B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact/KRYPTOR compact PLUS DILCUP yra patvarus 3 dienas laukiant 18...30 °C temperatūrai.

7 Kokybės kontrolė

Netaikoma

8 Pasiklovimo intervalas

Netaikoma

9 Tyrimų metodo charakteristikos

Papildoma informacija

Apie B·R·A·H·M·S KRYPTOR in vitro diagnostikos analizių atlikimo duomenis skaitykite kiekvieno produkto naudojimo instrukcijoje.

11 Simboliai

Simboliai, naudojami naudojimo instrukcijoje ir gaminių žymėjime su B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact/KRYPTOR compact PLUS produktais.

Simbolis	Vartojimas	Simbolis	Vartojimas	Simbolis	Vartojimas
Intended Use	Nuoroda į medicinos įrenginio numatytą paskirtį	IVD	Medicinos įrenginys in vitro diagnostikai	LOT	Partijos kodas
CONT	Turiny	CAL	Kalibratorius	CONTROL	Kontrolė
BUF	Buferis	SOLN 1	B·R·A·H·M·S KRYPTOR SOLUTION 1/B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact SOLUTION 1	SOLN 2	B·R·A·H·M·S KRYPTOR SOLUTION 2/B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact SOLUTION 2
SOLN 3	B·R·A·H·M·S KRYPTOR SOLUTION 3/B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact SOLUTION 3	SOLN 4	B·R·A·H·M·S KRYPTOR SOLUTION 4/B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact SOLUTION 4	CONT BAGS	Turimi maišeliai
BAGS	Maišeliai	CONT PLATES	Turimos lėkštės	PLATES	Lėkštės
CONT VIALS	Turimi buteliukai	VIALS	Buteliukai	VIAL	Buteliukas
H₂O	Tirpalo parengimui naudokite nurodytą kiekį distiliuoto vandens (rekomenduojamas specifinis laidumas mažesnis kaip 50 μS/cm), pvz., 0.75 mL	LYOPH	Liofilizuotas, užšaldytas išdžiovin-tas	RCNS	Paruoškite tirpalą
	Gamintojas		Naudoti iki		Žalioji taškas pagal Vokietijos įstatymus
®	Registruotas prekių ženklas	TM	Prekės ženklas	REF	Prekės numeris/katalogo numeris
	Yra pakankamai (Skaičius) testų, pvz., 50		Paskaitykite naudojimo instrukci-jas		Žiūrėkite pridedamą kompaktinį diską
	Biologinis pavojus		Dėvėkite apsaugines pirštines		Nešiokite apsauginius akinius
	Plaukite rankas		Bendras kontrolės ženklas		Bendras draudžiamasis ženklas
	Nerūkyti		Nevalgyti ir negerti		Žalingas
	Dirginantis	TRACE	TRACE™-technology prekių ženklas	CE	CE atitikties žymėjimas pagal 98/79/EB direktyvą dėl in vitro diagnostikos medicinos prietaisų

10 Bibliografija

Technologija

- [A] Mathis G, Lehn JM.: Trace – Another Story of Time. Isotopics 1995; Vol. 9.
- [B] Mathis G., Clin. Chem. 1993; 39:1953-9.
- [C] B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact/KRYPTOR compact PLUS vartotojo vadovą.
- [D] B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact/KRYPTOR compact PLUS vadovas.

Simbolis	Vartojimas	Simbolis	Vartojimas	Simbolis	Vartojimas
	CE atitikties žymėjimas pagal 98/79/EB direktyvą apie medicinos įrenginius in vitro diagnostikai, II priedą su notifikuotos organizacijos registracijos numeriu.		Temperatūros apribojimas		Nenaudoti pakartotinai
	Atsargiai. Skaitykite pridedamus dokumentus		Priemonės, įvykus nenumatytam išleidimui		Atliekos
	Skirtas tik IVD eksploatacinių sąvybių vertinimui				



Instruction for Use

B·R·A·H·M·S MR-proADM KRYPTOR

IVD
for professional use
only
TRACE™

B·R·A·H·M·S is a registered trademark of B·R·A·H·M·S GmbH.
Other product names in this document are used for identification purposes; they may be trademarks and/or registered trademarks of their respective companies.

The manufacture and/or use of this product is covered by one or more of the following patents:

EP1488209, MX255044, JP4602321, CN1759319, HK1089232, JP5021791, US9541549, EP2347266, CN102317790, HK1163813, IN283666, JP5584695, US9012151, JP5711131, EP2097748.

This version supersedes all earlier versions.

Date
11.07.2018

Changes versus previous version

- KRYPTOR GOLD implemented
- Medical indications in section "Intended Use" rephrased for more clarity
- Section "Introduction" expanded for more clarity
- Statement on safety of raw materials of animal and human origin added under section "Precautions"
- Statement on method comparability added under section "Instructions"
- Freeze/Thawing cycles updated in the section "Instructions" to four times
- Existing reference range profile completed: Median of normal subjects updated to 0.38 nmol/L
- Value for Accuracy/ "High Dose Hook" Effect updated to 100 nmol/L
- Existing precision profile completed
- Re-ordering of Literature References

■ Intended Purpose/Intended Use

B·R·A·H·M·S MR-proADM KRYPTOR is an automated immunofluorescent assay for the quantitative determination of midregional proadrenomedullin (MR-proADM) in human EDTA plasma.

The B·R·A·H·M·S MR-proADM KRYPTOR assay is indicated for use as an aid, together with other clinical evaluation and laboratory diagnostic findings, to assess a patient's risk for an adverse outcome in the following indications or settings:

- lower respiratory tract infections (LRTI, comprising of community acquired pneumonia (CAP), chronic, obstructive pulmonary disease (COPD) and bronchitis),
- urinary tract infections (UTI) and kidney disease,
- sepsis, severe sepsis or septic shock,
- acute heart failure (AHF),
- chronic heart failure (CHF),
- myocardial infarction (MI),
- Emergency Department (ED) or Emergency Room (ER)

half-life time)^[2]. The mid-regional fragment of pro-Adrenomedullin (MR-proADM), consisting of the amino acid sequence 45-92, was identified as a stable and reliable surrogate marker for ADM release^[2]. The B·R·A·H·M·S MR-proADM KRYPTOR assay measures the mid-regional amino acid sequence 68-94 of the prohormone of active adrenomedullin^[3].

MR-proADM is a diagnostic parameter which can more accurately determine outcome and risk in patients with conditions such as lower respiratory tract infections^{[4][5]}, urinary tract infections and kidney disease^{[6][7]}, as well as in patients suffering from sepsis, severe sepsis and septic shock^{[8][9][10][11]}. Furthermore, it has been shown to be of value in predicting outcome and risk in forms of heart failure, such as acute^[12] and chronic heart failure^[13], as well as in myocardial infarction^[12]. It is also of use in assessing risk in the Emergency Department setting^[14].

■ Instruments

B·R·A·H·M·S MR-proADM KRYPTOR may be used on:

- B·R·A·H·M·S KRYPTOR
- B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact
- B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact PLUS
- B·R·A·H·M·S KRYPTOR GOLD

Availability of instrument depends on registration in the country.

■ Introduction

Adrenomedullin (ADM) is one of the most potent vasodilators, playing a significant role in microcirculation and endothelial (dys)function^[1]. The reliable measurement of ADM is not suitable for clinical routine diagnosis assessment due to its ex vivo instability (immediate binding to receptors, 22 min



■ Contents

Kit

B-R-A-H-M-S MR-proADM KRYPTOR

CONT

REF 829.050



see label for expiry date

Name	Quantity	Quality	Description
CRYPTATE-CONJUGATE	VIAL 1	LYOPH	Anti-pro-ADM sheep polyclonal antibody conjugated with europium cryptate, buffer, bovine albumin, potassium fluoride
DILUENT	VIAL 1	ready for use	Newborn calf serum, EDTA, NaN ₃
XL665-CONJUGATE	VIAL 1	ready for use	Anti-pro-ADM sheep polyclonal antibody conjugated with XL665, buffer, bovine albumin, non-immunized mouse, sheep and bovine immunoglobulins, potassium fluoride.
Bar code card	1	ready for use	see the B-R-A-H-M-S KRYPTOR/KRYPTOR compact/KRYPTOR compact PLUS/KRYPTOR GOLD User Manual. The bar code card contains all information needed for the registration of a new reagent lot.

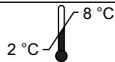
Accessories

B-R-A-H-M-S MR-proADM KRYPTOR CAL

CAL

Not supplied with the kit.

REF 82991



see label for expiry date

Intended Purpose/Intended Use: To readjust the standard curve memorized in B-R-A-H-M-S KRYPTOR/KRYPTOR compact/KRYPTOR compact PLUS/KRYPTOR GOLD.

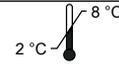
Name	Quantity	Quality	Description
B-R-A-H-M-S MR-proADM KRYPTOR CAL	VIALS 6	LYOPH	synthetic pro-ADM in human plasma
Bar code card	1	ready for use	see the B-R-A-H-M-S KRYPTOR/KRYPTOR compact/KRYPTOR compact PLUS/KRYPTOR GOLD User Manual. The bar code card contains information related to the calibrator lot including its concentration.

B-R-A-H-M-S MR-proADM KRYPTOR QC

CONTROL

Not supplied with the kit.

REF 82992



see label for expiry date

Intended Purpose/Intended Use: Quality control on board of B-R-A-H-M-S KRYPTOR/KRYPTOR compact/KRYPTOR compact PLUS/KRYPTOR GOLD for the assay.

Name	Quantity	Quality	Description
B-R-A-H-M-S MR-proADM KRYPTOR QC Control 1	VIALS 3	LYOPH	synthetic pro-ADM in human plasma
B-R-A-H-M-S MR-proADM KRYPTOR QC Control 2	VIALS 3	LYOPH	synthetic pro-ADM in human plasma
Bar code card	1	ready for use	see the B-R-A-H-M-S KRYPTOR/KRYPTOR compact/KRYPTOR compact PLUS/KRYPTOR GOLD User Manual. The bar code card contains information related to the control lot, particularly the target concentrations, the standard deviations obtained and the concentration acceptance ranges. This information is visible on the B-R-A-H-M-S KRYPTOR/KRYPTOR compact/KRYPTOR compact PLUS/KRYPTOR GOLD monitor screen in the quality control section.
Bar code stick-on labels	32 for each control	ready for use	see the B-R-A-H-M-S KRYPTOR/KRYPTOR compact/KRYPTOR compact PLUS/KRYPTOR GOLD User Manual. The bar code stick-on labels are used for identifying the controls when they are assayed on B-R-A-H-M-S KRYPTOR/KRYPTOR compact/KRYPTOR compact PLUS/KRYPTOR GOLD.

Other requisites

Not supplied with the kit.

B-R-A-H-M-S KRYPTOR Consumables

Name	REF
B-R-A-H-M-S KRYPTOR BUFFER	89970
B-R-A-H-M-S KRYPTOR SOLUTION 1	89971
B-R-A-H-M-S KRYPTOR SOLUTION 2	89972
B-R-A-H-M-S KRYPTOR SOLUTION 3	89973
B-R-A-H-M-S KRYPTOR SOLUTION 4	89974
B-R-A-H-M-S KRYPTOR DILCUP	89975
B-R-A-H-M-S KRYPTOR REACT	89976

B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact/KRYPTOR compact PLUS Consumables

Name	REF
B·R·A·H·M·S KRYPTOR BUFFER	89970
B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact SOLUTION 1	89981
B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact SOLUTION 2	89982
B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact SOLUTION 3	89983
B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact SOLUTION 4	89984
B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact DILCUP	89985
B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact REACT	89986

B·R·A·H·M·S Consumables KRYPTOR GOLD

Name	REF
B·R·A·H·M·S KRYPTOR BUFFER	89970
B·R·A·H·M·S Solution 1 KRYPTOR GOLD	89991
B·R·A·H·M·S Solution 2 KRYPTOR GOLD	89992
B·R·A·H·M·S Solution 3 KRYPTOR GOLD	89993
B·R·A·H·M·S Solution 4 KRYPTOR GOLD	89994
B·R·A·H·M·S Dilution Plates KRYPTOR GOLD	89995
B·R·A·H·M·S Reaction Plates KRYPTOR GOLD	89996

■ Precautions

	Follow the information given in the user manual of the B·R·A·H·M·S KRYPTOR/KRYPTOR compact/KRYPTOR compact PLUS/KRYPTOR GOLD and in this document.
---	--

	<ul style="list-style-type: none"> – Check the expiration dates specified on the label. – Reagents from different reagent kits should not be mixed. – Do not separate the elements of a unit. – Avoid any microbial contamination of the reagents. – The results obtained from this assay should always be assessed in combination with the clinical examination, patients medical history and other findings before momentous actions will be prefaced.
--	---

	Raw materials of animal and/or human origin contained in the reagents have been tested and/or processed through virus inactivation procedures as far as possible. However, as it is impossible to strictly warrant that such products will not transmit any infectious agents, all raw materials of human or animal origin including the samples to be assayed must be treated as potentially infectious.
--	---

	The generally acknowledged safety precautions and laboratory techniques must be observed when handling reagents and patient samples.
	

	– Wear protective clothing, protective gloves and safety glasses at work.
	

	– Do not eat, drink or smoke in areas where samples or kit-reagents are handled.
	

	<ul style="list-style-type: none"> – Remove spills with absorbing paper. – All the material used for cleaning up must be disposed of as infectious laboratory waste. – Prevent from getting into sewage, water, ground.
---	--

	<ul style="list-style-type: none"> – Used reagent plates and reagent kits are disposed of as potential infectious laboratory waste according to local regulations. – Empty containers could be recycled.
---	--

■ Principle

The measurement principle of B·R·A·H·M·S KRYPTOR/KRYPTOR compact/KRYPTOR compact PLUS/KRYPTOR GOLD is based on TRACE™ Technology (Time-Resolved Amplified Cryptate Emission), which measures the signal that is emitted from an immunocomplex with time delay. The basis of the TRACE™ Technology is non-radiative energy transfer from a donor (a cage-like structure with an europium ion in the center [cryptate]) to an acceptor, which is part of a chemically modified, light-collecting algal protein (XL 665).

The proximity of donor (cryptate) and acceptor (XL 665) when they are part of an immunocomplex and the spectral overlap between donor emission and acceptor absorption spectra on the one hand, intensify the fluorescent signal of the cryptate and on the other hand they extend the life span of the acceptor signal, permitting the measurement of temporally delayed fluorescence.

Precise measuring of analyte concentration: When the sample is excited with a nitrogen laser at 337 nm, the donor (cryptate) emits a long-life fluorescent signal in the millisecond range at 620 nm, while the acceptor (XL 665) generates a short-life signal in the nanosecond-range at 665 nm.

When the two components are bound in an immunocomplex, both the signal amplification and the prolongation of the life span of the acceptor signal occur at 665 nm, so that it can be measured over microseconds.

Reliable prevention of interference: Non-specific signals, e.g. the signals of the short-life and unbound acceptor XL 665 and the medium-specific interference signals conditional upon the natural fluorescence of the sample, are eliminated by temporal delay of the fluorescence measurement. The signal generated by the cryptate at 620 nm serves as an internal reference and is measured simultaneously with the long-life acceptor signal at 665 nm which is the specific signal. Interfering influences, e.g. from turbid sera, are automatically corrected by means of the internally calculated ratio of the intensities at these wavelengths.

■ Instructions

Sample volume.....	26 µL
Incubation time.....	29 min
Results are given in.....	nmol/L
Conversion factor.....	not applicable
Direct measuring range.....	0.05...10 nmol/L
Measuring range with automatic dilution.....	0.05...100 nmol/L
Sample type.....	EDTA plasma
Kit stability on board.....	2 weeks
Calibrator.....	1 point
Calibration stability.....	8 days
Assay principle.....	sandwich



- If the assay is carried out within 24 hours of blood collection, store samples at room temperature or alternatively at 2...8 °C. If not, samples shall be aliquoted and stored frozen (-20 °C).
- Samples may be frozen and thawed four times.
- Other sample types than recommended should not be used.
- Place the sample in a tube suited for use on B·R·A·H·M·S KRYPTOR/KRYPTOR compact/KRYPTOR compact PLUS/KRYPTOR GOLD (11–17 mm diameter). This might be the primary tube.
- The sample tube must contain a minimum volume which will vary depending on the diameter of the sample tube. A 13 mm diameter tube will require an additional 150 µL of sample.
- Should a dilution be requested either automatically or by the user, the volume of sample necessary will be 26 µL maximum.
- Icteric, hemolytic or hyperlipemic samples, or samples which are turbid or contain fibrin may yield imprecise results. Such samples are signaled by B·R·A·H·M·S KRYPTOR/KRYPTOR compact/KRYPTOR compact PLUS/KRYPTOR GOLD.
- The concentration of MR-proADM in a given patient sample, determined with assays from different manufacturers, can vary due to differences in assay methods, calibration, and reagent specificity.

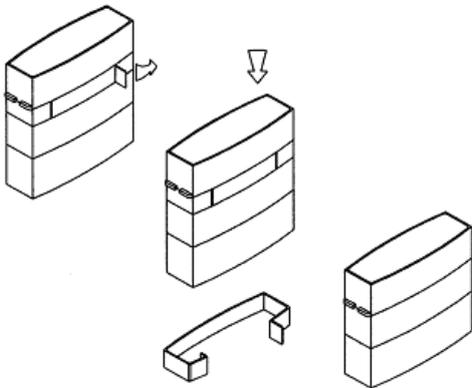
The operation and maintenance of B·R·A·H·M·S KRYPTOR/KRYPTOR compact/KRYPTOR compact PLUS/KRYPTOR GOLD are described in the related user manual.

After it has been opened the reagent unit may be stored on the B·R·A·H·M·S KRYPTOR/KRYPTOR compact/KRYPTOR compact PLUS/KRYPTOR GOLD in the space provided. Each reagent unit is individually identified (bar code) and its maximum period of use after opening is controlled by the instrument.

To prepare a reagent unit, proceed as follows:

- Remove the security band from the reagent pack.
- Push in the lid by pressing it firmly (see diagram below).

Make sure to remove all the aluminium foil.



Opening the Kit

Note: Always handle the reagent unit carefully to avoid foaming or bubbles. Foam/bubbles may interfere with proper detection of reagent and/or correct dispensing of reagents. Allow the kit to stand 5...10 min within B·R·A·H·M·S KRYPTOR/KRYPTOR compact/KRYPTOR compact PLUS/KRYPTOR GOLD prior to use.

A standard curve does not need to be established on B·R·A·H·M·S KRYPTOR/KRYPTOR compact/KRYPTOR compact PLUS/KRYPTOR GOLD.

The instrument stores the required information after reading the bar code from the reagent card. A recalibration must be carried out for every new reagent lot, and subsequently on a regular basis. B·R·A·H·M·S KRYPTOR/KRYPTOR compact/KRYPTOR compact PLUS/KRYPTOR GOLD automatically indicate when a calibration is required. Both, the stored and recalibrated standard curve may be displayed on the screen.

The following steps are carried out:

- Conjugates and sample are dispensed into the reaction plate and the fluorescent signal emitted is measured periodically.
- Samples with concentrations higher than the direct measurement range, are identified in the first few minutes of incubation, then diluted automatically and reassayed.
- After measurement of the fluorescent signal, the data obtained from the software are compared to the memorized standard curve.

Calibration **CAL**

- Reconstitute each vial with the volume of distilled water (conductivity of less than 50 µS/cm is recommended) indicated on the vial label.
- Mix gently after reconstitution. Allow 15 min for the complete dissolution of the lyophilisate.
- Calibration must be carried out with every new reagent kit lot. It is then repeated on a regular basis automatically managed by B·R·A·H·M·S KRYPTOR/KRYPTOR compact/KRYPTOR compact PLUS/KRYPTOR GOLD in order to readjust the standard curve.
- It is recommended that controls be run after each calibration.
- Use the calibrator/calibrators only once.
- Do not leave the calibrator/calibrators at room temperature or on the carousel for more than 5 hours.
- The calibrator bar code card must be read in for each new lot of calibrator.
- For further information see the B·R·A·H·M·S KRYPTOR/KRYPTOR compact/KRYPTOR compact PLUS/KRYPTOR GOLD user manual.

Control **CONTROL**

- It is recommended that controls be run at least once a day and after each calibration.
- A control tube is processed like a sample tube.
- Reconstitute each vial with the volume of distilled water (conductivity of less than 50 µS/cm is recommended) as stated on the vial label.
- Allow 15 min. for the complete dissolution of the lyophilisate.
- Mix gently after reconstitution.
- After reconstitution, do not keep a vial more than 5 hours at 18...25 °C or 24 hours at 2...8 °C.
- It is recommended that the contents of a reconstituted vial be divided into aliquots which may then be stored frozen at -20 °C for a maximum period of 1 month.
- Use one of the tubes immediately for measurement.
- After thawing an aliquot, mix gently and use immediately for measurement.
- Once thawed, a control aliquot must not be refrozen.
- The bar code stick-on labels are used for identifying the controls when assayed on B·R·A·H·M·S KRYPTOR/KRYPTOR compact/KRYPTOR compact PLUS/KRYPTOR GOLD.
- The control kit bar code card must be scanned in for each new lot of control.
- For further information see the B·R·A·H·M·S KRYPTOR/KRYPTOR compact/KRYPTOR compact PLUS/KRYPTOR GOLD user manual.

■ Quality Control

Good laboratory practice requires that control samples are measured regularly to ensure the quality of the results obtained. These samples must be processed exactly the same way as the assay samples, and it is recommended that the results be analysed using appropriate statistical methods.

If desired, B·R·A·H·M·S KRYPTOR/KRYPTOR compact/KRYPTOR compact PLUS can check assay quality at intervals, by statistical analysis on the basis of Levey Jennings graphs.

It is necessary to comply with national quality assurance guidelines for quantitative tests in the medical laboratory (**current version**). For instance, test accuracy and precision should be monitored by means of laboratory in house and/or commercially available control materials. If unacceptable control values are obtained, proceed as outlined in standard laboratory diagnostic procedures to determine the cause and implement corrective measures.

■ Reference Range

Normal subjects

From the data available, the following reference table can be drawn up for the assessment of mid-regional pro-ADM concentrations in healthy subjects (n=144, 87 male, 57 female).

Normal subjects	mid-regional pro-ADM [nmol/L]
97.5 % percentile	0.55 nmol/L
Median	0.38 nmol/L

MR-proADM is a strong prognosticator in patients with acute congestive heart failure and in patients presenting with dyspnea in general; furthermore it is particularly strong in predicting short-term prognosis within 30 days after assessment. Based on recent publications a calculated cut off >1.5 nmol/L indicates an individual high risk concerning severity of disease and prognosis.^{[5][11][13]}

Note: It is recommended that each laboratory establish its own reference ranges based on representative patient collectives and/or test the validity of the manufacturer's commercial test kit data. The values above have been established on EDTA plasma and are given only as indications.

The result obtained from this assay should always be assessed in combination with the clinical examination, patients medical history and other findings before momentous actions will be prefaced.

■ Assay Performance

Detection Limit

The detection limit, calculated using the imprecision profile, has been assessed as being 0.05 nmol/L.

CLSI EP 17-A

Sensitivity

The **functional assay sensitivity (FAS)**, detected by inter-assay precision of 20 % CV, has been assessed as being 0.25 nmol/L.

The **limit of quantitation (LOQ)**, is estimated in accordance with CLSI guideline EP 17-A (Evaluation of Precision Performance of Clinical Chemistry Devices). It has been assessed as being 0.23 nmol/L.

Specificity

No cross reactivity of

- cTNI up to 400 ng/mL
- Myoglobin up to 852 ng/mL
- CKMB up to 204 ng/mL
- PCT up to 50.2 ng/mL
- MR-proANP up to 905 pmol/L
- CT-proET1 up to 409 pmol/L
- CRP up to 110 µg/mL

Accuracy/ Linearity

Dilution of highly concentrated samples revealed recovery rates between 80 % and 120 %.

CLSI EP 6-A

Accuracy/ "High Dose Hook" Effect

No "High Dose Hook" Effect can be observed up to 100 nmol/L.

Precision/ Reproducibility for Intra Assay CV

This was evaluated using samples of different concentrations in accordance with the CLSI EP05-A3 guideline (Evaluation of Precision of Quantitative Measurement Procedures).

	Mean [nmol/L]	Within-assay CV %
Sample 1	0.282	10.8
Sample 2	1.63	3.1
Sample 3	2.20	1.2
Sample 4	7.74	3.0
Sample 5	120	6.3

Precision/ Reproducibility for Inter Assay CV

This was evaluated using samples of different concentrations in accordance with the CLSI EP5-A3 guideline (Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods).

	Mean [nmol/L]	Within-assay CV %
Sample 6	0.282	17.5
Sample 7	0.85	10.4
Sample 8	3.07	7.3
Sample 9	7.35	5.6
Sample 10	120	6.8

Disturbing Factors

Factor	Description
Hemoglobin	No significant effect up to 5 g/L
Bilirubin	No significant effect up to 400 mg/L
Triglycerides	No significant effect up to 10 g/L
Rheumatoid factor	No significant effect up to 1 100 IU/mL
Albumin	No significant effect up to 6 g/dL

No interference of

Factor	Description
Imipenem	No significant effect up to 1.18 mg/mL
Heparin	No significant effect up to 8000 U/L
Furosemide	No significant effect up to 2 mg/dL
Tiotropium	No significant effect up to 21.6 ng/mL
Albuterol	No significant effect up to 1.67 µmol/L
Salmeterol	No significant effect up to 60 ng/mL
Theophylline	No significant effect up to 228 µmol/L
Montelukast	No significant effect up to 6 µg/mL
Epinephrin	No significant effect up to 1.8 µg/mL
Terbutaline	No significant effect up to 0.9 µg/mL
Ipratropium bromide	No significant effect up to 0.9 µg/mL
Methylprednisolone	No significant effect up to 72 µg/mL
Prednisolone	No significant effect up to 8.31 µmol/L

Factor	Description
Prednisone	No significant effect up to 0.84 µmol/L
Cromolyn	No significant effect up to 480 µg/mL
Nedocromil	No significant effect up to 8.4 µg/mL
Beclomethasone dipropionate	No significant effect up to 1 µg/mL
Budesonide	No significant effect up to 0.72 µg/mL
Flunisolide	No significant effect up to 2.4 µg/mL
Fluticasone	No significant effect up to 0.3 µg/mL
Formoterol	No significant effect up to 28.8 ng/mL
Cefotaxim	No significant effect up to 90 mg/dL
Vancomycin	No significant effect up to 3.5 mg/mL
Dopamine	No significant effect up to 13 mg/dL
Dobutamine	No significant effect up to 11.2 µg/mL
Triamcinolone	No significant effect up to 2.4 µg/mL

CLSI EP 7-A2

Traceability

– not applicable –

■ Bibliography

Analyte

- [1] T. Eto. A review of the biological properties and clinical implications of adrenomedullin and proadrenomedullin N-terminal 20 peptide (PAMP), hypotensive and vasodilating peptides. *Peptides* 2001;22 (11): 1693-711.
- [2] J. Struck, C. Tao, N. G. Morgenthaler and A. Bergmann. Identification of an Adrenomedullin precursor fragment in plasma of sepsis patients. *Peptides* 2004;25 (8): 1369-72.
- [3] Caruhel P, et al. (2009): Homogeneous time-resolved fluoroimmunoassay for the measurement of midregional proadrenomedullin in plasma on the fully automated system B·R·A·H·M·S KRYPTOR/KRYPTOR compact/KRYPTOR compact PLUS/KRYPTOR GOLD *Clin Biochem* 42: (7-8); 725-8.
- [4] Kruger S, Ewig S, Giersdorf S, Hartmann O, Suttorp N, Welte T. Cardiovascular and inflammatory biomarkers to predict short- and long-term survival in community-acquired pneumonia: Results from the German Competence Network, CAPNETZ. *Am J Respir Crit Care Med*. Dec 1 2010;182(11):1426-1434.
- [5] Renaud B, Schuetz P, Claessens YE, Labarere J, Albrich W, Mueller B. Proadrenomedullin improves Risk of Early Admission to ICU score for predicting early severe community-acquired pneumonia. *Chest*. Dec 2012;142(6):1447-1454.
- [6] Gouya G, Sturm G, Lamina C, et al. The association of mid-regional pro-adrenomedullin and mid-regional pro-atrial natriuretic peptide with mortality in an incident dialysis cohort. *PLoS One*. 2011;6(3):e17803.
- [7] Litke A, Bossart R, Regez K, et al. The potential impact of biomarkerguided triage decisions for patients with urinary tract infections. *Infection*. Aug 2013;41(4):799-809.
- [8] Abraham E, Laterre PF, Garg R, et al. Drotrecogin alfa (activated) for adults with severe sepsis and a low risk of death. *N Engl J Med*. Sep 29 2005;353(13):1332-1341.
- [9] Christ-Crain M, Morgenthaler NG, Struck J, Harbarth S, Bergmann A, Muller B. Mid-regional pro-adrenomedullin as a prognostic marker in sepsis: an observational study. *Crit Care*. 2005;9(6):R816-824.
- [10] Guignat C, Voirin N, Venet F, et al. Assessment of pro-vasopressin and pro-adrenomedullin as predictors of 28-day mortality in septic shock patients. *Intensive Care Med*. Nov 2009;35(11):1859-1867.
- [11] Hagag AA, Elmahdy HS, Ezzat AA. Prognostic value of plasma proadrenomedullin and antithrombin levels in neonatal sepsis. *Indian Pediatr*. Jun 2011;48(6):471-473.
- [12] Klip IT, Voors AA, Anker SD, et al. Prognostic value of mid-regional pro-adrenomedullin in patients with heart failure after an acute myocardial infarction. *Heart*. Jun 2011;97(11):892-898.
- [13] Adlbrecht C, Hulsmann M, Strunk G, et al. Prognostic value of plasma midregional pro-adrenomedullin and C-terminal-pro-endothelin-1 in chronic heart failure outpatients. *Eur J Heart Fail*. Apr 2009;11(4): 361-366.
- [14] Nickel CH, Messmer AS, Geigy N, et al. Stress markers predict mortality in patients with nonspecific complaints presenting to the emergency department and may be a useful risk stratification tool to support disposition planning. *Acad Emerg Med*. Jul 2013;20(7): 670-679.

Technology

- [A] Mathis G, Lehn JM.: Trace – Another Story of Time. *Isotopics* 1995; Vol. 9.
- [B] Mathis G. , *Clin. Chem.* 1993; 39:1953-9.
- [C] B·R·A·H·M·S KRYPTOR/KRYPTOR compact/KRYPTOR compact PLUS/KRYPTOR GOLD User Manual.
- [D] B·R·A·H·M·S KRYPTOR/KRYPTOR compact/KRYPTOR compact PLUS/KRYPTOR GOLD Manual.

■ Symbols

Symbols used in Instruction for Use and Product Labelling of B·R·A·H·M·S KRYPTOR/KRYPTOR compact/KRYPTOR compact PLUS/KRYPTOR GOLD products.

Symbol	Usage	Symbol	Usage	Symbol	Usage
Intended Use	Reference to the Intended use of the Medical Device	IVD	In Vitro Diagnostic Medical Device	LOT	Batch Code
CONT	Contents	CAL	Calibrator	CONTROL	Control
BUF	Buffer	SOLN 1	B·R·A·H·M·S KRYPTOR SOLUTION 1/B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact SOLUTION 1/ B·R·A·H·M·S Solution 1 KRYPTOR GOLD	SOLN 2	B·R·A·H·M·S KRYPTOR SOLUTION 2/B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact SOLUTION 2/ B·R·A·H·M·S Solution 2 KRYPTOR GOLD
SOLN 3	B·R·A·H·M·S KRYPTOR SOLUTION 3/B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact SOLUTION 3/ B·R·A·H·M·S Solution 3 KRYPTOR GOLD	SOLN 4	B·R·A·H·M·S KRYPTOR SOLUTION 4/B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact SOLUTION 4/ B·R·A·H·M·S Solution 4 KRYPTOR GOLD	CONT BAGS	Bags contained
BAGS	Bags	CONT PLATES	Plates contained	PLATES	Plates
CONT VIALS	Vials contained	VIALS	Vials	VIAL	Vial
H2O	Use given Volume of distilled Water (conductivity of less than 50 µS/cm is recommended) for Reconstitution, e.g. 0.75 mL	LYOPH	Lyophilized, Freeze Dried	RCNS	Reconstitute
	Manufacturer		Use by		Green Dot according to German Law
®	Registered Trade Mark	TM	Trade Mark	REF	Article Number/Catalogue Number
	Contains sufficient for (Number of) tests, e.g. 50		Consult Instructions for Use		See Accompanying Compact Disk
	Biohazard		Wear Protective Gloves		Wear Safety Glasses
	Wash hands		General Regulatory Sign		General Prohibitive Sign
	Do not Smoke		Do not Eat and Drink		GHS05, Corrosion
	GHS07, Exclamation Mark	TRACE	Trade Mark for TRACE™-technology	CE	CE Conformity Marking According to Directive 98/79/EC on In Vitro Diagnostic Medical Devices
CE 0483	CE Conformity Marking According to Directive 98/79/EC on In Vitro Diagnostic Medical Devices, Annex II with Reg.Number of Notified Body		Temperature Limitation		Do not Reuse
	Caution, consult accompanying documents		Accidental Release Measures		Waste