

# NADAL® CRP Test (test cassette)

REF 311801N-10/311801N-20



|           |                            |    |           |                    |    |
|-----------|----------------------------|----|-----------|--------------------|----|
| <b>DE</b> | Gebrauchsanweisung         | 2  | <b>CZ</b> | Návod k použití    | 27 |
| <b>EN</b> | Instructions for use       | 7  | <b>FI</b> | Käyttöohje         | 31 |
| <b>FR</b> | Instructions d'utilisation | 11 | <b>NL</b> | Gebruiksaanwijzing | 35 |
| <b>ES</b> | Instrucciones de uso       | 15 |           | Symbols            | 43 |
| <b>IT</b> | Istruzioni per l'uso       | 19 |           | Our Teams          | 44 |
| <b>PL</b> | Sposób użycia              | 23 |           |                    |    |



### 1. Verwendungszweck oder Anwendungsbereich

Der NADAL® CRP Test ist ein chromatographischer Immunoassay im Lateral-Flow Format zum semiquantitativen Nachweis von C-reaktivem Protein (CRP) in humanen Vollblut-, Serum- oder Plasmaproben. Der Test ist als Hilfsmittel bei der Diagnose bakterieller Infektionskrankheiten und entzündlicher Prozesse bestimmt (siehe Punkt 12. „Grenzen des Tests“). Durch die Vielzahl möglicher Symptome ist der Test auf keine definierte Patientenzielgruppe beschränkt, sondern ist generell einsetzbar, wenn zwischen bakteriellen und viralen Infektionen unterschieden, bzw. das Vorliegen oder der Schweregrad von Entzündungsprozessen beurteilt werden soll. Die Testdurchführung ist nicht automatisiert und erfordert keine spezielle Schulung oder Qualifikation. Der NADAL® CRP Test ist nur für den professionellen Gebrauch ausgelegt.

### 2. Einleitung und Diagnostische Bedeutung

C-reaktives Protein (CRP) in Patientenproben wird im Zusammenhang mit akuten Infektionen, Nekrosen und verschiedenen Entzündungsstörungen festgestellt.<sup>1,2</sup> CRP-Werte steigen bei viralen Infektionen nicht im gleichen Maße wie bei bakteriellen Infektionen an, weshalb der Parameter gut zu deren Unterscheidung beitragen kann.<sup>3,4</sup> Beim CRP handelt es sich um ein Protein, das vorwiegend von der Leber während eines akuten entzündlichen Prozesses gebildet wird. Ein positives Testergebnis weist auf das Vorhandensein, nicht auf den Grund einer akut-entzündlichen Reaktion hin. Die Synthese von CRP wird angeregt durch Antigen-Immunkomplexe, Bakterien, Pilze oder Traumata. Die Überwachung der CRP-Level eines Patienten kann Aufschluss über den Erfolg einer Behandlung geben und die Beurteilung der Genesung erleichtern.<sup>5</sup>

Die inter-individuelle Variation der CRP-Werte ist relativ hoch. Unter anderem können Alter, Übergewicht, Diabetes mellitus Typ 2, Rauchen, Einnahme von Gestagen- (Progestin-)/Östrogen-Präparaten oder atherosklerotische/kardiovaskuläre Erkrankungen zu erhöhten Werten beitragen. Generell gilt, dass Werte von >10 µg/mL für den Großteil der Patienten als erhöht anzusehen sind.

Der Schweregrad der Krankheit wird anhand der CRP-Konzentration eingeteilt in:

- **Mild inflammation** (>10-40 mg/L). Ursachen können ein lokaler Abszess, ein leichtes operatives Trauma oder Unfalltrauma, Herzinfarkt, tiefe Venenthrombose, inaktive rheumatische Erkrankungen, ein metastasierter maligner Tumor und vereinzelt virale Infektionen sein.
- **Moderate inflammation** (>40-100 mg/L). Ursachen können schwere entzündliche Prozesse wie eitrige Zystitis, Bronchitis, Zahnerkrankungen, Harnwegsinfekt und Genitalinfektionen sein.
- **High-grade inflammation** (>100 mg/L). Ursachen können akute generalisierte Infektionen durch Bakterien oder Pilze (Sepsis) sowie schwere Gewebsschädigung nach Polytrauma oder größeren chirurgischen Eingriffen sein.<sup>7</sup>

### 3. Testprinzip

Der NADAL® CRP Test ist ein chromatographischer Immunoassay im Lateral-Flow Format zum semiquantitativen

Nachweis von CRP in humanen Vollblut-, Serum- oder Plasmaproben.

Nachdem die Probe in die Probenvertiefung (S) der Testkassette zugegeben wurde, reagiert die Probe mit anti-CRP-Antikörpern (aktiver Bestandteil der Nachweisreaktion: ca. 0,1 µg /Test), die mit farbigen Partikeln konjugiert und auf dem Konjugat-Pad des internen Teststreifens vorbeschichtet sind. Das Gemisch wandert dann chromatographisch durch Kapillarkraft die Membran entlang und reagiert auf der Membran mit weiteren, in den Testlinienbereichen „T1“, „T2“ und „T3“ immobilisierten anti-CRP-Antikörpern (aktiver Bestandteil der Nachweisreaktion: ca. 0,5 µg /Test). Das Vorhandensein (jeweils) einer farbigen Linie im Testlinienbereich „T1“ und/oder „T2“ und/oder „T3“ deutet auf ein positives Ergebnis hin. Die Abwesenheit einer farbigen Linie im Testlinienbereich „T1“ und/oder „T2“ und/oder „T3“ weist auf ein negatives Ergebnis hin. Die Anzahl der Linien ist von der CRP-Konzentration im Probenmaterial abhängig. Je höher die CRP-Konzentration in der Probe, desto mehr farbige Linien werden sichtbar.

Das Erscheinen einer farbigen Linie im Kontrolllinienbereich „C“ dient als Verfahrenskontrolle und weist darauf hin, dass genügend Probenvolumen hinzugegeben wurde und die Membran ausreichend durchnässt ist.

### 4. Bestandteile der Testpackung

- 10/20 NADAL® CRP Testkassetten\*
- 10/20 Einwegpipetten
- 10/20 End-to-End-Kapillarröhrchen (10 µL)
- 10/20 Extraktionsröhrchen mit Puffer\*\*
- 1 Gebrauchsanweisung

\*Enthält Konservierungsmittel Natriumazid

\*\*Phosphatpuffer enthält folgende Konservierungsmittel: Kanamycin Sulfat: 0,25 g/L und ProClin™ 300: <0,03%.

Gemäß Verordnung (EC) Nr. 1272/2008 CLP ist keine Gefahrenkennzeichnung erforderlich. Die Konzentrationen sind unterhalb der Freigrenzen.

### 5. Zusätzlich benötigte Materialien

- Probensammelbehälter (geeignet für das zu testende Probenmaterial)
- Zentrifuge (nur für Serum- oder Plasmaproben)
- Alkoholpads
- Lanzetten (nur für Vollblutproben aus Fingerpunktion)
- Timer

### 6. Haltbarkeit und Lagerung der Reagenzien

Die Test-Kits sollten bei 2-30°C bis zum angegebenen Verfallsdatum gelagert werden. Die Testkassetten sind bis zum auf dem Folienbeutel angegebenen Verfallsdatum stabil. Die Testkassette muss bis zum Gebrauch im verschlossenen Folienbeutel verbleiben. Frieren Sie die Test-Kits nicht ein. Verwenden Sie die Tests nicht nach dem auf der Verpackung angegebenen Verfallsdatum. Es ist darauf zu achten, dass die Bestandteile des Test-Kits vor Kontamination geschützt sind. Verwenden Sie die Bestandteile des Test-Kits nicht, wenn es Anzeichen einer mikrobiellen Kontamination oder einer Ausfällung gibt. Biologische Kontaminationen von Dosier-

vorrichtungen, Behältern oder Reagenzien können zu falschen Ergebnissen führen.

## 7. Warnungen und Vorsichtsmaßnahmen

- Nur für den professionellen *in-vitro*-diagnostischen Gebrauch.
- Lesen Sie die komplette Gebrauchsanweisung vor der Testdurchführung sorgfältig durch.
- Den Test nicht nach dem auf der Verpackung angegebenen Verfallsdatum verwenden.
- Keine Bestandteile des Test-Kits verwenden, wenn die Primärverpackung beschädigt ist.
- Tests sind nur zum Einmalgebrauch bestimmt.
- Proben nicht in das Reaktionsfeld (Ergebnisfeld) geben.
- Das Reaktionsfeld (Ergebnisfeld) nicht berühren, um Kontamination zu vermeiden.
- Zur Vermeidung von Kreuzkontaminationen sollte für jede Probe ein eigenes Extraktionsröhrchen verwendet werden.
- Keine Bestandteile aus unterschiedlichen Test-Kits austauschen oder mischen.
- Essen, trinken oder rauchen Sie nicht in dem Bereich, in dem mit Proben und Test-Kits umgegangen wird.
- Tragen Sie beim Umgang mit Proben Schutzkleidung wie Laborkittel, Einmalhandschuhe und Schutzbrille.
- Behandeln Sie alle Proben so, als ob sie infektiöse Reagenzien enthielten. Beachten Sie bestehende Vorsichtsmaßnahmen für mikrobiologische Risiken während aller Verfahren sowie Standardrichtlinien für die korrekte Probenentsorgung.
- Dieser Test enthält Erzeugnisse tierischen Ursprungs. Zertifizierte Kenntnisse der Herkunft und/oder des Gesundheitszustands der Tiere gewährleisten nicht völlig die Abwesenheit übertragbarer Pathogene. Es wird daher empfohlen, diese Produkte als potentiell infektiös zu betrachten und sie gemäß den üblichen Sicherheitsvorkehrungen zu behandeln (z.B. Verschlucken oder Einatmen vermeiden).
- Temperaturen können Testergebnisse beeinträchtigen.
- Benutzte Testmaterialien sollten gemäß lokalen Vorgaben entsorgt werden.

## 8. Probennahme, -vorbereitung und -lagerung

Der NADAL® CRP Test kann mit Vollblut (aus Venen- oder Fingerpunktion), Serum oder Plasma durchgeführt werden.

### Vollblutprobenentnahme aus Fingerpunktion

- Waschen Sie die Hand des Patienten mit Seife und warmem Wasser oder säubern Sie sie mit einem Alkoholpad. Lassen Sie sie trocknen.
- Massieren Sie die Hand ohne dabei die Einstichstelle zu berühren, indem Sie die Hand abwärts in Richtung der Kuppe des Mittel- oder Ringfingers reiben.
- Stechen Sie die Haut mit einer sterilen Lanzette. Wischen Sie den ersten Blutstropfen ab.
- Reiben Sie vorsichtig die Hand vom Handgelenk zur Handfläche und zum Finger, damit sich auf dem Einstichpunkt ein runder Tropfen bildet.

Vollblutproben aus Fingerpunktion sollten unverzüglich getestet werden.

### Vollblutproben aus Venenpunktion

Für die Aufbereitung von venösem Vollblut oder Plasma sollten Probensammelbehälter mit Antikoagulanzen, wie K<sub>2</sub>EDTA, Natriumcitrat, Natriumheparin oder Lithiumheparin, verwendet werden.

Die Testung sollte unmittelbar nach der Probenentnahme durchgeführt werden. Bewahren Sie Proben nicht bei Raumtemperatur über einen längeren Zeitraum auf. Venöses Vollblut sollte bei 2-8°C aufbewahrt werden, wenn der Test innerhalb von 2 Tagen nach Probenentnahme durchgeführt wird.

Frieren Sie die Vollblutproben nicht ein.

### Serum- und Plasmaproben

Trennen Sie Serum oder Plasma so schnell wie möglich vom Blut, um eine Hämolyse zu vermeiden. Verwenden Sie nur klare, nicht hämolysierte Proben.

Die Testung sollte unmittelbar nach der Probenentnahme durchgeführt werden. Bewahren Sie Proben nicht bei Raumtemperatur über einen längeren Zeitraum auf. Serum- und Plasmaproben können bei 2-8°C bis zu 3 Tage gelagert werden. Für eine längere Lagerung sollten die Proben bei -20°C gelagert werden.

Bringen Sie Proben vor der Testdurchführung auf Raumtemperatur. Eingefrorene Proben sollten vor Testdurchführung vollständig aufgetaut und gut gemischt werden. Proben sollten nicht wiederholt eingefroren und aufgetaut werden.

Wenn Proben versendet werden sollen, sollten diese unter Einhaltung von geltenden Vorschriften für den Transport ätiologischer Krankheitserreger verpackt werden.

Ikterische, lipämische, hämolytische, wärmebehandelte oder kontaminierte Proben können zu falschen Testergebnissen führen.

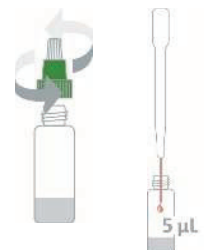
## 9. Testdurchführung

**Bringen Sie alle Tests, Proben, Puffer und/oder Kontrollen vor der Testdurchführung auf Raumtemperatur (15-30°C).**

1. Schrauben Sie die grüne Verschlusskappe des Extraktionsröhrchens ab.

### 2. a) Für Serum- oder Plasmaproben:

Halten Sie die Pipette senkrecht, saugen Sie damit die Probe bis zur ersten Verbreiterung (ca. 5 µL) auf und geben Sie sie in das Extraktionsröhrchen mit Puffer.



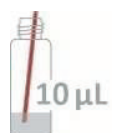
### b) Für Vollblutproben aus Venenpunktion:

Halten Sie die Pipette senkrecht und geben Sie 1 Tropfen (ca. 10 µL) der Vollblutprobe in das Extraktionsröhrchen mit Puffer.



### c) Für Vollblutproben aus Fingerpunktion:

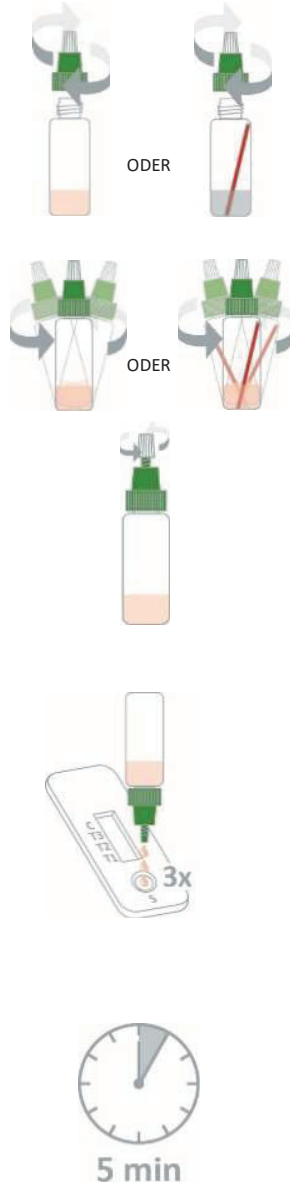
Entnehmen Sie mit dem End-to-End-Kapillarröhrchen eine Blutprobe bis



es sich komplett (ca. 10 µL) mit Blut gefüllt hat. **Vermeiden Sie dabei die Bildung von Luftblasen.**

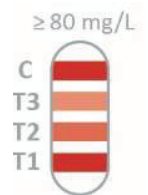
Geben Sie das mit Blut gefüllte End-to-End-Kapillarröhrchen in das Extraktionsröhrchen mit Puffer.

3. Verschließen Sie das Röhrchen und drehen Sie es mehrmals um, damit sich die Probe und der Puffer gut mischen.
4. Entnehmen Sie die Testkassette dem verschlossenen Folienbeutel und verwenden Sie sie so schnell wie möglich. Die besten Ergebnisse werden erzielt, wenn der Test unverzüglich nach der Öffnung des Folienbeutels durchgeführt wird. Kennzeichnen Sie die Testkassette mit der Patienten- oder Kontrollidentifikation.
5. Legen Sie die Testkassette auf eine saubere und ebene Oberfläche.
6. Schrauben Sie die weiße Verschlusskappe des Extraktionsröhrchens ab.
7. Halten Sie das Extraktionsröhrchen senkrecht und geben Sie 3 Tropfen der extrahierten Probe in die Probenvertiefung (S) der Testkassette.  
**Vermeiden Sie dabei die Bildung von Luftblasen in der Probenvertiefung (S) und geben Sie keine Flüssigkeit in das Ergebnisfenster.**
8. Starten Sie den Timer.
9. Warten Sie darauf, dass die farbige(n) Linie(n) erscheint/en. Werten Sie das Testergebnis nach 5 Minuten aus. Nach mehr als 8 Minuten keine Ergebnisse mehr auswerten.



#### CRP-Konzentration: $\geq 80$ mg/L

Zusätzlich zur Kontrolllinie „C“ erscheint jeweils eine farbige Linie im Testlinienbereich „T1“, „T2“ und „T3“. Das Ergebnis weist darauf hin, dass eine CRP-Konzentration von  $\geq 80$  mg/L in der Probe nachgewiesen wurde.



#### Negativ

Eine farbige Linie erscheint im Kontrolllinienbereich „C“. Im Testlinienbereich „T1“, „T2“ und „T3“ erscheint keine farbige Linie. Das Ergebnis weist darauf hin, dass eine CRP-Konzentration von  $<10$  mg/L in der Probe nachgewiesen wurde.



#### Ungültig

Die Kontrolllinie „C“ erscheint nicht. Ergebnisse der Tests, die nach der festgelegten Auswertezeit keine Kontrolllinie gebildet haben, müssen verworfen werden. Überprüfen Sie den Verfahrensablauf und wiederholen Sie die Testung mit einer neuen Testkassette. Falls das Problem weiterbesteht, verwenden Sie das Test-Kit bitte nicht weiter und setzen Sie sich mit Ihrem Distributor in Verbindung.



Ungenügendes Probenvolumen, abgelaufene Tests oder fehlerhafte Vorgehensweise sind die wahrscheinlichsten Ursachen dafür, dass die Kontrolllinie nicht erscheint.

#### 11. Qualitätskontrolle

Die Testkassette beinhaltet eine interne Verfahrenskontrolle:

Eine im Kontrolllinienbereich „C“ erscheinende farbige Linie wird als interne Verfahrenskontrolle betrachtet. Sie bestätigt ausreichendes Probenvolumen, eine korrekte Verfahrenstechnik und dass die Membran ausreichend durchnässt ist.

*Die Gute Laborpraxis (GLP)* empfiehlt den Einsatz von externen Kontrollmaterialien zum Nachweis der einwandfreien Leistung des Test-Kits.

#### 12. Grenzen des Tests

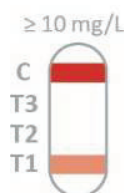
- Der NADAL® CRP Test ist nur für den professionellen *in-vitro*-diagnostischen Gebrauch ausgelegt. Er sollte ausschließlich für den semiquantitativen Nachweis von CRP in humanen Vollblut-, Serum- oder Plasmaproben verwendet werden.
- Der NADAL® CRP Test ist nur für den semiquantitativen Nachweis von CRP in humanen Vollblut-, Serum- und Plasmaproben ausgelegt und sollte nicht als einziges Kriterium für eine Diagnose oder zur Risikobewertung von Entzündungserkrankungen verwendet werden.
- Wie bei allen diagnostischen Tests sollte die endgültige klinische Diagnose nur vom Arzt nach der Evaluierung aller klinischen und labortechnischen Befunde gestellt werden.
- Selbst bei positiven Testergebnissen sollte immer eine umfassende Analyse der klinischen Symptome und der Einsatz anderer Nachweismethoden in Betracht gezogen werden.
- Hohe Titer von Rheumafaktoren (RF) in positiven klinischen Proben können die Testergebnisse beeinträchtigen.

#### 10. Ergebnisinterpretation

##### Positiv

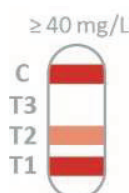
##### CRP-Konzentration: $\geq 10$ mg/L

Es erscheint eine farbige Linie im Kontrolllinienbereich „C“ und eine andere farbige Linie im Testlinienbereich „T1“. Das Ergebnis weist darauf hin, dass eine CRP-Konzentration von  $\geq 10$  mg/L in der Probe nachgewiesen wurde.



##### CRP-Konzentration: $\geq 40$ mg/L

Zusätzlich zur Kontrolllinie „C“ erscheint eine farbige Linie im Testlinienbereich „T1“ und eine andere im Testlinienbereich „T2“. Das Ergebnis weist darauf hin, dass eine CRP-Konzentration von  $\geq 40$  mg/L in der Probe nachgewiesen wurde.



- Es besteht eine geringe Wahrscheinlichkeit, dass es bei Vollblutproben mit sehr hoher Viskosität und bei Vollblutproben, die länger als 2 Tage gelagert wurden, zu Migrationsproblemen kommen kann. Wiederholen Sie den Test mit einer Serum- oder Plasmaprobe des gleichen Patienten mit einer neuen Testkassette.
- Erhöhte CRP-Werte bei Anwenderinnen von oralen Kontrazeptiva sollten mit Vorsicht betrachtet werden, da die American Physiological Society weitere Studien zu den Auswirkungen der oralen Kontrazeptiva-Anwendung auf CRP und andere Entzündungsparameter empfiehlt.
- Bei hohen CRP-Konzentrationen kann ein High-Dose-Hook-Effekt auftreten, der zu falsch negativen Ergebnissen führt. Ein High-Dose-Hook-Effekt wird mit dem NADAL® CRP Test bis zu einer CRP-Konzentration von 3120 mg/L nicht beobachtet.
- Da der Test ausschließlich semiquantitative Ergebnisse erzielt, kann der Konzentrationsverlauf während einer Überwachung nur sehr grob innerhalb der oben aufgelisteten Bereiche ermittelt werden. Falls kleinere Konzentrationsänderungen erfasst werden sollen, muss ein quantitativer Tests verwendet werden.

### 13. Erwartete Werte

CRP ist ein unspezifischer Marker für akute Infektionen, nekrotische Zustände und eine Vielzahl von Entzündungskrankheiten. Nach den Leitlinien der American Heart Association (AHA) sollte der zu erwartende CRP-Wert <10 mg/L betragen, um das Risiko bakterieller Infektionen auszuschließen.

### 14. Leistungsmerkmale des Tests

#### Klinische Leistungsmerkmale

##### Diagnostische Sensitivität und Spezifität

Der NADAL® CRP Test wurde mit klinischen Proben im Vergleich zu einem führenden kommerziell erhältlichen CRP EIA evaluiert.

| Methode                      |                | CRP EIA       |                |                |             |       |
|------------------------------|----------------|---------------|----------------|----------------|-------------|-------|
|                              |                | Nega-<br>tiv  | Positiv        |                |             |       |
| NADAL® CRP Test              | Result         | 0-<10<br>mg/L | 10-<40<br>mg/L | 40-<80<br>mg/L | ≥80<br>mg/L | Total |
|                              | 0-<10<br>mg/L  | 99            | 1              | 0              | 0           | 100   |
|                              | 10-<40<br>mg/L | 3             | 52             | 1              | 0           | 56    |
|                              | 40-<80<br>mg/L | 0             | 3              | 25             | 5           | 33    |
|                              | ≥80mg/L        | 0             | 0              | 3              | 79          | 82    |
| Total                        |                | 102           | 56             | 29             | 84          | 271   |
| % Gesamtüber-<br>einstimmung |                | 97,1%         | 92,9%          | 86,2%          | 94,0%       | 98,5% |
|                              |                |               | 99,4%          |                |             |       |

Diagnostische Sensitivität:  $168/169=99,4\%$  (CI\*: 96,7% - 100%)

Diagnostische Spezifität:  $99/(99+3) = 97,1\%$  (CI\*: 93,9% - 98,1%)

Gesamtübereinstimmung:  $(99+168)/(99+3+169) = 98,5\%$  (CI\*: 91,6% - 99,4%)

\*95% Konfidenzintervall

#### Analytische Leistungsmerkmale

##### Analytische Sensitivität

Proben mit CRP-Konzentrationen von 0 mg/L, 3 mg/L, 10 mg/L, 40 mg/L, 80 mg/L und 200 mg/L wurden jeweils in 5 Replikaten mit 3 Chargen des NADAL® CRP Tests getestet. Alle Proben mit einer CRP-Konzentration von ≥10 mg/L zeigten positive Ergebnisse.

##### Nachweisgrenze

Die Nachweisgrenze des NADAL® CRP Tests liegt bei 10 mg/L.

##### Interferierende Substanzen

Negative Plasma- und Serum-Pools (durch ELISA bestätigt) sowie 10 mg/L CRP-positive Plasma- und Serumproben (durch ELISA bestätigt) wurden mit den folgenden interferierenden Substanzen versetzt und zeigten keine Interferenz mit dem NADAL® CRP Test.

|                    |            |
|--------------------|------------|
| Acetaminophen      | 200 mg/L   |
| Acetylsalicylsäure | 200 mg/L   |
| Albumin            | 20000 mg/L |
| Ascorbinsäure      | 200 mg/L   |
| Bilirubin          | 10000 mg/L |
| Gentisinsäure      | 200 mg/L   |
| Hämoglobin         | 10000 mg/L |
| Koffein            | 200 mg/L   |
| Kreatin            | 2000 mg/L  |
| Methanol           | 10%        |
| Oxalsäure          | 600 mg/L   |

##### Kreuzreaktivität

HAV, HBsAg, HIV, HCV, HEV, Syphilis, HAMA, RF, MONO, Rubella, TOXO, CMV, AFP und CEA positive Proben (durch ELISA und klinische Diagnose bestätigt) und die gleichen Proben, die jedoch mit 20 mg/mL CRP bei einer Verdünnungsrate von 1:1 versetzt wurden, wurden mit dem NADAL® CRP Test getestet.

Bei der Testung mit dem NADAL® CRP Test wurde keine Kreuzreaktivität mit den Proben beobachtet.

##### Messbereich

Eine stark positive CRP-Probe (3120 mg/L) wurde mit demselben negativen Plasma auf Konzentrationen von 1:2, 1:16, 1:64, 1:128, 1:300, 1:600, 1:1000 verdünnt und in dreifacher Ausführung mit dem NADAL® CRP Test getestet. Bei der Testung mit dem NADAL® CRP Test wurde kein High-Dose-Hook-Effekt beobachtet.

##### Präzision

##### Wiederholbarkeit

Die Wiederholbarkeit wurde durch das Testen von 10 Replikaten von 4 CRP Proben (0 mg/L, 10 mg/L, 40 mg/L und 80 mg/L) bestimmt.

##### Reproduzierbarkeit

Die Reproduzierbarkeit wurde durch das Testen von 4 CRP Proben (0 mg/L, 10 mg/L, 40 mg/L und 80 mg/L) mit 3 unabhängigen Chargen des NADAL® CRP Tests bestimmt.

Der NADAL® CRP Test zeigte eine akzeptable Wiederholbarkeit und Reproduzierbarkeit. Die negativen und positiven Werte wurden in >99% der Fälle richtig bestimmt.

### 15. Meldung schwerwiegender Vorkommnisse

Bei schwerwiegenden Vorkommnissen im Zusammenhang mit der Leistung des NADAL® CRP Tests informieren Sie bitte unverzüglich die nal von minden GmbH und die zuständige Behörde. Wenn möglich, den verwendeten Test und die entsprechenden Bestandteile des Test-Kits **nicht** entsorgen.

### 16. Referenzen

1. Morley JJ, Kushner (1982) Serum C-reactive protein levels in disease. In: Kushner I, Volanakis JE, Gewurz H, eds. C-reactive protein and the plasma protein response to tissue injury. Ann. NY Acad. Sci. 389: 406-417
2. Van Lente F (1982) The Diagnostic Utility of C-Reactive Protein. Hum Path 13(12): 1061-3.
3. Peltola HO (1982) C-reactive protein for rapid monitoring of infections of the central nervous system. Lancet:980-983.
4. Shaw AC (1991) Serum C-Reactive Protein and Neopterin Concentrations in Patients with Viral or Bacterial Infection. J Clin Pathol 44(7): 596-9.
5. Dowton SR and Colten HR (1988) Acute Phase Reactants in Inflammation and Infection. Semin Hematol 25(2): 84-90.
6. Gambino R (1994) C-Reactive Protein (CRP) - How much Proof do we need? Lab Rep 16(11): 83-5
7. Thomas L (2012) Labor und Diagnose – Indikationen und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik. TH-Books Verlagsgesellschaft mbH.
8. Auflage. Band 2. S.1279.

Rev.0, 2020-01-28 OM

### 1. Intended Use

The NADAL® CRP Test is a lateral flow chromatographic immunoassay for the semiquantitative detection of C-reactive protein (CRP) in human whole blood, serum or plasma specimens. The test is intended for use as an aid in the diagnosis of bacterial infectious diseases and inflammatory processes (see section 12 'Limitations'). Due to a large number of possible symptoms, the test is not restricted to a defined target patient group and can generally be used to differentiate between bacterial and viral infections or to assess the presence or severity of inflammatory processes. The test procedure is not automated and requires no special training or qualification. The NADAL® CRP Test is designed for professional use only.

### 2. Introduction and Clinical Significance

C-reactive protein (CRP) is detected in patient specimens in conjunction with acute infections, necrosis and various inflammatory disorders.<sup>1,2</sup> CRP values do not increase to the same extent in viral infections as in bacterial ones, which is why this parameter can contribute to their differentiation.<sup>3,4</sup> CRP is a protein which is predominantly formed by the liver during an acute inflammatory process. A positive test result indicates the presence, not the cause, of an acute inflammatory reaction. CRP synthesis is stimulated by antigen-immune complexes, bacteria, fungi or trauma. Monitoring of CRP levels in patients can provide information on the effectiveness of treatment and facilitate the assessment of patient recovery.<sup>5</sup>

The inter-individual variation of CRP values is relatively high. Age, overweight, diabetes mellitus type 2, smoking, intake of gestagen (progestin)/estrogen medication or atherosclerotic/cardiovascular diseases, among others, may contribute to elevated values. In general, values of  $>10 \mu\text{g/mL}$  can be regarded as elevated for the majority of patients.

Disease severity can be classified on the basis of the CRP concentration into:

- Mild inflammation ( $>10\text{--}40 \text{ mg/L}$ ). Possible causes: local abscess, mild operative or accident trauma, heart attack, deep vein thrombosis, inactive rheumatic diseases, metastasised malignant tumour and isolated viral infections.
- Moderate inflammation ( $>40\text{--}100 \text{ mg/L}$ ). Possible causes: severe inflammatory processes like purulent cystitis, bronchitis, dental suppuration, urinary tract infections and genital infections.
- High-grade inflammation ( $>100 \text{ mg/L}$ ). Possible causes: acute generalised bacterial or fungal infections (sepsis) and severe tissue injury following polytrauma or major surgical procedures.<sup>7</sup>

### 3. Test Principle

The NADAL® CRP Test is a lateral flow chromatographic immunoassay for the semiquantitative detection of CRP in human whole blood, serum or plasma specimens.

After the specimen is added to the specimen well (S) of the test cassette, it reacts with anti-CRP antibodies (active ingredient of the detection reaction: approx.  $0.1 \mu\text{g/test}$ ) which are conjugated to coloured particles and precoated onto the conjugate pad of the internal test strip. The mixture

then migrates along the membrane chromatographically by capillary action and reacts with further anti-CRP antibodies (active ingredient of the detection reaction: approx.  $0.5 \mu\text{g/test}$ ) immobilised in the test line regions: 'T1', 'T2' and 'T3' of the membrane. The presence of a coloured line in the test line region(s) 'T1' and/or 'T2', and/or 'T3' indicates a positive result. The absence of a coloured line in the test line region(s) 'T1' and/or 'T2', and/or 'T3' indicates a negative result. The number of lines depends on the CRP concentration in the specimen. The higher the CRP concentration in the specimen, the more coloured lines become visible.

The formation of a coloured line in the control line region 'C' serves as a procedural control, indicating that the proper volume of specimen has been added and membrane wicking has occurred.

### 4. Reagents and Materials Supplied

- 10/20 NADAL® CRP test cassettes\*
  - 10/20 disposable pipettes
  - 10/20 end-to-end capillary tubes ( $10 \mu\text{L}$ )
  - 10/20 extraction tubes containing buffer\*\*
  - 1 package insert
- \*containing the preservative sodium azide  
 \*\*Phosphate buffer containing the following preservatives:  
 Kanamycin sulfate:  $0.25 \text{ g/L}$  and ProClin™ 300:  $<0.03\%$ .

No hazard labelling is required according to Regulation (EC) № 1272/2008 CLP. Concentrations are below exemption threshold.

### 5. Additional Materials Required

- Specimen collection containers (appropriate for specimen material to be tested)
- Centrifuge (for serum or plasma specimens only)
- Alcohol pads
- Lancets (for fingerstick whole blood specimens only)
- Timer

### 6. Storage & Stability

Test kits should be stored at  $2\text{--}30^\circ\text{C}$  until the indicated expiry date. Test cassettes are stable until the expiry date printed on the foil pouches. Test cassettes must remain in the sealed foil pouches until use. Do not freeze the test kit. Do not use tests beyond the expiry date indicated on the packaging. Care should be taken to protect test kit components from contamination. Do not use test kit components if there is evidence of microbial contamination or precipitation. Biological contamination of dispensing equipment, containers or reagents can lead to inaccurate results.

### 7. Warnings and Precautions

- For professional *in-vitro* diagnostic use only.
- Carefully read through the test procedure prior to testing.
- Do not use the test beyond the expiration date indicated on the packaging.
- Do not use test kit components if the primary packaging is damaged.
- Tests are for single use only.
- Do not add specimens to the reaction area (result area).
- In order to avoid contamination, do not touch the reaction area (result area).

- Avoid cross-contamination of specimens by using a new extraction tube for each specimen obtained.
- Do not substitute or mix components from different test kits.
- Do not eat, drink or smoke in the area where specimens and test kits are handled.
- Wear protective clothing such as laboratory coats, disposable gloves and eye protection when specimens are being assayed.
- Handle all specimens as if they contain infectious agents. Observe established precautions for microbiological risks throughout all procedures and standard guidelines for the appropriate disposal of specimens.
- The test kit contains products of animal origin. Certified knowledge of the origin and/or sanitary state of the animals does not completely guarantee the absence of transmissible pathogenic agents. It is therefore recommended that these products be treated as potentially infectious and handled in accordance with usual safety precautions (e.g., do not ingest or inhale).
- Temperature can adversely affect test results.
- Used testing materials should be disposed of according to local regulations.

## 8. Specimen Collection and Preparation

The NADAL® CRP Test can be performed using whole blood (from venipuncture or fingerstick), serum or plasma.

### To collect fingerstick whole blood specimens:

- Wash the patient's hand with soap and warm water or clean it with an alcohol pad. Allow it to dry.
- Massage the hand, without touching the puncture site, by rubbing along the hand towards the fingertip of the middle or ring finger.
- Puncture the skin with a sterile lancet. Wipe away the first drop of blood.
- Gently rub the hand from the wrist to the palm, and then to the finger to form a rounded drop of blood over the puncture site.

Fingerstick whole blood should be tested immediately.

### Venipuncture whole blood specimens

Containers containing anticoagulants, such as K<sub>2</sub>EDTA, sodium citrate, sodium heparin or lithium heparin should be used for the preparation of venous whole blood or plasma specimens.

Testing should be performed immediately after specimen collection. Do not leave specimens at room temperature for prolonged periods of time.

If the test is to be run within 2 days of specimen collection, whole blood collected by venipuncture should be stored at 2-8°C.

Do not freeze whole blood specimens.

### Serum and plasma specimens

Separate serum or plasma from blood as soon as possible to avoid haemolysis. Use only clear, non-haemolysed specimens.

Testing should be performed immediately after specimen collection. Do not leave specimens at room temperature for prolonged periods of time. Serum and plasma specimens can

be stored at 2-8°C for up to 3 days. For long-term storage, specimens should be kept at -20°C.

Bring specimens to room temperature prior to testing. Frozen specimens should be completely thawed and mixed well prior to testing. Specimens should not be frozen and thawed repeatedly.

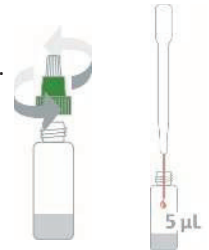
If specimens are to be shipped, they should be packed in compliance with all applicable regulations for the transportation of etiologic agents.

Icteric, lipemic, haemolysed, heat-treated and contaminated specimens may lead to inaccurate test results.

## 9. Test Procedure

**Bring tests, specimens, buffer and/or controls to room temperature (15-30°C) prior to testing.**

1. Unscrew the extraction tube's green cap.



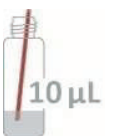
2. **a) For serum or plasma specimens:**

Holding the pipette vertically, draw the specimen up to the first widening (approximately 5 µL) and add it to the extraction tube containing buffer.



**b) For venipuncture whole blood specimens:**

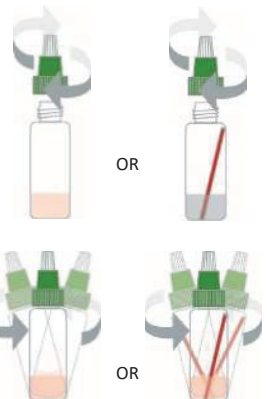
Holding the pipette vertically, add 1 drop (approximately 10 µL) of a whole blood specimen to the extraction tube containing buffer.



**c) For fingerstick whole blood specimens:**

Apply the end of the end-to-end capillary tube to the blood until it is filled completely (approximately 10 µL). **Avoid air bubbles forming.**

Place the blood-filled capillary into the extraction tube containing buffer.



3. Close the tube and invert it several times so that the specimen and the buffer get mixed well.

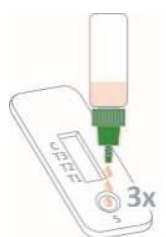
4. Remove the test cassette from the foil pouch and use it as soon as possible. The best results will be obtained if the test is performed immediately after opening the foil pouch. Label the test cassette with the patient or control identification.

5. Place the test cassette on a clean and level surface.

6. Unscrew the extraction tube's white cap.

7. Holding the extraction tube vertically, add 3 drops of the extracted specimen to the specimen well (S) of the test cassette.

**Avoid trapping air bubbles in the specimen well (S) and do not add any solution to the result area.**



8. Start the timer.
9. Wait for the coloured line(s) to appear. Read the test result after 5 minutes. Do not interpret the result after more than 8 minutes.

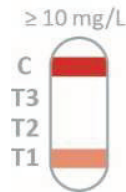


## 10. Result Interpretation

### Positive

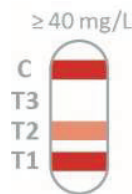
#### CRP concentration: $\geq 10$ mg/L

A coloured line develops in the control line region 'C' and another coloured line develops in the test line region 'T1'. The result indicates that a CRP concentration of  $\geq 10$  mg/L has been detected in the specimen.



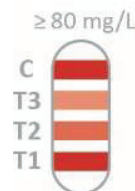
#### CRP concentration: $\geq 40$ mg/L

In addition to the control line 'C', a coloured line develops in the test line region 'T1' and another in the test line region 'T2'. The result indicates that a CRP concentration of  $\geq 40$  mg/L has been detected in the specimen.



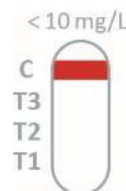
#### CRP concentration: $\geq 80$ mg/L

In addition to the control line 'C', a coloured line develops in each of the test line regions 'T1', 'T2' and 'T3'. The result indicates that a CRP concentration of  $\geq 80$  mg/L has been detected in the specimen.



### Negative

A coloured line develops in the control line region 'C'. No line develops in the test line region 'T1', 'T2' or 'T3'. The result indicates that a CRP concentration of  $< 10$  mg/L has been detected in the specimen.



### Invalid

The control line 'C' fails to appear. Results from any test which has not produced a control line at the specified reading time must be discarded. Please review the procedure and repeat the test with a new test cassette. If the problem persists, discontinue using the test kit immediately and contact your distributor.



Insufficient specimen volume, incorrect operating procedure or expired tests are the most likely reasons for the control line failure.

## 11. Quality Control

An internal procedural control is included in the test cassette:

A coloured line appearing in the control line region 'C' is considered an internal procedural control. It confirms sufficient specimen volume, adequate membrane wicking and correct procedural technique.

*Good laboratory practice (GLP)* recommends the use of external control materials to ensure proper test kit performance.

## 12. Limitations

- The NADAL® CRP Test is for professional *in-vitro* diagnostic use only. It should be used for the semiquantitative detection of CRP in human whole blood, serum or plasma specimens only.
- The NADAL® CRP Test only semiquantitatively determines a CRP level in human whole blood, serum and plasma specimens, and should not be used as the sole criterion for a diagnosis or for evaluating the risks of inflammatory disorders.
- As with all diagnostic tests, a definitive clinical diagnosis should only be made by a physician following the evaluation of all clinical and laboratory findings.
- Even in the case of a positive result, a comprehensive analysis of clinical symptoms and the use of other detection methods should always be considered.
- High titres of rheumatoid factors (RF) in positive clinical specimens may interfere with test results.
- There is a slight possibility that whole blood specimens with a very high viscosity or whole blood specimens which were stored for more than 2 days might cause migration problems. Using a new test cassette, repeat the test with a serum or plasma specimen from the same patient.
- Elevated levels of CRP in oral contraceptive (OC) users should be considered with caution as the American Physiological Society recommends further studies on the impact of OC use on CRP and other inflammatory parameters.
- High concentrations of CRP may produce a high dose hook effect, resulting in false negative results. A high dose hook effect has not been observed with the NADAL® CRP Test up to a CRP concentration of 3120 mg/L.
- As the test provides semiquantitative results only, the concentration gradient during monitoring can only be determined very roughly within the ranges listed above. If smaller concentration changes need to be detected, a quantitative test must be used.

## 13. Expected values

CRP is a non-specific marker for acute infections, necrotic conditions and a variety of inflammatory disorders. According to American Heart Association (AHA) guidelines, the expected CRP value should be  $< 10$  mg/L to rule out bacterial infections risks.

## 14. Performance Characteristics

### Clinical performance

#### Diagnostic sensitivity and specificity

The NADAL® CRP Test was evaluated using clinical specimens in comparison with a leading, commercially available CRP EIA.

| Method              |                | CRP EIA       |                |                |             |       |
|---------------------|----------------|---------------|----------------|----------------|-------------|-------|
|                     |                | Nega-<br>tive | Positive       |                |             | Total |
| NADAL® CRP Test     | Result         | 0-<10<br>mg/L | 10-<40<br>mg/L | 40-<80<br>mg/L | ≥80<br>mg/L |       |
|                     | 0-<10<br>mg/L  | 99            | 1              | 0              | 0           | 100   |
|                     | 10-<40<br>mg/L | 3             | 52             | 1              | 0           | 56    |
|                     | 40-<80<br>mg/L | 0             | 3              | 25             | 5           | 33    |
|                     | ≥80<br>mg/L    | 0             | 0              | 3              | 79          | 82    |
| Total               |                | 102           | 56             | 29             | 84          | 271   |
| % Overall agreement |                | 97.1%         | 92.9%          | 86.2%          | 94.0%       | 98.5% |
| 99.4%               |                |               |                |                |             |       |

Diagnostic sensitivity: 168/169=99.4% (CI\*: 96.7% - 100%)

Diagnostic specificity: 99/(99+3)=97.1% (CI\*: 93.9% - 98.1%)

Overall agreement: (99+168)/(99+3+169) = 98.5% (CI\*: 91.6%- 99.4%)

\*95% confidence interval

#### Analytical performance

##### Analytical sensitivity

Each of the specimens with CRP concentrations of 0 mg/L, 3 mg/L, 10 mg/L, 40 mg/L, 80 mg/L and 200 mg/L was tested in replicates of 5 using 3 lots of the NADAL® CRP Test. All specimens with a CRP concentration of ≥10 mg/L showed positive results.

##### Detection limit

The detection limit of the NADAL® CRP Test is 10 mg/L.

##### Interfering substances

Negative plasma and serum pools (confirmed by ELISA) as well as 10 mg/L CRP positive plasma and serum specimens (confirmed by ELISA) spiked with the following interfering substances showed no interference with the NADAL® CRP Test.

|                      |            |
|----------------------|------------|
| Acetaminophen        | 200 mg/L   |
| Acetylsalicylic acid | 200 mg/L   |
| Albumin              | 20000 mg/L |
| Ascorbic acid        | 200 mg/L   |
| Bilirubin            | 10000 mg/L |
| Caffeine             | 200 mg/L   |
| Creatine             | 2000 mg/L  |
| Gentisic acid        | 200 mg/L   |
| Haemoglobin          | 10000 mg/L |
| Methanol             | 10%        |
| Oxalic acid          | 600 mg/L   |

##### Cross-reactivity

HAV, HBsAg, HIV, HCV, HEV, syphilis, HAMA, RF, MONO, Rubella, TOXO, CMV, AFP and CEA positive specimens (confirmed by ELISA and a clinical diagnosis) and the same specimens but spiked with 20 mg/mL CRP at the dilution rate of 1:1 were tested using the NADAL® CRP Test.

No cross-reactivity with the specimens was observed when tested using the NADAL® CRP Test.

#### Measuring range

A high positive CRP specimen (3120 mg/L) was diluted with the same negative plasma to concentrations of 1:2, 1:16, 1:64, 1:128, 1:300, 1:600, 1:1000 and tested in triplicate using the NADAL® CRP Test. No high dose hook effect was observed when tested using the NADAL® CRP Test.

#### Precision

##### Repeatability

Repeatability was established by testing 10 replicates of 4 CRP specimens (0 mg/L, 10 mg/L, 40 mg/L and 80 mg/L).

##### Reproducibility

Reproducibility was established by testing 4 CRP specimens (0 mg/L, 10 mg/L, 40 mg/L and 80 mg/L) using 3 independent lots of the NADAL® CRP Test.

The NADAL® CRP Test demonstrated acceptable repeatability and reproducibility. The negative and positive values were correctly identified >99% of the time.

#### 15. Serious incident reporting

In the case of any serious incidents related to the performance of the NADAL® CRP Test, please inform nal von minden GmbH and the competent authority immediately. If still possible, do **not** dispose of the used test and the corresponding test kit components.

#### 16. References

- Morley JJ, Kushner (1982) Serum C-reactive protein levels in disease. In: Kushner I, Volanakis JE, Gewurz H, eds. C-reactive protein and the plasma protein response to tissue injury. Ann. NY Acad. Sci. 389: 406-417
- Van Lente F (1982) The Diagnostic Utility of C-Reactive Protein. Hum Path 13(12): 1061-3.
- Peltola HO (1982) C-reactive protein for rapid monitoring of infections of the central nervous system. Lancet:980-983.
- Shaw AC (1991) Serum C-Reactive Protein and Neopterin Concentrations in Patients with Viral or Bacterial Infection. J Clin Pathol 44(7): 596-9.
- Dowton SR and Colten HR (1988) Acute Phase Reactants in Inflammation and Infection. Semin Hematol 25(2): 84-90.
- Gambino R (1994) C-Reactive Protein (CRP) - How much Proof do we need? Lab Rep 16(11): 83-5
- Thomas L (2012) Labor und Diagnose – Indikationen und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik. TH-Books Verlagsgesellschaft mbH. 8. Auflage. Band 2. S.1279.

Rev.0, 2020-01-28 OM

## 1. Domaine d'application

Le test NADAL® CRP est un immunodosage chromatographique à flux latéral pour la détection semi-quantitative de la protéine C réactive (CRP) dans des échantillons de sang total, sérum ou plasma humain. Le test permet le diagnostic de maladies infectieuses bactériennes et de processus inflammatoires (Cf Chapitre 12 : « Limites du test »). En raison du grand nombre de symptômes possibles, le test n'est pas limité à un groupe de patients défini. Il est généralement employé pour distinguer les infections bactériennes des infections virales ou pour évaluer la présence ou la gravité des processus inflammatoires. Le test n'est pas automatisé et ne nécessite aucune formation ou qualification particulière. Le test NADAL® CRP est réservé à un usage professionnel.

## 2. Introduction et signification clinique

La protéine C réactive (CRP) est décelée dans les échantillons lors de la phase aiguë d'une infection, d'une nécrose et de divers troubles inflammatoires.<sup>1, 2</sup> Les valeurs en CRP n'augmentent pas dans les mêmes proportions dans le cas d'infections virales et bactériennes. Ce paramètre est donc utile à la différenciation des deux infections.<sup>3, 4</sup> La CRP est une protéine produite principalement par le foie lors d'un processus inflammatoire aigu. Un résultat positif indique la présence d'une réaction inflammatoire aiguë. La synthèse de la CRP est stimulée par le complexe immunitaire des antigènes, par les bactéries, les champignons et les traumatismes. La surveillance du niveau de CRP chez un patient peut représenter une indication du succès d'un traitement et permet de faciliter les pronostics de guérison.<sup>5</sup>

La variation inter-individuelle des valeurs en CRP est relativement élevée. L'âge, l'obésité, le diabète de type 2, le tabagisme, la prise de produits au progestatif ou à l'œstrogène ou encore les maladies athérosclérotiques ou cardiovasculaires contribuent à l'augmentation des valeurs. Pour la majorité des patients, les valeurs >10 µg/ml sont considérées comme élevées.

Le degré de gravité de la maladie est déterminé selon la concentration en CRP :

- Inflammation légère (>10-40 mg/l). Raisons possibles : abcès local, léger traumatisme post-opératoire ou traumatisme suite à un accident, infarctus du myocarde, thrombose veineuse profonde, maladie rhumatismale inactive, tumeur métastasée maligne ou infection virale isolée.
- Inflammation modérée (>40-100 mg/l). Raisons possibles : processus inflammatoires aigus tels que cystites purulentes, bronchites, purulences dentaires, infections des voies urinaires ou infections génitales.
- Inflammation forte (>100 mg/l). Raisons possibles : infection généralisée aiguë due à une bactérie ou à un champignon (septicémie) ainsi que des lésions tissulaires suite à un polytraumatisme ou à des interventions chirurgicales plus importantes.<sup>7</sup>

## 3. Principe du test

Le test NADAL® CRP est un immunodosage chromatographique à flux latéral pour la détection semi-quantitative de la protéine C réactive (CRP) dans des échantillons de sang total, sérum ou plasma humain.

Après dépôt de l'échantillon sur le puits de dépôt (S) de la cassette de test, l'échantillon réagit avec les anticorps anti-CRP (composant actif de la réaction : environ 0,1 µg/test), conjugué à des particules colorées et préalablement immobilisés sur le tampon interne de la bandelette. Le mélange migre par capillarité chromatographique le long de la membrane et réagit avec d'autres anticorps anti-CRP dans les zones de test « T1 », « T2 » et « T3 » de la membrane (composant actif de la réaction : environ 0,5 µg/test). La présence d'une ligne colorée dans la zone de test « T1 » et/ou « T2 » et/ou « T3 » indique un résultat positif. L'absence de ligne colorée dans la zone de test « T1 » et/ou « T2 » et/ou « T3 » indique un résultat négatif. Le nombre de lignes dépend de la concentration de CRP dans l'échantillon. Plus la concentration de CRP dans l'échantillon est élevée, plus les lignes colorées apparaissent.

La ligne colorée apparaissant dans la zone de contrôle « C » est une procédure de contrôle et indique que le volume d'échantillon est suffisant et que la membrane a été suffisamment imbibée.

## 4. Réactifs et matériel fournis

- 10/20 cassettes NADAL® CRP\*
- 10/20 pipettes à usage unique
- 10/20 tubes capillaires end-to-end (10 µl)
- 10/20 tubes d'extraction avec solution de dilution\*\*
- 1 notice d'utilisation

\*Contient de l'azide de sodium.

\*\*Le tampon phosphate contient les conservateurs suivants : sulfate de kanamycine : 0,25 g/l et ProClin™ 300 : <0,03%.

Selon le règlement européen n° 1272/2008, le CLP, aucun étiquetage de danger n'est requis, les concentrations étant inférieures au seuil fixé.

## 5. Matériel supplémentaire nécessaire

- Récipient collecteur (adapté à l'échantillon à tester)
- Centrifugeuse (pour les échantillons de sérum ou de plasma uniquement)
- Tampons imprégnés d'alcool
- Lancettes (pour les prélèvements de sang total par ponction du doigt uniquement)
- Chronomètre

## 6. Recueil et conservation des réactifs

Les kits doivent être conservés entre 2 et 30°C jusqu'à la date de péremption indiquée. Les cassettes sont stables jusqu'à la date de péremption indiquée sur l'emballage d'origine. La cassette de test doit rester dans son emballage d'origine jusqu'à son utilisation. Ne pas congeler les tests. Ne pas utiliser les tests après la date de péremption figurant sur l'emballage. Protéger les composants du kit de toute contamination. Ne pas utiliser les composants du test s'ils présentent des signes de contamination microbienne ou de précipitation. La contamination biologique des doseurs, récipients et réactifs peut entraîner des résultats erronés.

## 7. Avertissement et précautions

- Test réservé au diagnostic *in-vitro* professionnel.
- Lire la notice d'utilisation attentivement avant de réaliser le test.

- Ne pas utiliser les kits après expiration de la date de péremption.
- Ne pas utiliser les composants des tests si l'emballage primaire est endommagé.
- Tests à usage unique.
- Les échantillons ne doivent pas entrer en contact avec la zone réactive (fenêtre de lecture des résultats).
- Ne pas toucher la zone réactive du test (champ de lecture des résultats) afin d'éviter toute contamination.
- Pour éviter toute contamination croisée, un collecteur d'échantillons dédié doit être utilisé pour chaque échantillon.
- Ne pas interchanger les composants de différents lots.
- Ne pas manger, boire ou fumer dans la zone de manipulation des échantillons.
- Lors de la manipulation des tests, porter des vêtements de protection : blouse, gants à usage unique et lunettes de protection.
- Manipuler les prélèvements, les contrôles et les bandelettes comme de potentiels composants infectieux. Veiller à respecter les mesures de précaution nécessaires.
- Ce test contient des produits d'origine animale. La certification concernant l'origine et l'état sanitaire des animaux ne certifie pas l'absence totale d'agents pathogènes transmissibles. Tous les prélèvements et matériaux utilisés pour ce test doivent être considérés comme des matières infectieuses. Il est recommandé d'appliquer les mesures de précaution nécessaire (ne pas avaler ou inhaler).
- La température peut influencer les résultats du test.
- Le matériel utilisé pour la réalisation des tests doit être éliminé selon les directives locales en vigueur.

## 8. Recueil, préparation et conservation des prélèvements

Le test NADAL® CRP s'effectue sur des échantillons de sang total (par ponction veineuse ou du doigt), de sérum ou de plasma.

### Échantillons de sang total par ponction du doigt

- Laver la main du patient au savon et à l'eau tiède ou la désinfecter avec un tampon imprégné d'alcool. La laisser sécher.
- Masser la main sans toucher le point de ponction en frottant la main vers le haut du majeur ou de l'annulaire.
- Piquer la peau avec une lancette stérile. Essuyer la première goutte de sang.
- Frotter doucement la main du poignet vers la paume jusqu'au doigt, de sorte qu'une goutte se forme sur le point de ponction.

Les échantillons de sang total par ponction du doigt doivent être analysés immédiatement.

### Échantillons de sang total par ponction veineuse

Afin de prélever des échantillons de sang total ou de plasma par ponction veineuse, il faut utiliser les récipients collecteurs contenant des anticoagulants tels que K<sub>2</sub>EDTA, citrate de sodium, héparine de sodium ou héparine de lithium.

Réaliser le test immédiatement après le prélèvement. Ne pas conserver les échantillons à température ambiante pendant une période prolongée. Si le test est effectué dans les 2 jours

suivant le prélèvement, le sang total prélevé par ponction veineuse doit être conservé entre 2 et 8°C.

Ne pas congeler les échantillons de sang total.

### Échantillons de sérum et de plasma

Séparer le sérum ou le plasma du sang dès que possible pour éviter l'hémolyse. Utiliser uniquement des échantillons purs et non hémolysés.

Réaliser le test immédiatement après le prélèvement. Ne pas conserver les échantillons à température ambiante pendant une période prolongée. Les échantillons de sérum et de plasma peuvent être conservés jusqu'à trois jours entre 2 et 8°C. Pour une conservation plus longue, ils doivent être conservés à une température de -20°C.

Avant de commencer le test, amener les échantillons à température ambiante. Les échantillons congelés doivent être complètement décongelés et bien mélangés avant la réalisation du test. Ne pas répéter les cycles de congélation-décongélation.

Si des échantillons doivent être expédiés, veiller à les emballer conformément aux réglementations en vigueur concernant le transport des agents pathogènes étiologiques.

Des échantillons itériques, lipémiques, hémolytiques, traités thermiquement ou contaminés, peuvent fausser les résultats du test.

## 9. Procédure du test

**Amener tous les tests, échantillons, solutions et/ou contrôles à température ambiante (entre 15 et 30°C) avant la réalisation du test.**

1. Dévisser le capuchon vert du tube d'extraction.

2. a) **Pour les échantillons de sérum ou de plasma :**

Tenir la pipette à la verticale, aspirer ainsi l'échantillon jusqu'au premier élargissement (environ 5 µl) et l'ajouter au tube d'extraction avec solution de dilution.

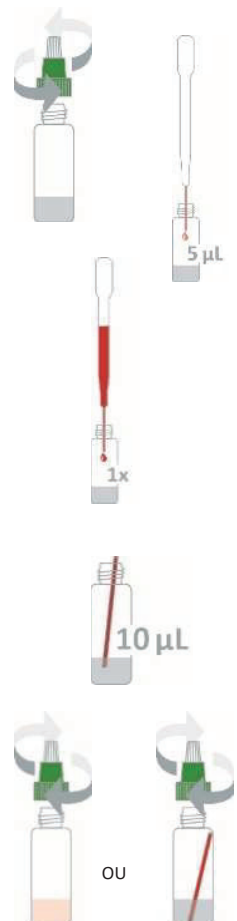
- b) **Pour les échantillons de sang total par ponction veineuse :**

Tenir la pipette à la verticale et déposer 1 goutte (environ 10 µl) de sang total dans le tube d'extraction avec solution de dilution.

- c) **Pour les échantillons de sang total par ponction du doigt :**

Prélever un échantillon de sang grâce au tube capillaire end-to-end (environ 10 µl) jusqu'à ce qu'il soit plein. **Éviter la formation de bulles d'air.** Placer le tube capillaire end-to-end dans le tube d'extraction avec solution de dilution.

3. Fermer le tube et le retourner plusieurs fois pour que l'échantillon et la solution de dilution se mélangent bien.

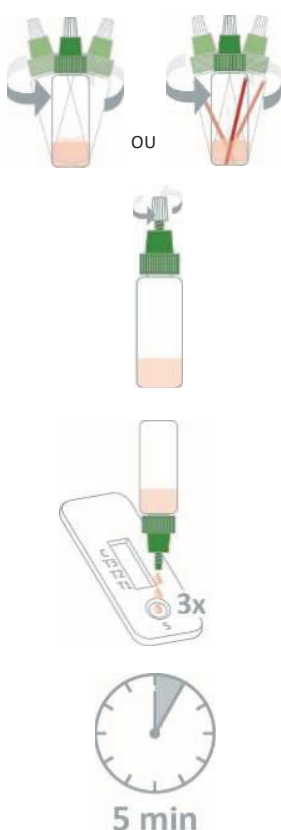


- Retirer la cassette de son emballage d'origine et réaliser le test rapidement. Les meilleurs résultats sont obtenus si le test est exécuté immédiatement après ouverture de l'emballage. Inscrire sur la cassette le numéro d'identification du patient ou du contrôle.

- Placer la cassette sur une surface propre et plane.
- Dévisser le capuchon blanc du tube d'extraction.
- Tenir le tube à la verticale et verser trois gouttes de l'échantillon extrait dans le puits de dépôt (S) de la bandelette test.

**Éviter la formation de bulles d'air dans le puits de dépôt (S) et n'ajouter aucun liquide à la fenêtre de résultat.**

- Démarrer le chronomètre.
- Attendre que la/les ligne(s) colorée(s) apparaisse(nt). Interpréter le résultat du test après 5 minutes. Ne plus interpréter le résultat du test après 8 minutes.



le temps d'évaluation imparti doivent être jetés. Vérifier la procédure et renouveler le test avec une nouvelle cassette. Si le problème persiste, ne plus utiliser le kit de test et contacter le distributeur.

Un volume d'échantillon insuffisant, des tests périmés ou un non-respect de la procédure sont les causes les plus probables de l'absence de ligne de contrôle.

### 11. Contrôle qualité

La cassette contient un contrôle de procédure interne :

La ligne colorée apparaissant au niveau de la zone de contrôle (C) est considérée comme un contrôle interne. Cette ligne confirme que le volume de prélèvement est suffisant, que la manipulation a été correctement effectuée et que la membrane a été suffisamment imbibée.

Les *Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL)* recommandent l'utilisation de matériel de contrôle externe afin de vérifier la performance du kit de test.

### 12. Limites du test

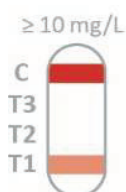
- Le test NADAL® CRP est réservé à un usage professionnel pour le diagnostic *in-vitro*. Il est réservé à la détection semi-quantitative de la CRP dans des échantillons de sang total, sérum ou plasma humain.
- Le test NADAL® CRP est uniquement conçu pour la détection semi-quantitative de la CRP dans des échantillons de sang total, sérum et plasma humain et ne peut être employé comme seul critère de diagnostic ou d'évaluation de risques de maladies inflammatoires.
- Un diagnostic clinique définitif ne devrait jamais s'appuyer sur les résultats d'un seul test. Le diagnostic devrait être établi par un médecin après évaluation de toutes les données de laboratoire et cliniques.
- Même si les résultats des tests sont positifs, une analyse complète des symptômes cliniques et l'utilisation d'autres méthodes de détection devraient toujours être envisagées.
- Un titre élevé de facteurs rhumatoïdes (RF) dans des échantillons cliniques positifs peut affecter les résultats du test.
- Il existe une infime probabilité pour que les échantillons de sang total à viscosité très élevée et les échantillons de sang total stockés pendant plus de 2 jours puissent rencontrer des problèmes de migration. Répéter le test avec un échantillon de sérum ou de plasma du même patient avec une nouvelle cassette.
- Des taux élevés de CRP chez les utilisatrices de contraceptifs oraux doivent être traités avec prudence, car la Société américaine de physiologie (American Physiological Society) recommande de nouvelles études sur les effets de l'utilisation des contraceptifs oraux sur la CRP et d'autres paramètres inflammatoires.
- À des concentrations élevées de CRP, il y a des risques de High-Dose-Hook-Effect (ou effet crochet), ce qui conduit à des résultats faussement négatifs. Jusqu'à une concentration de CRP de 3120 mg/l, aucun effet crochet n'a été constaté avec le test NADAL® CRP.
- Étant donné que le test n'atteint que des résultats semi-quantitatifs, le cours de la concentration de CRP pendant la surveillance ne peut être déterminé que très approximativement.

### 10. Interprétation des résultats

#### Positif

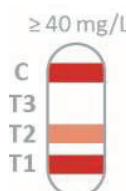
##### Concentration en CRP : $\geq 10$ mg/l

Une ligne colorée apparaît dans la zone de contrôle « C » et une autre ligne dans la zone de test « T1 ». Le résultat indique une concentration en CRP  $\geq 10$  mg/l dans l'échantillon.



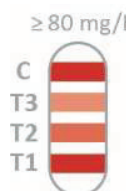
##### Concentration en CRP : $\geq 40$ mg/l

En plus de la ligne de contrôle « C » apparaît une ligne colorée dans la zone de test « T1 » et une autre dans la zone de test « T2 ». Le résultat indique une concentration en CRP  $\geq 40$  mg/l dans l'échantillon.



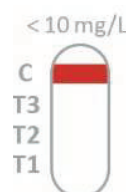
##### Concentration en CRP : $\geq 80$ mg/l

En plus de la ligne de contrôle « C », une ligne colorée apparaît dans chaque zone de test « T1 », « T2 » et « T3 ». Le résultat indique une concentration en CRP  $\geq 80$  mg/l dans l'échantillon.



#### Négatif

Une ligne colorée apparaît dans la zone de contrôle « C ». Aucune ligne colorée n'apparaît dans les zones de test « T1 », « T2 » et « T3 ». Le résultat indique une concentration en CRP  $< 10$  mg/l dans l'échantillon.



#### Non-valide

Aucune ligne « C » n'apparaît à hauteur de la zone de contrôle. Les tests sur lesquels aucune ligne de contrôle n'est apparue dans



tivement dans les zones énumérés ci-dessus. Pour constater des variations de taux de concentration plus petites, utiliser un test quantitatif.

### 13. Valeurs attendues

La CRP est un marqueur non spécifique des infections aiguës, des affections nécrotiques et de diverses maladies inflammatoires. Selon les directives de l'American Heart Association (AHA), la valeur attendue de la CRP doit être <10 mg/l afin d'écarter tout risque d'infections bactériennes.

### 14. Performance du test

#### Performance clinique

##### Sensibilité et spécificité diagnostiques

Le test NADAL® CRP réalisé avec des échantillons cliniques a été comparé à une étude CRP EIA, leader sur le marché.

| Méthode              |                | CRP EIA       |                |                |             |       |
|----------------------|----------------|---------------|----------------|----------------|-------------|-------|
|                      |                | Néga-tif      | Positif        |                |             |       |
| Le test NADAL® CRP   | Résultat       | 0-<10<br>mg/l | 10-<40<br>mg/l | 40-<80<br>mg/l | ≥80<br>mg/l |       |
|                      | 0-<10<br>mg/l  | 99            | 1              | 0              | 0           | 100   |
|                      | 10-<40<br>mg/l | 3             | 52             | 1              | 0           | 56    |
|                      | 40-<80<br>mg/l | 0             | 3              | 25             | 5           | 33    |
|                      | ≥80 mg/l       | 0             | 0              | 3              | 79          | 82    |
| Total                |                | 102           | 56             | 29             | 84          | 271   |
| % Concordance totale |                | 97,1%         | 92,9%          | 86,2%          | 94,0%       | 98,5% |
|                      |                |               | 99,4%          |                |             |       |

Sensibilité diagnostique :  $168/169 = 99,4\%$  (CI\*: 96,7% - 100%)

Spécificité diagnostique :  $99/(99+3) = 97,1\%$  (CI\*: 93,9% - 98,1%)

Concordance totale :  $(99+168)/(99+3+169) = 98,5\%$  (CI\*: 91,6% - 99,4%)

\*95% Intervalle de confiance

#### Performance analytique

##### Sensibilité analytique

Les échantillons avec des concentrations de CRP de 0 mg/l, 3 mg/l, 10 mg/l, 40 mg/l, 80 mg/l et 200 mg/l ont chacun été testés en 5 répliques avec 3 lots du test NADAL® CRP. Tous les échantillons avec une concentration de CRP ≥10 mg/l ont montré des résultats positifs.

##### Seuil de détection

Le seuil de détection du test NADAL® CRP est de 10 mg/l.

##### Substances interférentes

Des pools de plasma et de sérum négatifs (confirmés par ELISA) et des échantillons de plasma et de sérum positifs à 10 mg/l de CRP (confirmés par ELISA) ont été mélangés avec les substances interférentes suivantes et n'ont montré aucune interférence avec le test NADAL® CRP.

|                         |            |
|-------------------------|------------|
| Acétaminophène          | 200 mg/l   |
| Acide acétylsalicylique | 200 mg/l   |
| Albumine                | 20000 mg/l |
| Acide ascorbique        | 200 mg/l   |
| Bilirubine              | 10000 mg/l |
| Acide gentisique        | 200 mg/l   |
| Hémoglobine             | 10000 mg/l |
| Caféine                 | 200 mg/l   |
| Créatinine              | 2000 mg/l  |
| Méthanol                | 10%        |
| Acide oxalique          | 600 mg/l   |

#### Réaction croisée

Des tests ont été réalisés avec le test NADAL® CRP sur des échantillons positifs de HAV, HBsAg, VIH, HCV, HEV, syphilis, HAMA, RF, mononucléose, rubéole, toxo, CMV, AFP et CEA (confirmés par ELISA et par diagnostics cliniques) et sur les mêmes échantillons, mais avec 20mg/l de CRP à un taux de dilution de 1:1.

Aucune réactivité croisée avec les échantillons n'a été observée lors du test.

#### Plage de mesure

Un échantillon de CRP fortement positif (3120 mg/l) a été dilué avec le même plasma négatif à des taux de 1:2, 1:16, 1:64, 1:128, 1:300, 1:600, 1:1000 et testé en triple avec le test NADAL® CRP. Aucun effet de crochet n'a été observé lors du test.

#### Précision

##### Répétabilité

La répétabilité a été déterminée en testant 10 répétitions de 4 échantillons de CRP (0 mg/l, 10 mg/l, 40 mg/l et 80 mg/l).

##### Reproductibilité

La reproductibilité a été déterminée en testant 4 échantillons de CRP (0 mg/l, 10 mg/l, 40 mg/l et 80 mg/l) avec 3 lots indépendants du test NADAL® CRP.

Le test NADAL® CRP a montré une répétabilité et une reproductibilité acceptables. Les valeurs négatives et positives ont été correctement déterminées dans >99% des cas.

### 15. Notification des incidents graves

En cas d'incidents graves liés à l'exécution du test NADAL® CRP, en informer immédiatement nal von minden GmbH et l'autorité responsable. Si possible, **ne jeter ni** le test utilisé **ni** les pièces correspondantes au kit de test.

### 16. Bibliographie

- Morley JJ, Kushner (1982) Serum C-reactive protein levels in disease. In: Kushner I, Volanakis JE, Gewurz H, eds. C-reactive protein and the plasma protein response to tissue injury. Ann. NY Acad. Sci. 389: 406-417
- Van Lente F (1982) The Diagnostic Utility of C-Reactive Protein. Hum Path 13(12): 1061-3.
- Peltola HO (1982) C-reactive protein for rapid monitoring of infections of the central nervous system. Lancet:980-983.
- Shaw AC (1991) Serum C-Reactive Protein and Neopterin Concentrations in Patients with Viral or Bacterial Infection. J Clin Pathol 44(7): 596-9.
- Downton SR and Colten HR (1988) Acute Phase Reactants in Inflammation and Infection. Semin Hematol 25(2): 84-90.
- Gambino R (1994) C-Reactive Protein (CRP) - How much Proof do we need? Lab Rep 16(11): 83-5
- Thomas L (2012) Labor und Diagnose – Indikationen und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik. TH-Books Verlagsgesellschaft mbH. 8. Auflage. Band 2. S.1279.

Rev.0, 2020-01-28 EM

## 1. Uso previsto

El test NADAL® CRP es un inmunoensayo cromatográfico de flujo lateral para la detección semicuantitativa de la proteína C reactiva (PCR) en muestras de sangre completa, suero o plasma humano. El test está indicado para ser utilizado como ayuda en el diagnóstico de enfermedades infecciosas bacterianas y procesos inflamatorios (véase la sección 12 "Limitaciones"). Debido al gran número de posibles síntomas, el test no está restringido a un grupo definido de pacientes y puede utilizarse generalmente para diferenciar entre infecciones bacterianas y virales o para evaluar la presencia o la gravedad de los procesos inflamatorios. El procedimiento de test no está automatizado y no requiere una formación o cualificación especial. El test NADAL® CRP ha sido diseñado solo para uso profesional.

## 2. Introducción y significado clínico

La proteína C reactiva (PCR) se detecta en muestras de pacientes junto con infecciones agudas, necrosis y diversos trastornos inflamatorios.<sup>1,2</sup> Los valores de la PCR no aumentan en la misma medida en las infecciones virales que en las bacterianas, por lo que este parámetro puede contribuir a su diferenciación.<sup>3,4</sup> La PCR es una proteína que se forma predominantemente en el hígado durante un proceso inflamatorio agudo. Un resultado positivo del test indica la presencia, no la causa, de una reacción inflamatoria aguda. La síntesis de PCR es estimulada por complejos inmunes de antígenos, bacterias, hongos o traumatismos. El monitoreo de los niveles de PCR en los pacientes puede proporcionar información sobre la eficacia del tratamiento y facilitar la evaluación de la recuperación.<sup>5</sup>

La variación interindividual de los valores de PCR es relativamente alta. La edad, el sobrepeso, la diabetes mellitus tipo 2, fumar, la ingesta de medicación con gestágeno (progestina)/estrógeno o las enfermedades ateroscleróticas/cardiovasculares, entre otras, pueden contribuir a elevar los valores. En general, los valores >10 µg/mL se pueden considerar elevados en la mayoría de los pacientes.

La gravedad de la enfermedad se puede clasificar sobre la base de la concentración de PCR en:

- Inflamación media (>10-40 mg/L). Causas posibles: abscesos locales, trauma operativo leve o por accidente, ataque cardíaco, trombosis venosa profunda, enfermedades reumáticas inactivas, tumores malignos con metástasis e infecciones virales aisladas.
- Inflamación moderada (>40-100 mg/L). Causas posibles: procesos inflamatorios severos, como cistitis purulenta, bronquitis, supuración de los dientes, infecciones del tracto urinario y genitales.
- Inflamación de alto grado (>100 mg/L). Causas posibles: infecciones bacterianas o fúngicas agudas generalizadas (sepsis) y lesión grave de los tejidos por politraumas o procedimientos quirúrgicos importantes<sup>7</sup>.

## 3. Principio del test

El test NADAL® CRP es un inmunoensayo cromatográfico de flujo lateral para la detección semicuantitativa de PCR en muestras de sangre completa, suero o plasma humanos.

Después de que la muestra se añada al pocillo de muestras (S) del casete de test, reacciona con anticuerpos anti-PCR

(ingrediente activo de la reacción de detección: aprox. 0,1 µg/test) que se conjugan con partículas coloreadas y se recubren previamente en la almohadilla del conjugado de la tira de test interna. La mezcla migra entonces a lo largo de la membrana cromatográficamente por acción capilar y reacciona con más anticuerpos anti-PCR (ingrediente activo de la reacción de detección: de aprox. 0,5 µg/test) inmovilizado en las regiones de la línea de test: 'T1', 'T2' y 'T3' de la membrana. La presencia de una línea coloreada en la(s) región(es) de la línea de test 'T1' y /o 'T2', y /o 'T3' indica un resultado positivo. La ausencia de una línea coloreada en la(s) región(es) de la línea de test 'T1' y/o 'T2', y/o 'T3' indica un resultado negativo. El número de líneas depende de la concentración de PCR en la muestra. Cuanto mayor sea la concentración de PCR en la muestra, más líneas coloreadas se hacen visibles.

La aparición de una línea coloreada en la región de control "C" sirve como control del procedimiento, indicando que el volumen de muestra añadido ha sido adecuado y que la membrana se ha empapado suficientemente.

## 4. Reactivos y materiales provistos

- 10/20 NADAL® CRP test en casete\*
  - 10/20 pipetas desechables
  - 10/20 tubos capilares de extremo a extremo (10 µL)
  - 10/20 tubos de extracción con búfer\*\*
  - 1 manual de instrucciones
- \*contiene el conservante azida sódica  
 \*\*Búfer fosfato que contiene los siguientes conservantes:  
 Sulfato de kanamicina: 0,25 g/L y ProClin™ 300: <0,03%.

No se requiere un etiquetado de riesgos según el Reglamento (CE) nº 1272/2008 CLP. Las concentraciones están por debajo del umbral de exención.

## 5. Materiales adicionales

- Recipientes de recolección de muestras (apropiados para el material de la muestra que se va a analizar)
- Centrifugadora (solo para muestras de suero o plasma)
- Almohadillas para alcohol
- Lancetas (solo para muestras de sangre completa obtenida por punción digital)
- Cronómetro

## 6. Almacenamiento y conservación

Almacene los kits a 2-30°C hasta su fecha de caducidad. Los casetes de test se mantienen estables hasta la fecha de caducidad impresa en el envase. Los casetes de test deben permanecer en los envases de aluminio hasta su uso. No congele el kit. No utilice los test después de la fecha de caducidad indicada en el envase. Proteja los componentes del kit de cualquier contaminación. No utilice los componentes del kit si hay evidencia de contaminación microbiana o precipitación. La contaminación biológica del dispositivo suministrado, recipientes o reactivos puede producir resultados incorrectos.

## 7. Advertencias y precauciones

- Solo apto para el uso profesional de diagnóstico *in-vitro*.
- Lea atentamente todo el procedimiento antes de comenzar el test.

- No utilice el test después de la fecha de caducidad indicada en el envase.
- No utilice los componentes del kit de test si el envase original está dañado.
- Los test son de un solo uso.
- No añada muestras en el área de reacción (región de resultados).
- Evite tocar la zona de reacción (región de resultados) para evitar posibles contaminaciones.
- Evite la contaminación cruzada de las muestras utilizando un nuevo tubo de extracción para cada una.
- No intercambie ni mezcle componentes de diferentes kits.
- No coma, beba o fume en la zona donde se manipulen las muestras y los kits de test.
- Utilice ropa protectora como bata de laboratorio, guantes desechables y gafas de protección, mientras manipule las muestras.
- Manipule las muestras como si contuviesen agentes infecciosos. Siga durante todo el procedimiento las precauciones establecidas para riesgos microbiológicos y las directrices estándar para la correcta eliminación de las muestras.
- El kit de test contiene productos de origen animal. El conocimiento certificado del origen y/o estado sanitario de los animales no garantiza completamente la ausencia de agentes patógenos transmisibles. Por ello, se recomienda tratar estos productos como potencialmente infecciosos y seguir las medidas de seguridad habituales durante su manipulación (p.ej. no ingerir ni inhalar).
- La temperatura puede afectar negativamente a los resultados del test.
- La eliminación de los materiales utilizados debe realizarse de acuerdo con las regulaciones locales.

## 8. Recolección de muestras y preparación

El test NADAL® CRP se puede realizar utilizando sangre completa (obtenida por punción venosa o digital), suero o plasma.

### Para recolectar muestras de sangre completa obtenidas por punción digital:

- Lave la mano del paciente con jabón y agua templada o límpiela con una almohadilla con alcohol. Déjela secar.
- Realice un masaje en la mano sin tocar el lugar de la punción, frotándola en dirección a la punta del dedo medio o anular.
- Pinche la piel con una lanceta estéril. Limpie la primera gota de sangre.
- Frote suavemente desde la muñeca hasta la palma de la mano, y después continúe hasta el dedo para producir una gota redonda de sangre en la zona de punción.

Si la sangre completa se ha obtenido por punción digital se debe realizar el test inmediatamente.

### Muestras de sangre completa obtenida por punción venosa

Los recipientes que contienen anticoagulantes, como K<sub>2</sub>EDTA, citrato de sodio, heparina de sodio o heparina de litio deben utilizarse para la preparación de muestras de sangre completa venosa o plasma.

El test se debe realizar inmediatamente después de la recolección de la muestra. No deje las muestras a temperatura ambiente durante periodos de tiempo prolongados.

Si el test se va a realizar en los 2 días posteriores a la recolección de la muestras, almacene a 2-8°C la sangre completa obtenida por punción venosa.

No congele las muestras de sangre completa.

### Muestras de suero y plasma

Separe el suero o plasma de la sangre lo antes posible para evitar la hemólisis. Use solo muestras claras no hemolizadas.

El test se debe realizar inmediatamente después de la recolección de la muestra. No deje las muestras a temperatura ambiente durante periodos de tiempo prolongados. Las muestras de suero y plasma se pueden almacenar a 2-8°C hasta un máximo de 3 días. Si desea almacenarlas durante más tiempo, debe mantenerlas a -20°C.

Lleve las muestras a temperatura ambiente antes de realizar el test. Las muestras congeladas deben ser completamente descongeladas y mezcladas bien antes de realizar el test. Evite los ciclos repetidos de congelado y descongelado de muestras.

Si las muestras se van a transportar, se deben empaquetar de acuerdo con las regulaciones aplicables para el transporte de agentes etiológicos.

Las muestras ictericas, lipemicas, hemolizadas, tratadas térmicamente y contaminadas pueden dar lugar a resultados inexactos en los test.

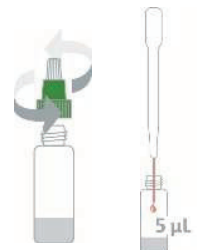
## 9. Procedimiento del test

**Lleve los test, las muestras, el búfer y/o los controles a temperatura ambiente (15-30°C) antes de realizar el test.**

1. Desenrosque la tapa verde del tubo de extracción.

2. a) Para muestras de suero o plasma:

Sosteniendo la pipeta en posición vertical, recolecte la muestra hasta el primer ensanchamiento (aproximadamente 5 µL) y añádalo al tubo de extracción que contiene búfer.



b) Para muestras de sangre completa obtenida por punción venosa:

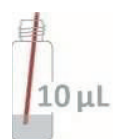
Sosteniendo la pipeta en posición vertical, añada 1 gota (aproximadamente 10 µL) de una muestra de sangre completa al tubo de extracción que contiene el búfer.



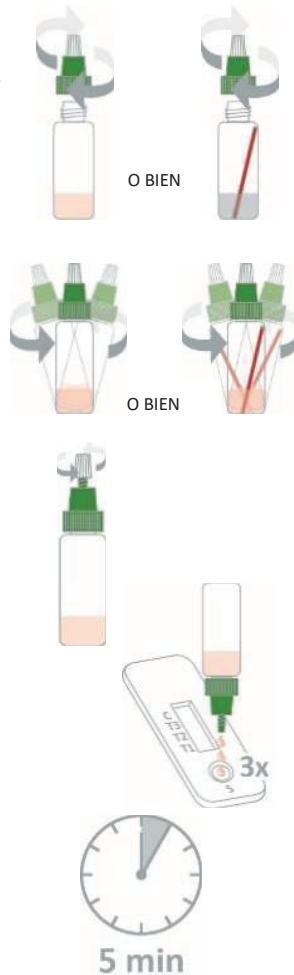
c) Para las muestras de sangre completa obtenida por punción digital:

Coloque el extremo del tubo capilar end-to-end sobre la sangre hasta llenarlo completamente (aproximadamente 10 µL). Evite la formación de burbujas de aire.

Coloque el capilar lleno de sangre en el tubo de extracción con búfer.



3. Cierre el tubo e inviértalo varias veces para que la muestra y el búfer se mezclen bien.
4. Retire el casete de test de su envase de aluminio y utilícelo lo antes posible. Los mejores resultados se obtendrán si el test se realiza inmediatamente después de abrir el envase. Etiquete el casete de test con la identificación del paciente o de control.
5. Coloque el casete de test sobre una superficie limpia y plana.
6. Desenrosque la tapa blanca del tubo de extracción.
7. Sosteniendo el tubo de extracción en posición vertical, añada 3 gotas de la muestra extraída en el pocillo de muestras (S) del casete de test.  
**Evite la formación de burbujas de aire en el pocillo de muestras (S) y no añada ninguna solución en la región de resultados.**
8. Active el cronómetro.
9. Espere a que aparezca(n) la(s) línea(s) coloreada(s). Lea los resultados del test a los 5 minutos. No interprete los resultados después de más de 8 minutos.



### No válido

No aparece la línea de control "C". Si no aparece la línea de control dentro del tiempo de lectura especificado, los resultados del test no son válidos y se deben descartar. Si esto sucede, revise el procedimiento y repita el test con un nuevo casete. Si el problema persiste, deje de usar el kit inmediatamente y contacte con su distribuidor.

Las causas más frecuentes de que no aparezca la línea de control son un volumen de muestra insuficiente, un procedimiento incorrecto o que el dispositivo esté caducado.



### 11. Control de calidad

El casete contiene un control interno del procedimiento:

La línea coloreada que aparece en la región de control "C" se considera un control interno del procedimiento. Esta línea confirma que el volumen de muestra ha sido adecuado, que la membrana se ha empapado suficientemente y que la técnica del procedimiento ha sido correcta.

Las *Buenas Prácticas de Laboratorio* (BPL) recomiendan el uso de materiales de control externo para asegurar que el funcionamiento del test es correcto.

### 12. Limitaciones

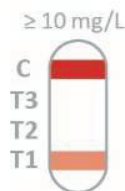
- El test NADAL® CRP solo es apto para uso profesional de diagnóstico *in-vitro*. Debería utilizarse para la detección semicuantitativa de PCR en muestras de sangre completa humana, suero o plasma solamente.
- El test NADAL® CRP solo determina semicuantitativamente un nivel de PCR en muestras de sangre completa humana, suero y plasma, y no debe ser usado como único criterio para el diagnóstico o para evaluar los riesgos de trastornos inflamatorios.
- Como en todos los test de este tipo, el diagnóstico clínico definitivo solo debe ser realizado por un médico después de la evaluación de todos los datos clínicos y de laboratorio.
- Incluso en el caso de un resultado positivo, debe considerarse siempre el análisis completo de los síntomas clínicos y el uso de otros métodos de detección.
- Los títulos altos de factor reumatoide (FR) en muestras clínicas positivas pueden interferir con los resultados de los test.
- Existe una ligera posibilidad de que las muestras de sangre completa con una viscosidad muy alta o las muestras de sangre completa almacenadas durante más de 2 días puedan causar problemas de migración. Usando un nuevo casete, repita el test con una muestra de suero o plasma del mismo paciente.
- Los niveles elevados de PCR en los usuarios de anticonceptivos orales (AO) deben considerarse con precaución, ya que la Sociedad Fisiológica Americana recomienda que se realicen más estudios sobre el impacto del uso de AO en la PCR y otros parámetros inflamatorios.
- Altas concentraciones de PCR pueden producir un Efecto Hook de alta dosis, produciendo resultados falsos negativos. No se ha observado un Efecto Hook de alta dosis con el test NADAL® CRP hasta una concentración de PCR de 3120 mg/L.

### 10. Interpretación del resultado

#### Positivo

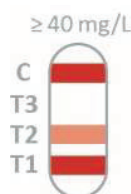
##### Concentración de PCR: $\geq 10$ mg/L

Aparece una línea coloreada en la región de control "C" y otra línea coloreada en la región de test "T1". El resultado indica que se ha detectado una concentración de PCR en la muestra  $\geq 10$  mg/L.



##### Concentración de PCR: $\geq 40$ mg/L

Además de la línea de control "C", se desarrolla una línea coloreada en la región de la línea de test "T1" y otra en la región de la línea de test "T2". El resultado indica que se ha detectado una concentración de PCR en la muestra  $\geq 40$  mg/L.



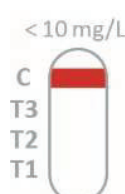
##### Concentración de PCR: $\geq 80$ mg/L

Además de la línea de control "C", se desarrolla una línea coloreada en cada una de las regiones de la línea de test "T1", "T2" y "T3". El resultado indica que se ha detectado una concentración de PCR en la muestra  $\geq 80$  mg/L.



#### Negativo

Aparece una línea coloreada en la región de control "C". No se desarrolla ninguna línea en la región de la línea de test "T1", "T2" o "T3". El resultado indica que se ha detectado una concentración de PCR  $< 10$  mg/L en la muestra.



- Como el test solo proporciona resultados semicuantitativos, el gradiente de concentración durante la monitorización solo se puede determinar de manera muy aproximada dentro de los rangos enumerados anteriormente. Si es necesario detectar cambios de concentración más pequeños, se debe utilizar un test cuantitativo.

### 13. Valores esperados

La PCR es un marcador no específico de infecciones agudas, condiciones necróticas y una variedad de desórdenes inflamatorios. Según las directrices de la Asociación Americana del Corazón (AHA), el valor esperado de PCR debe ser <10 mg/L para descartar riesgos de infecciones bacterianas.

### 14. Características del rendimiento

#### Rendimiento clínico

##### Sensibilidad y especificidad de diagnóstico

El test NADAL® CRP fue evaluado usando muestras clínicas en comparación con un PCR EIA líder y disponible en el mercado.

| Método                    |                | PCR EIA       |                |                |             | Total |
|---------------------------|----------------|---------------|----------------|----------------|-------------|-------|
|                           |                | Nega-<br>tivo | Positivo       |                |             |       |
| Test NADAL® CRP           | Resul-<br>tado | 0-<10<br>mg/L | 10-<40<br>mg/L | 40-<80<br>mg/L | ≥80<br>mg/L |       |
|                           | 0-<10<br>mg/L  | 99            | 1              | 0              | 0           | 100   |
|                           | 10-<40<br>mg/L | 3             | 52             | 1              | 0           | 56    |
|                           | 40-<80<br>mg/L | 0             | 3              | 25             | 5           | 33    |
|                           | ≥80 mg/L       | 0             | 0              | 3              | 79          | 82    |
| Total                     |                | 102           | 56             | 29             | 84          | 271   |
| % Concordancia<br>general |                | 97,1%         | 92,9%          | 86,2%          | 94,0%       | 98,5% |
|                           |                |               | 99,4%          |                |             |       |

Sensibilidad de diagnóstico: 168/169=99,4% (CI\*: 96,7% - 100%)

Especificidad de diagnóstico: 99/(99+3) =97,1 % (CI\*: 93,9% - 98,1%)

Concordancia general: (99+168)/ (99+3+169) = 98,5 % (CI\*: 91,6%- 99,4%)

\*95% de intervalo de confianza

#### Rendimiento analítico

##### Sensibilidad analítica

Se analizó cada una de las muestras con concentraciones de PCR de 0 mg/L, 3 mg/L, 10 mg/L, 40 mg/L, 80 mg/L y 200 mg/L en réplicas de 5 usando 3 lotes de test NADAL® CRP. Todas las muestras con una concentración de PCR ≥10 mg/L mostraron resultados positivos.

##### Límite de detección

El límite de detección del test NADAL® CRP es de 10 mg/L.

##### Sustancias interferentes

Las agrupaciones de plasma y suero negativas (confirmadas por ELISA), así como las muestras de plasma y suero positivas de PCR de 10 mg/L (confirmadas por ELISA) enriquecidas con

las siguientes sustancias interferentes no mostraron ninguna interferencia con el test NADAL® CRP.

|                        |            |
|------------------------|------------|
| Acetaminofeno          | 200 mg/L   |
| Ácido acetilsalicílico | 200 mg/L   |
| Albúmina               | 20000 mg/L |
| Ácido ascórbico        | 200 mg/L   |
| Bilirrubina            | 10000 mg/L |
| Cafeína                | 200 mg/L   |
| Creatina               | 2000 mg/L  |
| Ácido gálico           | 200 mg/L   |
| Hemoglobina            | 10000 mg/L |
| Metanol                | 10%        |
| Ácido oxálico          | 600 mg/L   |

#### Reacciones cruzadas

Se analizaron las muestras positivas de VHA, HBsAg, VIH, VHC, VHE, sífilis, HAMA, FR, MONO, Rubéola, TOXO, CMV, AFP y CEA (confirmadas por ELISA y un diagnóstico clínico) y las mismas muestras pero enriquecidas con 20 mg/mL de PCR a una tasa de dilución de 1:1 usando el test NADAL® CRP.

No se observaron reacciones cruzadas con las muestras cuando se analizaron con el test NADAL® CRP.

#### Intervalo de medición

Se diluyó una muestra de PCR altamente positiva (3120 mg/L) con el mismo plasma negativo a concentraciones de 1:2, 1:16, 1:64, 1:128, 1:300, 1:600, 1:1000 y se analizó por triplicado usando el test NADAL® CRP. No se observó ningún Efecto Hook de alta dosis cuando se analizó con el test NADAL® CRP.

#### Precisión

##### Repetibilidad

La repetibilidad se estableció analizando 10 réplicas de 4 muestras de PCR (0 mg/L, 10 mg/L, 40 mg/L y 80 mg/L).

##### Reproducibilidad

Se estableció la reproducibilidad analizando 4 muestras de PCR (0 mg/L, 10 mg/L, 40 mg/L y 80 mg/L) usando 3 lotes independientes del test NADAL® CRP.

El test NADAL® CRP demostró una repetibilidad y reproducibilidad aceptables. Los valores negativos y positivos se identificaron correctamente en más del 99% de los casos.

### 15. Informe de incidente grave

En caso de cualquier incidente grave relacionado con el rendimiento del test NADAL® CRP, informe inmediatamente a nal von minden GmbH y a la autoridad competente. Si todavía es posible, **no** elimine el test usado y los componentes del kit de test correspondientes.

### 16. Referencias

1. Morley JJ, Kushner (1982) Serum C-reactive protein levels in disease. In: Kushner I, Volanakis JE, Gewurz H, eds. C-reactive protein and the plasma protein response to tissue injury. Ann. NY Acad. Sci. 389: 406-417
2. Van Lente F (1982) The Diagnostic Utility of C-Reactive Protein. Hum Path 13(12): 1061-3.
3. Peltola HO (1982) C-reactive protein for rapid monitoring of infections of the central nervous system. Lancet:980-983.
4. Shaw AC (1991) Serum C-Reactive Protein and Neopterin Concentrations in Patients with Viral or Bacterial Infection. J Clin Pathol 44(7): 596-9.
5. Dowton SR and Colten HR (1988) Acute Phase Reactants in Inflammation and Infection. Semin Hematol 25(2): 84-90.
6. Gambino R (1994) C-Reactive Protein (CRP) - How much Proof do we need? Lab Rep 16(11): 83-5
7. Thomas L (2012) Labor und Diagnose – Indikationen und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik. TH-Books Verlagsgesellschaft mbH. 8. Auflage. Band 2. S.1279.

Rev.0, 2020-01-28 GP

## 1. Uso previsto

Il Test NADAL® CRP è un immunodosaggio cromatografico a flusso laterale per la rilevazione semiquantitativa della proteina C reattiva (CRP) in campioni di sangue intero umano, siero o plasma. Il test è destinato ad essere utilizzato come ausilio nella diagnosi di malattie infettive batteriche e processi infiammatori (vedi paragrafo 12 "Limitazioni"). A causa dei numerosi possibili sintomi, il test non è limitato ad un gruppo di pazienti definito e può essere generalmente utilizzato per distinguere tra infezioni batteriche e virali o per valutare la presenza o la gravità dei processi infiammatori. La procedura di test non è automatizzata e non richiede una formazione o una qualifica speciale. Il Test NADAL® CRP è concepito solo per uso professionale.

## 2. Introduzione e Significato Clinico

La proteina C reattiva (CRP) viene rilevata nei campioni dei pazienti in concomitanza con infezioni acute, necrosi e vari disturbi infiammatori.<sup>1,2</sup> I valori di CRP non aumentano nella stessa misura nelle infezioni virali come in quelle batteriche, motivo per cui questo parametro può contribuire alla loro differenziazione.<sup>3,4</sup> La CRP è una proteina che si forma prevalentemente nel fegato durante un processo infiammatorio acuto. Un risultato positivo del test indica la presenza, non la causa, di una reazione infiammatoria acuta. La sintesi di CRP è stimolata da complessi antigene-antibodi, batteri, funghi o traumi. Il monitoraggio dei livelli di CRP nei pazienti può fornire informazioni sull'efficacia del trattamento e facilitare la valutazione del recupero del paziente.<sup>5</sup>

La variazione interindividuale dei valori CRP è relativamente elevata. Età, sovrappeso, diabete mellito di tipo 2, fumo, assunzione di gestageni (progesterone)/estrogeni o malattie aterosclerotiche/cardiovascolari, tra gli altri, possono contribuire a valori elevati. In generale, valori >10 µg/mL possono essere considerati elevati per la maggior parte dei pazienti.

La gravità della malattia può essere classificata sulla base della concentrazione di CRP in:

- Infiammazione lieve (>10-40 mg/L). Possibili cause: ascesso locale, lieve trauma operatorio o accidentale, infarto, trombosi venosa profonda, malattie reumatiche inattive, tumore maligno metastatizzato e infezioni virali isolate.
- infiammazione moderata (>40-100 mg/L). Possibili cause: gravi processi infiammatori come cistiti purulente, bronchiti, suppurazione dentale, infezioni del tratto urinario e infezioni genitali.
- Infiammazione grave (>100 mg/L). Possibili cause: infezioni batteriche o fungine acute generalizzate (sepsi) e gravi lesioni tissutali in seguito a politrauma o a procedure chirurgiche importanti.<sup>7</sup>

## 3. Principio del Test

Il Test NADAL® CRP è un immunodosaggio cromatografico a flusso laterale per la rilevazione semiquantitativa della CRP in campioni di sangue intero umano, siero o plasma.

Dopo che il campione è stato aggiunto al pozzetto del campione (S) del test a cassetta, reagisce con anticorpi anti-CRP (principio attivo della reazione di rilevazione: circa 0,1 µg/test) che sono coniugati a particelle colorate e pretrattati sul tampone coniugato della striscia reattiva

interna. La miscela migra cromatograficamente lungo la membrana per azione capillare e reagisce con ulteriori anticorpi anti-CRP (principio attivo della reazione di rilevazione: circa 0,5 µg/test) immobilizzati nelle regioni della linea di test: T1', T2' e T3' della membrana. La presenza di una linea colorata nella/e regione/i della linea di test T1' e/o T2' e/o T3' indica un risultato positivo. L'assenza di una linea colorata nella/e regione/i della linea di test T1' e/o T2' e/o T3' indica un risultato negativo. Il numero di linee dipende dalla concentrazione di CRP nel campione. Maggiore è la concentrazione di CRP nel campione più linee diventano visibili.

La presenza di una linea colorata nella regione della linea di controllo (C) funge da controllo procedurale interno indicando che è stato utilizzato il corretto volume di campione e che la migrazione sulla membrana è avvenuta correttamente.

## 4. Reagenti e Materiali Forniti

- 10/20 Test NADAL® CRP a cassetta\*
  - 10/20 pipette monouso
  - 10/20 tubi capillari end-to-end (10 µL)
  - 10/20 provette di campionamento con soluzione\*\*
  - 1 istruzioni per l'uso
- \*con il conservante azoturo di sodio  
 \*\*Tampone fosfato contenente i seguenti conservanti:  
 Solfato di kanamicina: 0,25 g/L e ProClin™ 300: <0,03%.

Non è richiesta un'etichettatura di pericolo secondo il regolamento (CE) n. 1272/2008 CLP. Le concentrazioni sono al di sotto della soglia di esenzione.

## 5. Altri materiali richiesti

- Contenitore di raccolta del campione (appropriato per il materiale campione da testare)
- Centrifuga (solo per i campioni di siero oppure plasma)
- Dischetti alcol
- Bisturi (solo per il prelievo di sangue intero mediante puntura del polpastrello)
- Timer

## 6. Conservazione e Stabilità

I kit devono essere conservati a 2-30°C fino alla data di scadenza. I test a cassetta rimangono stabili fino alla data di scadenza riportata sulla confezione. I test a cassetta vanno conservati nella loro confezione fino al loro utilizzo. Non congelare i kit di test. Non utilizzare i test oltre la data di scadenza indicata sulla confezione. Si consiglia di proteggere i componenti del kit di test dalla contaminazione. Non utilizzare in caso di evidente contaminazione microbica o deterioramento. Contaminazione biologica di apparecchiature, contenitori o reagenti può portare all'ottenimento di falsi risultati.

## 7. Avvertenze e Precauzioni

- Esclusivamente per uso diagnostico professionale *in-vitro*.
- Leggere attentamente la procedura del test prima di eseguirlo.
- Non utilizzare il test oltre la data di scadenza riportata sulla confezione.
- Non utilizzare componenti del kit di test se l'imballaggio primario è danneggiato.

- Test monouso.
- Non utilizzare il test oltre la data di scadenza riportata sulla confezione.
- Al fine di evitare la contaminazione non toccare l'area di risultato (result area).
- Evitare il rischio di contaminazione incrociata dei campioni utilizzando sempre una nuova provetta per ogni campione.
- Non sostituire o mescolare i componenti provenienti da kit differenti.
- Non mangiare, bere o fumare nei luoghi in cui vengono trattati i campioni ed i test.
- Indossare abiti protettivi quali camici da laboratorio, guanti monouso ed occhiali protettivi quando vengono trattati i campioni.
- Considerare tutti i campioni come potenzialmente infettivi. Osservare le normali precauzioni contro rischi microbiologici e seguire le procedure standard per il corretto smaltimento dei campioni.
- Il kit fornito contiene prodotti di origine animale. La conoscenza certificata della provenienza e/o condizione sanitaria degli animali non esclude del tutto l'assenza di agenti patogeni trasmissibili. Si raccomanda, pertanto, che questi prodotti vengano trattati come potenzialmente infettivi ed utilizzati nel rispetto delle normali pratiche di sicurezza (ad esempio, non ingerire o inalare).
- La temperatura può influire negativamente sui risultati dei test.
- I materiali utilizzati nello svolgimento del test vanno smaltiti nel rispetto delle regolamentazioni locali.

## 8. Preparazione e Raccolta del Campione

Il Test NADAL® CRP può essere eseguito utilizzando sangue intero (da venipuntura o puntura del polpastrello), siero o plasma.

### Prelievo del campione di sangue intero tramite puntura del polpastrello:

- Lavare la mano del paziente con sapone ed acqua calda o pulire con alcol la zona da incidere. Fare asciugare.
- Massaggiare la mano del paziente senza toccare la zona del prelievo sfregando la mano verso il basso in direzione del dito medio o dell'anulare.
- Incidere la punta del dito utilizzando un bisturi sterile. Asciugare la prima goccia di sangue.
- Sfregare leggermente la mano del paziente dal polso al palmo fino al dito inciso affinché si formi una nuova goccia di sangue.

I campioni raccolti tramite puntura del polpastrello andrebbero testati immediatamente.

### Campioni di sangue intero, prelievo venoso

I contenitori con anticoagulanti, come K<sub>2</sub>EDTA, citrato di sodio, eparina di sodio o eparina di litio devono essere utilizzati per la preparazione di campioni di sangue intero venoso o di plasma.

Eseguire il test immediatamente dopo la raccolta del campione. Non lasciare i campioni a temperatura ambiente per lunghi periodi di tempo.

Se il test viene eseguito entro 2 giorni dalla raccolta del campione, il sangue intero raccolto tramite prelievo venoso va conservato a 2-8°C.

Non congelare i campioni di sangue intero.

### Campioni di siero e plasma

Separare siero e plasma immediatamente al fine di evitare emolisi. Utilizzare solo campioni chiari non emolizzati.

Eseguire il test immediatamente dopo la raccolta del campione. Non lasciare i campioni a temperatura ambiente per lunghi periodi di tempo. Campioni di siero e plasma possono essere conservati tra 2-8°C per un massimo di 3 giorni. Per conservazioni prolungate, i campioni vanno conservati a -20°C.

Portare i campioni a temperatura ambiente prima di eseguire il test. I campioni congelati vanno fatti scongelare completamente e mescolati adeguatamente prima di eseguire il test. Evitare episodi ripetuti di congelamento e scongelamento dei campioni.

Nel caso in cui si intenda spedire i campioni, questi andrebbero imballati seguendo le regolamentazioni locali in materia di trasporto di agenti eziologici.

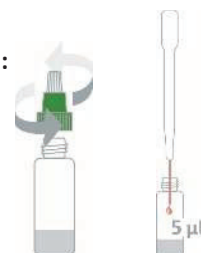
I campioni itterici, lipemici, emolizzati, trattati termicamente e contaminati possono portare a risultati imprecisi del test.

## 9. Procedura del Test

**Portare i test, i campioni, soluzioni e/o controlli a temperatura ambiente (15-30°C) prima di eseguire il test.**

1. Svitare la provetta di campionamento
2. a) **Per campioni di siero oppure plasma:**

Tenendo la pipetta in verticale, tirare il campione fino alla prima apertura (circa 5 µL) e aggiungerlo alla provetta di estrazione contenente la soluzione.



- b) **Per campioni di sangue intero raccolto tramite prelievo venoso:**

Tenendo la pipetta in verticale, aggiungere 1 goccia (circa 10 µL) di un campione di sangue intero nella provetta di estrazione contenente il tampone.

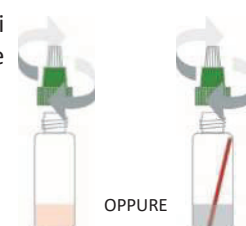


- c) **Per campioni di sangue intero prelevato tramite puntura del polpastrello:**

Applicare il tubo capillare sul sangue finché sarà riempito completamente (circa 10 µL). Evitare la formazione di bolle d'aria.

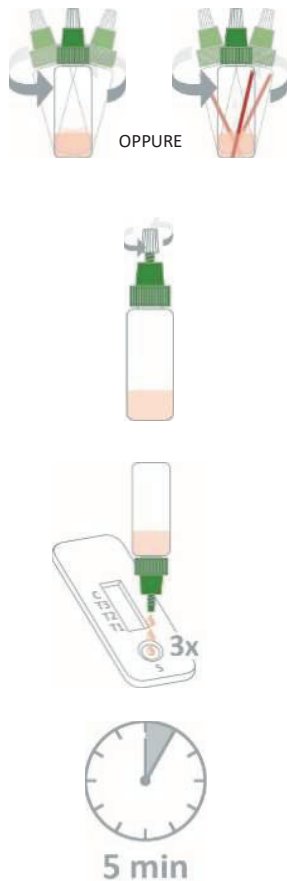


Posizionare il capillare pieno di sangue nella provetta di estrazione contenente il tampone.



3. Chiudere la provetta e capovolgerla più volte in modo che il campione e il tampone si mescolino bene.

4. Rimuovere il test a cassetta dalla confezione in carta stagnola e utilizzarla il più presto possibile. Si otterranno i risultati migliori se il test viene eseguito immediatamente dopo l'apertura della confezione. Etichettare il test a cassetta con l'identificativo del paziente o controllo.
5. Posizionare il test a cassetta su una superficie pulita e piana.
6. Svitare il tappo bianco della provetta di campionamento.
7. Tenendo la provetta in verticale, aggiungere 3 gocce del campione estratto nel pozzetto di raccolta del campione (S) del test a cassetta.  
**Evitare la formazione di bolle d'aria nel pozzetto di raccolta del campione (S) ed evitare l'aggiunta di qualsiasi soluzione nell'area del risultato.**
8. Avviare il timer.
9. Attendere la comparsa della linea o linee colorate. Leggere il risultato del test dopo 5 minuti. Non interpretare i risultati dopo più di 8 minuti.

**Non valido**

La linea di controllo (C) non compare. I risultati di qualsiasi test che non abbia prodotto alcuna linea di controllo entro i tempi di lettura indicati, non vanno presi in considerazione. In tal caso si consiglia di rivedere la procedura e ripetere il test utilizzando un nuovo test a cassetta. Se il problema persiste, si consiglia di interrompere immediatamente l'utilizzo dello stesso lotto di test e contattare il proprio distributore.



Un volume insufficiente di campione, procedure operative scorrette o test scaduti sono tra le principali cause che potrebbero impedire la comparsa della linea di controllo.

**11. Controllo Qualità**

Un controllo procedurale interno è inserito nel test a cassetta: Una linea colorata che appare nella regione "C" della linea di controllo è considerata un controllo procedurale interno. Essa conferma che è stato utilizzato un sufficiente volume di campione, un adeguato assorbimento della membrana e una corretta tecnica procedurale.

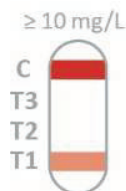
La Buona Pratica di Laboratorio (GLP) raccomanda l'impiego di metodi di controllo al fine di confermare la corretta performance del kit di test.

**12. Limiti del Test**

- Il test NADAL® CRP è un test per uso diagnostico professionale *in-vitro*. Dovrebbe essere usato solo per il rilevamento semiquantitativo della CRP in campioni di sangue intero, siero o plasma umano. Il Test NADAL® CRP determina solo in modo semiquantitativo il livello di CRP in campioni di sangue intero, siero e plasma umano e non deve essere utilizzato come unico criterio per una diagnosi o per valutare i rischi di disturbi infiammatori.
- Come per tutti i test diagnostici, la diagnosi clinica finale dovrebbe essere fatta solo dal medico in seguito alla valutazione di tutti gli esami clinici e di laboratorio.
- Anche in caso di risultato positivo, un'analisi completa dei sintomi clinici e l'uso di altri metodi di rilevazione dovrebbe sempre essere considerato.
- Elevati titoli di fattori reumatoidi (RF) in campioni clinici positivi possono interferire con i risultati del test.
- C'è una leggera possibilità che campioni di sangue intero con una viscosità molto elevata o campioni di sangue intero conservati per più di 2 giorni possano causare problemi di migrazione sulla membrana. Utilizzando un nuovo test a cassetta, ripetere il test con un campione di siero o plasma dello stesso paziente.
- I livelli elevati di CRP negli utenti di contraccettivi orali (OC) devono essere considerati con cautela in quanto l'American Physiological Society raccomanda ulteriori studi sull'impatto dell'uso di OC sul CRP e su altri parametri infiammatori.
- Alte concentrazioni di CRP possono produrre un elevato effetto hook, con conseguenti risultati falsi negativi. Il CRP è un marcatore non specifico per le infezioni acute, le condizioni necrotiche e una varietà di disturbi infiammatori.

**10. Interpretazione dei risultati****Positivo****Concentrazione di CRP:  $\geq 10$  mg/L**

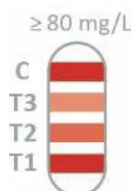
Si sviluppa una linea colorata nella regione della linea "C" e una linea colorata nella regione della linea del test "T1". Il risultato indica che nel campione è stata rilevata una concentrazione di CRP di  $\geq 10$  mg/L.

**Concentrazione di CRP:  $\geq 40$  mg/L**

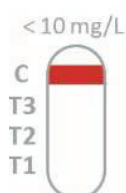
Oltre alla linea di controllo "C", una linea colorata si sviluppa nella regione della linea del test "T1" e un'altra nella regione della linea del test "T2". Il risultato indica che nel campione è stata rilevata una concentrazione di CRP di  $\geq 40$  mg/L.

**Concentrazione di CRP:  $\geq 80$  mg/L**

Oltre alla linea di controllo "C", in ciascuna delle regioni della linea di prova "T1", "T2" e "T3" si sviluppa una linea colorata. Il risultato indica che nel campione è stata rilevata una concentrazione di CRP  $\geq 80$  mg/L.

**Negativo**

Si sviluppa una linea verde nella regione della linea di controllo "C". Nessuna linea si sviluppa nella regione della linea del test "T1", "T2" o "T3". Il risultato indica che nel campione è stata rilevata una concentrazione di CRP  $< 10$  mg/L.



- Secondo le linee guida dell'American Heart Association (AHA), il valore previsto del CRP dovrebbe essere <10 mg/L per escludere rischi di infezioni batteriche.

### 13. Risultati attesi

Il CRP è un marcatore non specifico per le infezioni acute, le condizioni necrotiche e una varietà di disturbi infiammatori. Secondo le linee guida dell'American Heart Association (AHA), il valore previsto del CRP dovrebbe essere <10 mg/L per escludere rischi di infezioni batteriche.

### 14. Caratteristiche Tecniche

#### Performance clinica

##### Sensibilità e Specificità diagnostica:

Il test NADAL® CRP è stato valutato utilizzando campioni clinici confrontati con uno dei principali CRP EIA disponibili in commercio.

| Metodo                     |               | CRP EIA       |          |         |             |        |
|----------------------------|---------------|---------------|----------|---------|-------------|--------|
|                            |               | Nega-<br>tivo | Positivo |         |             |        |
| Test NADAL® CRP            | Risultat<br>o | 0-<10<br>mg/L | 10 mg/L  | 40 mg/L | ≥40<br>mg/L | Totale |
|                            | 0 mg/L        | 99            | 1        | 0       | 0           | 100    |
|                            | 10 mg/L       | 3             | 52       | 1       | 0           | 56     |
|                            | 40 mg/L       | 0             | 3        | 25      | 5           | 33     |
|                            | ≥40 mg/L      | 0             | 0        | 3       | 79          | 82     |
| Totale                     |               | 102           | 56       | 29      | 84          | 271    |
| % Andamento<br>complessivo |               | 97,1%         | 92,9%    | 86,2%   | 94,0%       | 98,5%  |
| 99,4%                      |               |               |          |         |             |        |

Sensibilità diagnostica: 168/169=99,4% (CI\*: 96,7% - 100%)

Specificità diagnostica: 99/99=3.97,1% (CI\*: 93,9% - 98,1%)

Andamento complessivo: (99/168=3.97,1% (CI\*: 91,6%-99,4%))

\*95% Accuratezza

#### Prestazioni analitiche

##### Sensibilità analitica

Ciascuno dei campioni con concentrazioni di CRP di 0 mg/L, 3 mg/L, 10 mg/L, 10 mg/L, 40 mg/L, 80 mg/L e 200 mg/L è stato testato in repliche di 5 utilizzando 3 lotti del test NADAL® CRP. Tutti i campioni con una concentrazione di CRP di ≥10 mg/L hanno mostrato risultati positivi.

##### Limiti di rilevazione

Il limite di rilevazione del Test NADAL® CRP è 10 mg/L.

##### Sostanze interferenti

I pool di plasma e siero negativi (confermati dall'ELISA) e i campioni di plasma e siero positivi a 10 mg/L CRP (confermati dall'ELISA) con le seguenti sostanze interferenti non hanno mostrato alcuna interferenza con il test NADAL® CRP.

|                        |            |
|------------------------|------------|
| Acetaminofene          | 200 mg/L   |
| Acido Acetilsalicilico | 200 mg/L   |
| Albumina               | 20000 mg/L |
| Acido Ascorbico        | 200 mg/L   |
| Bilirubina             | 10000 mg/L |
| Caffeina               | 200 mg/L   |
| Creatina               | 2000 mg/L  |

|                 |            |
|-----------------|------------|
| Acido Gentisico | 200 mg/L   |
| Emoglobina      | 10000 mg/L |
| Metanolo        | 10%        |
| Acido Ossalico  | 600 mg/L   |

##### Reattività incrociata

HAV, HBsAg, HIV, HCV, HEV, sifilide, HAMA, RF, MONO, rosolia, TOXO, CMV, AFP e campioni positivi al CEA (confermati da ELISA e da una diagnosi clinica) e gli stessi campioni ma con un picco di 20 mg/mL di CRP alla velocità di diluizione di 1:1 sono stati testati con il test NADAL® CRP.

Durante il test NADAL® CRP non è stata osservata alcuna reattività incrociata con i campioni sopra elencati.

##### Campo di misurazione

Un campione di CRP ad alta positività (3120 mg/L) è stato diluito con lo stesso plasma negativo a concentrazioni di 1:2, 1:16, 1:64, 1:128, 1:300, 1:600, 1:1000 e testato in triplice copia con il test NADAL® CRP. Non è stato osservato alcun effetto hook con il Test NADAL® CRP.

##### Precisione

##### Ripetibilità

La ripetibilità è stata stabilita testando 10 repliche di 4 campioni CRP (0 mg/L, 10 mg/L, 40 mg/L e 80 mg/L).

##### Riproducibilità

La riproducibilità è stata stabilita testando 4 campioni CRP (0 mg/L, 10 mg/L, 40 mg/L e 80 mg/L) utilizzando 3 lotti indipendenti del test NADAL® CRP.

Il Test NADAL® CRP ha dimostrato ripetibilità e riproducibilità accettabili. I valori negativo, basso positivo e medio positivo sono stati identificati correttamente in più del 99% dei casi (>99%).

### 15. Segnalazione di incidenti gravi

In caso di gravi incidenti legati all'esecuzione del test NADAL® CRP, si prega di informare immediatamente nal von minden GmbH e l'autorità competente. Se ancora possibile, **non** smaltire il test utilizzato e i relativi componenti del kit di test.

### 16. Bibliografia

- Morley JJ, Kushner (1982) Serum C-reactive protein levels in disease. In: Kushner I, Volanakis JE, Gewurz H, eds. C-reactive protein and the plasma protein response to tissue injury. Ann. NY Acad. Sci. 389: 406-417
- Van Lente F (1982) The Diagnostic Utility of C-Reactive Protein. Hum Path 13(12): 1061-3.
- Peltola HO (1982) C-reactive protein for rapid monitoring of infections of the central nervous system. Lancet:980-983.
- Shaw AC (1991) Serum C-Reactive Protein and Neopterin Concentrations in Patients with Viral or Bacterial Infection. J Clin Pathol 44(7): 596-9.
- Downton SR and Colten HR (1988) Acute Phase Reactants in Inflammation and Infection. Semin Hematol 25(2): 84-90.
- Gambino R (1994) C-Reactive Protein (CRP) - How much Proof do we need? Lab Rep 16(11): 83-5
- Thomas L (2012) Labor und Diagnose – Indikationen und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik. TH-Books Verlagsgesellschaft mbH. 8. Auflage. Band 2. S.1279.

Rev.0, 2020-01-28 BN

## 1. Zastosowanie

Test NADAL® CRP jest chromatograficznym testem immunologicznym w formie przepływu bocznego do półilościowego wykrywania białka C-reaktywnego (CRP) w próbkach pełnej krwi ludzkiej, surowicy lub osocza. Test ma służyć jako środek pomocniczy w diagnozowaniu bakteryjnych chorób zakaźnych i procesów zapalnych (patrz punkt 12. „Ograniczenia testu”). Ze względu na dużą liczbę możliwych objawów test nie jest przeznaczony dla określonej grupy docelowej pacjentów. Można go stosować w celu rozróżnienia infekcji bakteryjnych od wirusowych lub jeśli ma być oceniana obecność lub nasilenie procesów zapalnych. Test nie jest zautomatyzowany i nie wymaga specjalnego szkolenia ani kwalifikacji. Test NADAL® CRP przeznaczony jest wyłącznie do użytku profesjonalnego.

## 2. Wprowadzenie i znaczenie diagnostyczne

Białko C-reaktywne (CRP) w próbkach pacjentów jest powiązane z ostrymi infekcjami, martwicą i różnymi zaburzeniami zapalnymi.<sup>1,2</sup> Wartości CRP nie rosną w takim samym stopniu w infekcjach wirusowych jak w infekcjach bakteryjnych, dlatego parametry pomagają je rozróżnić.<sup>3,4</sup> CRP to białko wytwarzane głównie przez wątrobę podczas ostrego procesu zapalnego. Pozytywny wynik testu wskazuje na obecność, nie na powód ostrej reakcji zapalnej. Synteza CRP stymulowana jest poprzez kompleksy antygenów immunologicznych, bakterie, grzyby oraz urazy. Nadzorowanie poziomu CRP pacjenta, może dostarczyć wyjaśnienie sukcesu leczenia i ułatwić ocenę rekonwalescencji.<sup>5</sup>

Międzyosobnicze odchylenia wartości CRP są względnie wysokie. Między innymi wiek, otyłość, cukrzyca typu 2, palenie tytoniu, stosowanie progestagenów (progestyny)/preparatów estrogenowych lub chorób miażdżycowych/sercowo-naczyniowych może przyczynić się do wzrostu wartości. Ogólnie przyjęte jest, że wartości >10 mg/L można uważać za podwyższone u większości pacjentów.

Nasilenie choroby dzieli się na:

- Łagodne zapalenie (>10-40 mg/L) na podstawie stężenia CRP. Przyczynami mogą być miejscowy ropień, łagodny uraz chirurgiczny lub uraz, zawał serca, zakrzepica żył głębokich, nieaktywne choroby reumatyczne, przerzutowy nowotwór złośliwy i izolowane infekcje wirusowe.
- Umiarkowane zapalenie (>40-100 mg/L). Przyczyną mogą być ciężkie procesy zapalne, takie jak zapalenie pęcherza moczowego, zapalenie płuc, ropienie zębów, zapalenie dróg moczowych oraz infekcje genitalne.
- Zapalenie o wysokim stopniu nasilenia (>100 mg/L). Przyczyną mogą być ostre uogólnione zakażenia, wywołane przez bakterie i grzyby (sepsa) jak również uszkodzenie tkanki po urazach wielonarządowych lub większych zabiegach chirurgicznych.<sup>7</sup>

## 3. Zasada działania testu

Test NADAL® CRP jest chromatograficznym testem immunologicznym w formie przepływu bocznego do półilościowego wykrywania CRP w próbkach pełnej krwi ludzkiej, surowicy lub osocza.

Po dodaniu próbki do zagłębiania na próbkę (S) na kasie testowej, próbka reaguje z przeciwciałami przeciw CRP (aktywny składnik reakcji wykrywania: około 0,1 µg/test),

które sprzęgają się z kolorowymi cząsteczkami i są wstępnie powlekane na płytce z koniugatem wewnętrznego paska testowego. Następnie mieszanina migruje chromatograficznie poprzez siłę kapilarną wzdłuż membrany i reaguje na membranie z innymi przeciwciałami przeciw CRP unieruchomionymi w obszarach linii testowej „T1”, „T2” i „T3” (aktywny składnik reakcji wykrywania: ok. 0,5 µg /test). Obecność (w każdym przypadku) kolorowej linii w obszarze linii testowej „T1” i / lub „T2” i / lub „T3” wskazuje na wynik dodatni. Brak kolorowej linii w obszarze linii testowej „T1” i / lub „T2” i / lub „T3” wskazuje na wynik ujemny. Liczba linii jest zależna od koncentracji CRP w próbce. Im wyższe stężenie CRP w próbce, tym bardziej kolorowe linie stają się widoczne.

Pojawienie się kolorowej linii w obszarze linii kontrolnej „C” służy jako kontrola procesowa i wskazuje na to, że dostarczona została wystarczająca ilość próbki, a membrana jest wystarczająco nasączona.

## 4. Materiały zawarte w zestawie

- 10/20 testów kasetowych NADAL® CRP
- 10/20 pipet jednorazowych
- 10/20 kapilar typu End-to-End (10 µL)
- 10/20 probówek ekstrakcyjnych z buforem\*\*
- 1 instrukcja obsługi

\* zawiera konserwant azydku sodu

\*\* Bufor fosforanowy zawiera następujące środki konserwujące: siarczan kanamycyny: 0,25 g/L, i ProClin™ 300: <0,03%.

Zgodnie z rozporządzeniem (WE) nr 1272/2008 CLP nie jest wymagane oznakowanie zagrożeń. Stężenia są poniżej dopuszczalnych limitów.

## 5. Dodatkowo potrzebne materiały

- Pojemnik do pobierania próbek (odpowiedni do badanego materiału próbki)
- Centryfuga (tylko dla próbek surowicy i osocza)
- Płytki alkoholowe
- Nakłuwacze (tylko dla próbek z krwi pełnej z nakłucia palca)
- Stoper

## 6. Data ważności i przechowywanie odczynników

Zestawy testowe powinny być przechowywane w temperaturze 2-30°C, do daty podanej na opakowaniu. Testy kasetowe są stabilne do daty użyteczności podanej na opakowaniu foliowym. Kaset testowa musi zostać w zamkniętym opakowaniu foliowym aż do momentu jej użycia. Nie zamrażać zestawów testowych. Nie stosować kontroli pozytywnej po upływie daty użyteczności podanej na opakowaniu. Test i komponenty testu należy chronić przed kontaminacją. Testu nie należy używać przy oznakach mikrobiologicznej kontaminacji lub wytrąceniu. Biologiczne zanieczyszczenie urządzeń dozujących, zbiorników lub probówek, może prowadzić do błędnych wyników.

## 7. Ostrzeżenia i środki ostrożności

- Tylko do profesjonalnej diagnostyki *in-vitro*.
- Przed przeprowadzeniem testu należy dokładnie przeczytać całą instrukcję obsługi.
- Nie używać testu po upływie daty użyteczności podanej na opakowaniu.

- Nie należy używać żadnych części zestawu testowego, jeśli opakowanie jest uszkodzone.
- Testy są przeznaczone do jednorazowego użytku.
- Nie pipetować próbek na pole reakcyjne (pole wyniku).
- Aby uniknąć zanieczyszczenia, nie należy dotykać pola reakcyjnego (pola wyniku).
- W celu uniknięcia zanieczyszczenia krzyżowego należy używać każdorazowo nowej probówki dla każdej próbki.
- Nie wymieniać lub mieszać elementów składowych z różnych zestawów testowych.
- Nie jeść, nie pić ani nie palić w obszarze pracy z próbkami lub zestawem testowym.
- Podczas kontaktu z próbkami, stosować odzież ochronną, taką jak fartuch, jednorazowe rękawiczki oraz okulary ochronne.
- Traktować wszystkie próbki tak, jakby zawierały zakaźne odczynniki. Należy zwrócić uwagę na zaistniałe środki ostrożności dla mikrobiologicznego ryzyka, podczas wszystkich procesów jak również standardowych dyrektyw dla odpowiedniej utylizacji próbek.
- Test ten zawiera produkty pochodzenia zwierzęcego. Certyfikowana wiedza o pochodzeniu i/lub o stanie sanitarnym zwierząt nie gwarantuje braku przenoszonych patogenów. Dlatego zaleca się, aby te produkty były traktowane jako potencjalnie zakaźne. Posługując się nimi, należy przestrzegać standardowych środków ostrożności, np. unikać połknięcia lub wdychania.
- Temperatura może wpływać na wyniki testu.
- Zużyte materiały testowe powinny być zutylizowane zgodnie z lokalnymi zaleceniami.

## 8. Pobieranie, przygotowywanie i przechowywanie próbek

NADAL® CRP może być przeprowadzony z próbki krwi pełnej (żyłnej lub z opuszka), surowicy lub osocza.

### Pobieranie krwi pełnej z nakłucia palca

- Umyć dłoń pacjenta przy pomocy mydła i ciepłej wody a następnie, przemyć wacikiem nasączonym alkoholem. Pozostawić do osuszenia.
- Masować dłoń, nie dotykając przy tym miejsca nakłucia, w taki sposób, aby pocierać dłoń w kierunku opuszka palca środkowego lub serdecznego.
- Nakłuć skórę przy pomocy sterylnego nakłuwacza. Wyrzucić pierwszą kroplę krwi.
- Pocierać ostrożnie dłoń od nadgarstka do powierzchni dłoni i do palca, tak aby w punkcie nakłucia wytworzyła się okrągła kropla.

Próbki krwi pełnej z palca powinny być przebadane bezpośrednio.

### Próbki krwi pełnej z nakłucia żyły

Do przygotowania żyłnej krwi pełnej lub próbek osocza, użyte powinny zostać pojemniki do pobierania próbek zawierające antykoagulanty, takie jak K<sub>2</sub>EDTA, Cytrynian sodu, heparyna sodowa lub heparyna litowa.

Przeprowadzenie testu powinno nastąpić bezpośrednio po pobraniu próbki. Nie przechowywać próbek w temperaturze pokojowej przez dłuższy okres czasu. Krew pełna z żyły powinna być przechowywana przy temperaturze 2-8°C, jeżeli

test zostanie przeprowadzony w ciągu 2 dni po pobraniu próbki.

Nie zamrażać próbek krwi pełnej.

### Próbki surowicy i osocza

Jak najszybciej rozdzielić surowicę lub osocze z krwi, w celu uniknięcia hemolizy. Używać wyłącznie przejrzystych i niehemolitycznych próbek.

Przeprowadzenie testu powinno nastąpić bezpośrednio po pobraniu próbki. Nie przechowywać próbek w temperaturze pokojowej przez dłuższy okres czasu. Probki surowicy/osocza mogą być przechowywane przy temperaturze 2-8°C do 3 dni. W celach dłuższego przechowywania próbki powinny być przechowywane w temperaturze poniżej -20°C.

Przed przeprowadzeniem testu, należy doprowadzić próbki do temperatury pokojowej. Zamrożone próbki powinny zostać całkowicie rozmrożone i dobrze wymieszane, przed rozpoczęciem testu. Probki nie mogą być ponownie zamrażane i rozmrażane.

Jeśli próbki mają zostać wysłane, te powinny być pakowane zgodnie z obowiązującymi przepisami dotyczącymi transportu patogenów etiologicznych.

Ikteryczne, lipemiczne, hemolityczne, obrabiane ciepłem i zanieczyszczone próbki, mogą prowadzić do fałszywych wyników testu.

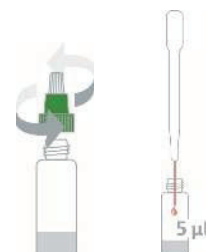
## 9. Przeprowadzanie testu

**Przed przeprowadzeniem testu, doprowadzić wszystkie testy, próbki i/albo kontrole do temperatury pokojowej (15-30°C).**

1. Odkręcić zieloną nasadkę z rurki ekstrakcyjnej.

2. a) Dla próbek surowicy lub osocza:

Trzymać pipetę pionowo, przy jej pomocy wciągnąć próbkę do poziomu pierwszego zgrubienia (ok. 5 µL) i dodać ją do rurki ekstrakcyjnej z buforem.



- b) Dla próbek krwi pełnej z nakłucia żyły:

Trzymać pipetę pionowo i dodać 1 kroplę (około 10 µL) próbki krwi pełnej do probówki ekstrakcyjnej z buforem.

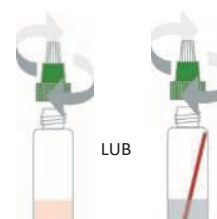


- c) Dla próbek krwi pełnej z nakłucia palca:

Przy pomocy kapilary End-to-End pobrać próbkę krwi w taki sposób, aby kapilara w całości (ok. 10 µL) napełniła się krwią. Unikać powstawania pęcherzyków powietrza. Umieścić wypełnioną krwią kapilarę End-to-End w rurce ekstrakcyjnej z buforem.



3. Zamknąć probówkę i obrócić ją kilka razy, aby próbka i bufor dobrze się wymieszały.



- Wyciągnąć kasetę testową z zamkniętego opakowania foliowego i przeprowadzić test tak szybko, jak to tylko możliwe. Najlepsze wyniki zostają osiągnięte, gdy test przeprowadzony zostaje bezpośrednio po jego otwarciu. Oznaczyć kasetę testową danymi pacjenta lub identyfikacją kontrolną.

- Kasetę testową położyć na czystą i równą powierzchnię.

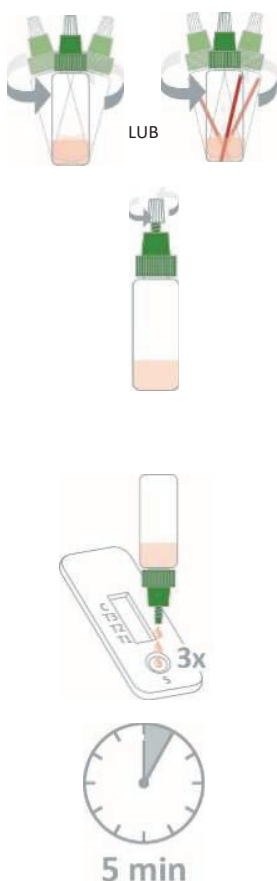
- Odkręcić białą nasadkę z rurki ekstrakcyjnej.

- Trzymać rurkę ekstrakcyjną pionowo i dodać 3 krople ekstrahowanej próbki do zagłębienia próbki (S) na kasecie testowej.

**Unikać wytworzenia się pęcherzyków powietrza w zagłębieniu na próbkę (S) oraz nie aplikować roztworu do pola wyników.**

- Włączyć stoper.

- Poczekać na pojawienie się kolorowej/owych linii. Wynik należy interpretować po upływie 5 minut. Nie interpretować wyników po upływie więcej jak 8 minut.



## 10. Interpretacja wyników

### Pozytywny

#### Stężenie CRP: $\geq 10$ mg/L

Pojawi się jedna kolorowa linia w obszarze linii kontrolnej „C” i jedna kolorowa linia w obszarze linii testowej „T1”. Wynik wskazuje, że w próbce wykryto stężenie CRP  $\geq 10$  mg/L.

#### Stężenie CRP: $\geq 40$ mg/L

Oprócz linii kontrolnej „C”, w obszarze linii testowej „T1” pojawi się kolorowa linia, a druga w obszarze linii testowej „T2”. Wynik wskazuje, że w próbce wykryto stężenie CRP  $\geq 40$  mg/L.

#### Stężenie CRP : $\geq 80$ mg/L

Oprócz linii kontrolnej „C” w obszarze linii testowej „T1”, „T2” i „T3” pojawia się kolorowa linia. Wynik wskazuje, że w próbce wykryto stężenie CRP  $\geq 80$  mg/L.

### Negatywny

Kolorowa linia pojawi się w obszarze linii kontrolnej „C”. W obszarze linii testowej „T1”, „T2” i „T3” nie pojawia się kolorowa linia. Wynik wskazuje, że w próbce wykryto stężenie CRP  $< 10$  mg/L.

### Nieważny

Linia kontrolna „C” nie pojawia się. Wyniki testów, które po ustalonym czasie odczytu nie wytworzyły linii kontrolnej, muszą zostać odrzucone. Należy sprawdzić przebieg

procesu i powtórzyć badanie przy pomocy nowej kasety testowej. Jeżeli problem będzie występował nadal, nie używać już tego zestawu testowego i skontaktować się z dystrybutorem.

Niewystarczająca objętość próbki, przeterminowane testy lub niewłaściwy sposób użytkowania testu, są najprawdopodobniej przyczynami niepojawienia się linii kontrolnej.

## 11. Kontrola jakości

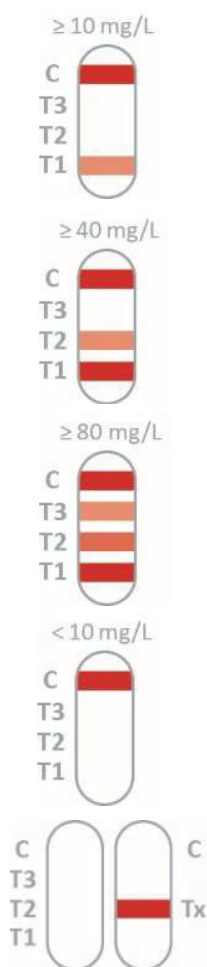
Test kasetowy zawiera wewnętrzną kontrolę procesową:

pojawiająca się w obszarze linii kontrolnej (C) kolorowa linia, traktowana jest jako kontrola procesowa. Potwierdza ona dodanie wystarczającej ilości próbki, prawidłowe przeprowadzenie testu oraz wystarczające nasączenie membrany.

*Dobra praktyka laboratoryjna (GLP)* zaleca stosowanie materiałów kontrolnych do oznaczania poprawnej wydajności zestawu testowego.

## 12. Ograniczenia testu

- Test NADAL® CRP przeznaczony jest wyłącznie do profesjonalnej diagnostyki *in-vitro*. Należy go stosować wyłącznie do półilościowego wykrywania CRP w próbkach ludzkiej krwi pełnej, surowicy lub osocza.
- Test NADAL® CRP jest przeznaczony wyłącznie do półilościowego wykrywania CRP w próbkach ludzkiej krwi pełnej, surowicy i osocza i nie powinien być stosowany jako jedyne kryterium diagnozy lub oceny ryzyka chorób zapalnych.
- Tak jak przy wszystkich testach diagnostycznych, końcowa diagnoza powinna być postawiona przez lekarza, dopiero po analizie wszystkich klinicznych i laboratoryjnych wyników.
- Nawet jeśli wyniki testu są pozytywne, zawsze należy rozważyć kompleksową analizę objawów klinicznych i zastosowanie innych metod wykrywania.
- Wysokie miano czynnika reumatoidalnego (RF) w pozytywnych próbkach klinicznych może wpływać na wyniki testu.
- Istnieje niewielka szansa, że próbki pełnej krwi o bardzo wysokiej lepkości i próbki pełnej krwi przechowywane przez ponad 2 dni mogą mieć problemy z migracją. Powtórzyć test z próbką surowicy lub osocza od tego samego pacjenta, używając nowej kasety testowej.
- Podwyższony poziom CRP u osób stosujących doustne środki antykoncepcyjne należy traktować z uwagą, ponieważ Amerykańskie Towarzystwo Fizjologiczne zaleca dalsze badania nad wpływem doustnych środków antykoncepcyjnych na CRP i inne parametry zapalne.
- Przy wysokich stężeniach CRP może wystąpić efekt Hook'a, co prowadzi do wyników fałszywie ujemnych. Efekt Hook'a nie jest obserwowany w teście NADAL® CRP do stężenia CRP 3120 mg/L.
- Ponieważ test osiąga jedynie wyniki półilościowe, przebieg stężenia podczas monitorowania można określić w przybliżeniu w ramach wyżej wymienionych zakresów. Jeżeli mają być rejestrowane mniejsze zmiany stężenia, należy zastosować test ilościowy.



### 13. Oczekiwane wartości

CRP jest niespecyficznym markerem ostrych infekcji, stanów martwiczych i różnych chorób zapalnych. Zgodnie z wytycznymi American Heart Association (AHA) oczekiwana wartość CRP powinna wynosić <10 mg/l, aby wykluczyć ryzyko infekcji bakteryjnych.

### 14. Charakterystyka testu

#### Właściwości kliniczne

##### Czułość i swoistość diagnostyczna

Test NADAL® CRP został ewaluowany z klinicznymi próbkami w oparciu o porównanie do wiodącego, komercyjnie dostępnego testu CRP EIA.

| Metoda               |               | CRP EIA        |               |               |             |       |
|----------------------|---------------|----------------|---------------|---------------|-------------|-------|
|                      |               | Nega-<br>tywny | Pozytywny     |               |             |       |
| Test NADAL® CRP      | Wynik         | 0<10<br>mg/L   | 10<40<br>mg/L | 40<80<br>mg/L | ≥80<br>mg/L | Suma  |
|                      | 0<10<br>mg/L  | 99             | 1             | 0             | 0           | 100   |
|                      | 10<40<br>mg/L | 3              | 52            | 1             | 0           | 56    |
|                      | 40<80<br>mg/L | 0              | 3             | 25            | 5           | 33    |
|                      | ≥80 mg/L      | 0              | 0             | 3             | 79          | 82    |
| Suma                 |               | 102            | 56            | 29            | 84          | 271   |
| % Ogólna<br>zgodność |               | 97,1%          | 92,9%         | 86,2%         | 94,0%       | 98,5% |
| 99,4%                |               |                |               |               |             |       |

Czułość diagnostyczna:  $168/169=99,4\%$  (CI\*: 96,7% - 100%)

Swoistość diagnostyczna:  $99/(99+3)=97,1\%$  (CI\*: 93,9% - 98,1%)

Ogólna zgodność:  $(99+168)/(99+3+169)=98,5\%$  (CI\*: 91,6% - 99,4%)

\*95% przedział ufności

#### Właściwości analityczne

##### Czułość analityczna

Próbki o stężeniach CRP 0 mg/L, 3 mg/L, 10 mg/L, 40 mg/L, 80 mg/L i 200 mg/L badano w 5 replikach z 3 partiami testu NADAL® CRP. Wszystkie próbki o stężeniu CRP ≥10 mg/L wykazały pozytywne wyniki.

##### Granica wykrywalności

Granica wykrywalności testu NADAL® CrP leży na poziomie 10 mg/L.

##### Substancje interferujące

Ujemne próbki osocza i surowicy (potwierdzone testem ELISA) oraz dodatnie próbki CRP osocza i surowicy na poziomie 10 mg/L (potwierdzone testem ELISA) zmieszano z następującymi substancjami zakłócającymi i nie wykazały zakłóceń w teście NADAL® CRP.

|                        |            |
|------------------------|------------|
| Acetaminofen           | 200 mg/L   |
| Kwas acetylosalicylowy | 200 mg/L   |
| Albumina               | 20000 mg/L |
| Kwas askorbinowy       | 200 mg/L   |
| Bilirubina             | 10000 mg/L |
| Kwas gentyzynowy       | 200 mg/L   |

|                |            |
|----------------|------------|
| Hemoglobina    | 10000 mg/L |
| Kofeina        | 200 mg/L   |
| Kreatyna       | 2000 mg/L  |
| Metanol        | 10%        |
| Kwas szczawowy | 600 mg/L   |

#### Reakcje krzyżowe

Przy pomocy testu NADAL® CRP zbadano pozytywne próbki HAV, HBsAg, HIV, HCV, HEV, syfilis, HAMA, RF, MONO, Rubella, TOXO, CMV, AFP i CEA (potwierdzone testem ELISA i diagnozą kliniczną) i te same próbki, lecz z 20 mg/ml CRP przy stopniu rozcieńczenia 1: 1.

Podczas testowania za pomocą testu NADAL® CRP nie zaobserwowano reaktywności krzyżowej z próbkami.

#### Zakres pomiaru

Silnie dodatnią próbkę CRP (3120 mg/L) rozcieńczono tym samym ujemnym osoczem do stężeń 1: 2, 1:16, 1:64, 1: 128, 1: 300, 1: 600, 1: 1000 i przebadano w trzech seriach testem NADAL® CRP. Nie zaobserwowano efektu Hook'a po podaniu dużej dawki podczas badania za pomocą testu NADAL® CRP.

#### Precyzyjność

##### Powtarzalność

Powtarzalność określono przez przetestowanie 10 powtórzeń 4 próbek CRP (0 mg/L, 10 mg/L, 40 mg/L i 80 mg/L).

##### Odtwarzalność

Odtwarzalność określono przez badanie 4 próbek CRP (0 mg/L, 10 mg/L, 40 mg/L i 80 mg/L) w 3 niezależnych seriach testu NADAL® CRP.

Test NADAL® CrP wykazał akceptowalną powtarzalność i odtwarzalność. Wartości ujemne i dodatnie zostały poprawnie zidentyfikowane w > 99% przypadków.

### 15. Powiadomienie o poważnych incydentach

W przypadku poważnych incydentów związanych z przeprowadzeniem testu NADAL® CRP, należy niezwłocznie poinformować o tym fakcie nal von minden GmbH oraz właściwy organ. Jeśli to możliwe, **nie wyrzucać** użytego testu i odpowiednich części zestawu testowego.

### 16. Bibliografia

- Morley JJ, Kushner (1982) Serum C-reactive protein levels in disease. In: Kushner I, Volanakis JE, Gewurz H, eds. C-reactive protein and the plasma protein response to tissue injury. Ann. NY Acad. Sci. 389: 406-417
- Van Lente F (1982) The Diagnostic Utility of C-Reactive Protein. Hum Path 13(12): 1061-3.
- Peltola HO (1982) C-reactive protein for rapid monitoring of infections of the central nervous system. Lancet:980-983.
- Shaw AC (1991) Serum C-Reactive Protein and Neopterin Concentrations in Patients with Viral or Bacterial Infection. J Clin Pathol 44(7): 596-9.
- Downton SR and Colten HR (1988) Acute Phase Reactants in Inflammation and Infection. Semin Hematol 25(2): 84-90.
- Gambino R (1994) C-Reactive Protein (CRP) - How much Proof do we need? Lab Rep 16(11): 83-5
- Thomas L (2012) Labor und Diagnose – Indikationen und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik. TH-Books Verlagsgesellschaft mbH. 8. Auflage. Band 2. S.1279.

Rev.0, 2020-01-28 AM

## 1. Účel použití

Test NADAL® CRP je imunochromatografický test s laterálním tokem pro semikvantitativní detekci C-reaktivního proteinu (CRP) ve vzorcích lidské plné krve, séra nebo plazmy. Test slouží jako pomůcka při diagnostice infekčních bakteriálních onemocnění a zánětlivých procesů (viz kapitola 12 „Omezení“). Vzhledem k velkému počtu možných příznaků není test omezen na definovanou cílovou skupinu pacientů a lze jej obecně použít k rozlišení bakteriálních a virových infekcí nebo k posouzení přítomnosti nebo závažnosti zánětlivých procesů. Provedení testu není automatizované a pro jeho provedení není nutné žádné speciální školení nebo kvalifikace. Test NADAL® CRP je určen pouze k profesionálnímu použití.

## 2. Úvod a klinický význam

C-reaktivní protein (CRP) je detekován ve vzorcích od pacientů ve spojení s akutními infekcemi, nekrózou a různými zánětlivými onemocněními.<sup>1,2</sup> Hodnoty CRP se u virových infekcí nezvyšují stejně jako u bakteriálních infekcí, a proto tento parametr může přispět k jejich rozlišení.<sup>3,4</sup> CRP je bílkovina, která se v průběhu akutního zánětlivého procesu vytváří převážně v játrech. Pozitivní výsledek testu indikuje přítomnost akutní zánětlivé reakce, nikoli její příčinu. Syntéza CRP je stimulována imunokomplexy antigenů, bakteriemi, plísňemi nebo poraněními. Pozorování hladin CRP u pacientů může poskytnout informace o efektivitě léčby a usnadnit hodnocení stavu uzdravení pacienta.<sup>5</sup> Interindividuální variabilita hodnot CRP je poměrně vysoká. Ke zvýšeným hodnotám mohou mimo jiné přispět věk, nadváha, diabetes mellitus 2. typu, kouření, příjem gestagenů (progestinů)/estrogenů nebo aterosklerotická/kardiovaskulární onemocnění. Obecně platí, že hodnoty >10 µg/mL jsou považovány za zvýšené u většiny pacientů.

Aktivita nemoci je klasifikována na základě koncentrace CRP:

- Mírný zánět (>10-40 mg/L). Možné příčiny: lokální absces, operace, lehká zranění, infarkt, hluboká žilní trombóza, neaktivní revmatická onemocnění, metastázované maligní nádory a ojediněle virové infekce.
- Zvýšený zánět (>40-100 mg/L). Možné příčiny: silné zánětlivé procesy jako například hnisavý zánět močového měchýře, bronchitida, hnisání zubů, zánět močových cest a pohlavní infekce.
- Těžký zánět (>100 mg/L). Možné příčiny: akutní generalizované bakteriální nebo plísňové infekce (sepsy) a těžká poranění tkáně následkem polytraumat nebo větších chirurgických zákroků.<sup>7</sup>

## 3. Princip testu

Test NADAL® CRP je imunochromatografický test s laterálním tokem pro semikvantitativní detekci CRP ve vzorcích lidské plné krve, séra nebo plazmy.

Po přidání vzorku do otvoru pro vzorek (S) na testovací kazetě reaguje vzorek s protilátkami proti CRP (aktivní složka detekční reakce: cca 0,1 µg/test), které jsou konjugovány s barevnými částicemi a předem naneseny na konjugoční podložce vnitřního testovacího proužku. Směs pak putuje chromatograficky membránou působením kapilárních sil a reaguje s dalšími protilátkami proti CRP (aktivní složka detekční reakce: cca 0,5 µg/test) imobilizovanými v oblastech testovací linie „T1“, „T2“ a „T3“ na membráně. Přítomnost barevné linie

v oblasti/oblastech testovací linie „T1“ a/nebo „T2“ a/nebo „T3“ poukazuje na pozitivní výsledek. Absence barevné linie v oblasti/oblastech testovací linie „T1“ a/nebo „T2“ a/nebo „T3“ poukazuje na negativní výsledek. Počet linií závisí na koncentraci CRP ve vzorku. Čím vyšší je koncentrace CRP ve vzorku, tím více jsou viditelné barevné linie.

Zobrazení barevné linie v oblasti kontrolní linie „C“ slouží jako procedurální kontrola a znamená, že bylo přidáno dostatečné množství vzorku a že došlo ke zvlhčení membrány.

## 4. Činidla a dodávané materiály

- 10/20 testovacích kazet NADAL® CRP\*
- 10/20 jednorázových pipet
- 10/20 kapilár (10 µL)
- 10/20 extrakčních zkumavek s pufrem\*\*
- 1 návod k použití

\*Obsahují konzervační látku azid sodný

\*\*Fosfátový pufr obsahuje následující konzervanty: kanamycin-sulfát: 0,25 g/L a ProClin™ 300: <0,03 %.

V souladu s nařízením (ES) č. 1272/2008 CLP není povinné označování nebezpečnosti. Koncentrace jsou nižší než mezní limit.

## 5. Další potřebný materiál

- Nádobý pro odběr vzorku (vhodné pro testovaný vzorek)
- Centrifuga (pouze pro vzorky séra nebo plazmy)
- Alkoholové tampóny
- Lancety (pouze pro vzorky plné krve z prstu)
- Stopky

## 6. Skladování a trvanlivost

Testovací sady by měly být skladovány při 2-30°C do data expirace. Testovací kazety jsou trvanlivé až do data expirace vytištěného na zapečetěné ochranné fólii. Testovací kazety by do doby použití měly zůstat v zapečetěném sáčku. Testovací sadu nezmrazujte. Testy nepoužívejte po uplynutí data expirace uvedeného na obalu. Dbejte na to, aby nedošlo ke kontaminaci komponentů sady. Komponenty testovací sady nepoužívejte, pokud existuje podezření, že došlo k mikrobiální kontaminaci nebo sražení. Biologická kontaminace pipet, nádob nebo činidel může vést k nesprávným výsledkům.

## 7. Upozornění a bezpečnostní opatření

- Pouze pro profesionální *in-vitro* diagnostiku.
- Před testováním si pečlivě přečtěte návod k použití.
- Test nepoužívejte po uplynutí data expirace uvedeného na obalu.
- Nepoužívejte komponenty testovací sady, je-li primární obal poškozen.
- Testy jsou určeny pouze k jednorázovému použití.
- Nenamáhejte vzorek do reakční oblasti (výsledková oblast).
- Nedotýkejte se reakční oblasti (výsledková oblast), aby nedošlo ke kontaminaci.
- Zabraňte křížové kontaminaci vzorků tím, že pro každý nový vzorek použijete novou extrakční zkumavku.
- Nezaměňujte a nemíchejte komponenty z různých testovacích sad.
- Nejezte, nepijte ani nekuřte v místě, kde se zachází se vzorky a testovacími sadami.

- Během testování vzorků používejte ochranný oděv jako laboratorní plášť, jednorázové rukavice a ochranné brýle.
- Se všemi vzorky zacházejte jako s potencionálně infekčními. V průběhu všech testovacích kroků dodržujte zavedená opatření pro prevenci mikrobiologických rizik a řiďte se standardními předpisy pro správnou likvidaci vzorků.
- Testovací sada obsahuje produkty živočišného původu. Znalost původu a/nebo zdravotního stavu zvířat doložená certifikátem zcela nezaručuje absenci přenosných patogenů. Je tudíž doporučeno s těmito produkty zacházet jako s potencionálně infekčními a dle běžných bezpečnostních opatření (např. nepolykejte nebo nevdechujte).
- Teplota může nepříznivě ovlivnit výsledky testu.
- Použité testovací materiály by měly být zlikvidovány v souladu s místními předpisy.

## 8. Odběr a příprava vzorku

Test NADAL® CRP může být proveden se vzorky plné krve (venózní nebo z prstu), séra nebo plazmy.

### Odběr vzorku plné krve z prstu:

- Umyjte pacientovu ruku pomocí mýdla a teplé vody nebo ji očistěte alkoholovým tampónem. Nechte oschnout.
- Masírujte ruku a třete ji směrem k bříšku prostředníčku nebo prsteníčku, aniž byste se dotkli místa vpichu.
- Propíchněte pokožku pomocí sterilní lancety. První kapku krve setřete.
- Opatrně třete ruku od zápěstí k dlani a poté k prstu a vytvořte kulatou kapku krve na místě vpichu.

Plná krev z prstu by měla být testována okamžitě.

### Vzorky plné krve odebrané venepunkcí

Pro přípravu vzorků venózní plné krve nebo plazmy by měly být použity nádoby obsahující antikoagulanty jako K<sub>2</sub>EDTA, citrónan sodný, heparin sodný a lithiový heparin.

Testování by mělo proběhnout ihned po odběru vzorku. Nenechávejte vzorky po delší dobu při pokojové teplotě.

Pokud bude test proveden do 2 dnů od odběru vzorku, měla by být plná krev odebraná venepunkcí skladována při teplotě 2-8°C.

Vzorky plné krve nezmrazujte.

### Vzorky séra a plazmy

Oddělte sérum nebo plazmu od krve co nejdříve, aby se předešlo hemolýze. Používejte pouze čisté, nehemolyzované vzorky.

Testování by mělo proběhnout ihned po odběru vzorku. Nenechávejte vzorky po delší dobu při pokojové teplotě. Vzorky séra a plazmy mohou být skladovány při teplotě 2-8°C po dobu nejdéle 3 dnů. V případě dlouhodobého skladování udržujte vzorky při teplotě -20°C.

Před testováním nechte vzorky dosáhnout pokojové teploty. Zmrazené vzorky by měly být před testováním řádně rozmrazeny a promíchány. Vzorky opakovaně nezmrazujte a nerozmrazujte.

Pokud jsou vzorky přepravovány, měly by být zabalené v souladu s místními předpisy pro přepravu etiologických agens.

Ikterické, lipemické, hemolyzované, tepelně ošetřené a kontaminované vzorky mohou způsobit chybné výsledky.

## 9. Provedení testu

**Testy, vzorky, pufr a/nebo kontroly nechte před testováním dosáhnout pokojové teploty (15-30 °C).**

1. Odšroubujte zelené víčko extrakční zkumavky.

2. a) **Pro vzorky séra nebo plazmy:**

Držte pipetu svisle, nasajte vzorek až k prvnímu rozšíření (cca 5 µL) a přidejte ho do extrakční zkumavky s pufrům.

b) **Pro vzorky plné krve z žíly:**

Držte pipetu svisle, přidejte 1 kapku (cca 10 µL) vzorku plné krve do extrakční zkumavky s pufrům.

c) **Pro vzorky plné krve z prstu:**

Pomocí kapiláry odeberte krev, dokud se kapilára zcela nenaplní (cca 10 µL). **Zamezte utváření vzduchových bublin.**

Vložte kapiláru naplněnou krví do extrakční zkumavky s pufrům.

3. Uzavřete zkumavku a několikrát ji obraťte, aby se vzorek a pufr dobře promíchaly.

4. Testovací kazetu vyjměte ze zapečetěné fólie a použijte ji co nejdříve. Nejlepších výsledků dosáhnete, pokud test provedete okamžitě po otevření zapečetěné fólie. Vyznačte na testovací kazetu identifikaci pacienta nebo kontroly.

5. Položte testovací kazetu na čistou a rovnou plochu.

6. Odšroubujte bílé víčko extrakční zkumavky.

7. Držte extrakční zkumavku svisle, přidejte 3 kapky extrahovaného vzorku do otvoru pro vzorek (S) na testovací kazetě.

**Zamezte utváření bublin v otvoru pro vzorek (S) a nepřidávejte žádný roztok do výsledkové oblasti.**

8. Spusťte stopky.

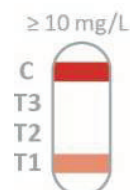
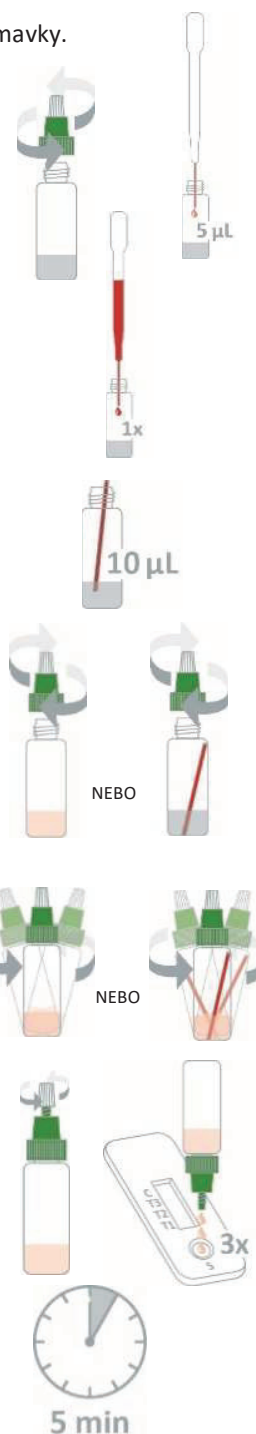
9. Vyčkejte, až se zobrazí barevná/barevné linie. Odečtěte výsledky testu po 5 minutách. Po 8 minutách již výsledek nevyhodnocujte.

## 10. Vyhodnocení výsledků

### Pozitivní

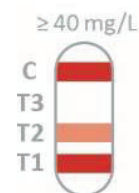
**Koncentrace CRP: ≥10 mg/L**

Jedna barevná linie se objeví v oblasti kontrolní linie „C“ a druhá barevná linie se objeví v oblasti testovací linie „T1“. Výsledek indikuje, že ve vzorku byla detekována koncentrace CRP ≥10 mg/L.

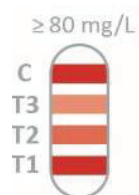


**Koncentrace CRP:  $\geq 40$  mg/L**

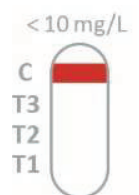
Kromě kontrolní linie „C“ se jedna barevná linie objeví v oblasti testovací linie „T1“ a druhá v oblasti testovací linie „T2“. Výsledek indikuje, že ve vzorku byla detekována koncentrace CRP  $\geq 40$  mg/L.

**Koncentrace CRP:  $\geq 80$  mg/L**

Kromě kontrolní linie „C“ se jedna barevná linie objeví v každé oblasti testovací linie „T1“, „T2“ a „T3“. Výsledek indikuje, že ve vzorku byla detekována koncentrace CRP  $\geq 80$  mg/L.

**Negativní**

Barevná linie se objeví v oblasti kontrolní linie „C“. V oblasti testovací linie „T1“, „T2“ nebo „T3“ se neobjeví žádná linie. Výsledek indikuje, že ve vzorku byla detekována koncentrace CRP  $< 10$  mg/L.

**Neplatný**

Nezobrazí se kontrolní linie „C“. Výsledky jakéhokoliv testu, na kterém se ve stanoveném čase pro odečítání výsledků nezobrazila kontrolní linie, musí být znehodnoceny. Revidujte prosím postup a zopakujte test s novou testovací kazetou. Pokud problém přetrvává, přestaňte ihned používat testovací sadu a kontaktujte Vašeho distributora.



Nedostatečné množství vzorku, nesprávný postup při testování nebo prošlý test jsou nejčastějšími příčinami nezobrazení kontrolní linie.

**11. Kontrola kvality**

V testovací kazetě je obsažena interní procedurální kontrola:

Barevná linie, která se objeví v oblasti kontrolní linie „C“ je považována za interní procedurální kontrolu. Potvrzuje přidání dostatečného množství vzorku, dostatečné promočení membrány a správný testovací postup.

*Správná laboratorní praxe (SLP)* doporučuje používání externích kontrol k ověření správné výkonnosti testovací kazety.

**12. Omezení**

- Test NADAL® CRP je určen pouze pro profesionální *in-vitro* diagnostiku. Test by měl být použit pouze k semi-kvantitativní detekci CRP ve vzorcích lidské plné krve, séra nebo plazmy.
- Test NADAL® CRP určuje pouze semikvantitativně hladinu CRP ve vzorcích lidské plné krve, séra a plazmy a neměl by být použit jako jediné kritérium ke stanovení diagnózy nebo pro vyhodnocení rizik zánětlivých onemocnění.
- Stejně jako u všech diagnostických testů by konečná diagnóza měla být stanovena lékařem po vyhodnocení všech klinických i laboratorních nálezů.
- I v případě pozitivního výsledku by vždy měla být zohledněna komplexní analýza klinických příznaků a použití dalších detekčních metod.
- Vysoké titry revmatoidních faktorů (RF) v pozitivních klinických vzorcích mohou ovlivnit výsledky testu.

- Existuje malá pravděpodobnost, že vzorky plné krve s vysokou viskozitou nebo vzorky plné krve, které byly skladovány déle než 2 dny, mohou mít problémy se vztláním. Opakujte test se vzorkem séra nebo plazmy od stejného pacienta za použití nové testovací kazety.
- Zvýšené hladiny CRP u uživatelů perorální antikoncepce (OC) by měly být posuzovány s opatrností, protože Americká fyziologická společnost doporučuje další studie o účincích perorální antikoncepce na CRP a další zánětlivé parametry.
- Vysoké koncentrace CRP mohou vyvolat Hook efekt (vysoká koncentrace analytu), což může vést k falešně negativním výsledkům. U testu NADAL® CRP nebyl pozorován žádný Hook efekt až do koncentrace CRP 3120 mg/L.
- Protože test poskytuje pouze semikvantitativní výsledky, lze průběh koncentrace při monitorování určit jen velmi zhruba v rámci výše uvedených rozmezí. Pokud je třeba detekovat menší změny koncentrace, musí být použit kvantitativní test.

**13. Očekávané hodnoty**

CRP je nespecifický marker pro akutní infekce, nekrózy a různá zánětlivá onemocnění. Podle směrnic American Heart Association (AHA) by očekávaná hodnota CRP měla být  $< 10$  mg/L, aby se vyloučilo riziko bakteriálních infekcí.

**14. Výkonnostní charakteristiky****Klinická výkonnost****Diagnostická senzitivita a specificita**

Test NADAL® CRP byl vyhodnocen za použití klinických vzorků ve srovnání s předním, komerčně dostupným testem CRP EIA.

| Metoda          |                | CRP EIA        |                |                |          |        |
|-----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------|--------|
|                 |                | Nega-<br>tivní | Pozitivní      |                |          |        |
| Test NADAL® CRP | Výsledek       | 0-<10<br>mg/L  | 10-<40<br>mg/L | 40-<80<br>mg/L | ≥80 mg/L | Celkem |
|                 | 0-<10<br>mg/L  | 99             | 1              | 0              | 0        | 100    |
|                 | 10-<40<br>mg/L | 3              | 52             | 1              | 0        | 56     |
|                 | 40-<80<br>mg/L | 0              | 3              | 25             | 5        | 33     |
|                 | ≥80<br>mg/L    | 0              | 0              | 3              | 79       | 82     |
| Celkem          |                | 102            | 56             | 29             | 84       | 271    |
| % Celková shoda |                | 97,1 %         | 92,9 %         | 86,2 %         | 94,0 %   | 98,5 % |
|                 |                |                | 99,4 %         |                |          |        |

Diagnostická senzitivita:  $168/169=99,4$  % (CI\*: 96,7% - 100%)

Diagnostická specificita:  $99/(99+3)=97,1$  % (CI\*: 93,9% - 98,1%)

Celková shoda:  $(99+168)/(99+3+169)=98,5$  % (CI\*: 91,6% - 99,4%)

\*95% interval spolehlivosti

## Analytická výkonnost

### Analytická senzitivita

Každý ze vzorků s koncentrací CRP 0 mg/L, 3 mg/L, 10 mg/L, 40 mg/L, 80 mg/L a 200 mg/L byl testován v 5 replikátech za použití 3 šarží testu NADAL® CRP. Všechny vzorky s koncentrací CRP  $\geq 10$  mg/L vykázaly pozitivní výsledky.

### Hranice detekce

Hranice detekce testu NADAL® CRP je 10 mg/L.

### Interferující látky

Negativní směsi plazmy a séra (potvrzené pomocí ELISA) a vzorky plazmy a séra pozitivní na 10 mg/L CRP (potvrzené pomocí ELISA) obohacené o následující interferující látky nevykázaly žádnou interferenci s testem NADAL® CRP.

|                           |            |
|---------------------------|------------|
| Acetaminofen              | 200 mg/L   |
| Kyselina acetylsalicylová | 200 mg/L   |
| Albumin                   | 20000 mg/L |
| Kyselina askorbová        | 200 mg/L   |
| Bilirubin                 | 10000 mg/L |
| Kofein                    | 200 mg/L   |
| Kreatin                   | 2000 mg/L  |
| Kyselina gentisová        | 200 mg/L   |
| Hemoglobin                | 10000 mg/L |
| Metanol                   | 10%        |
| Kyselina šťavelová        | 600 mg/L   |

### Křížová reaktivita

Pozitivní vzorky HAV, HBsAg, HIV, HCV, HEV, syfilis, HAMA, RF, MONO, Rubeola, TOXO, CMV, AFP a CEA (potvrzené pomocí ELISA a klinickou diagnózou) a ty samé vzorky, ale obohacené o 20 mg/mL CRP při ředění 1:1 byly testovány pomocí testu NADAL® CRP.

Při testování pomocí testu NADAL® CRP nebyla zjištěna žádná křížová reaktivita se vzorky.

### Rozsah měření

Silně pozitivní vzorek CRP (3120 mg/L) byl zředěn stejnou negativní plazmou na koncentrace 1:2, 1:16, 1:64, 1:128, 1:300, 1:600, 1:1000 a testován v triplicátech pomocí testu NADAL® CRP. Při testování pomocí testu NADAL® CRP nebyl pozorován žádný Hook efekt.

### Přesnost

#### Opakovatelnost

Opakovatelnost byla stanovena testováním 10 replikátů 4 vzorků CRP (0 mg/L, 10 mg/L, 40 mg/L a 80 mg/L).

#### Reprodukovatelnost

Reprodukovatelnost byla stanovena testováním 4 vzorků CRP (0 mg/L, 10 mg/L, 40 mg/L a 80 mg/L) za použití 3 nezávislých šarží testu NADAL® CRP.

Test NADAL® CRP prokázal přijatelnou opakovatelnost a reprodukovatelnost. Negativní a pozitivní hodnoty byly správně identifikovány v >99 % případů.

## 15. Hlášení závažných incidentů

V případě jakýchkoliv závažných incidentů souvisejících s prováděním testu NADAL® CRP neprodleně informujte společnost nal von minden GmbH a příslušný úřad. Pokud je to možné, **nelikvidujte** použitý test a příslušné komponenty testovací sady.

## 16. Reference

1. Morley JJ, Kushner (1982) Serum C-reactive protein levels in disease. In: Kushner I, Volanakis JE, Gewurz H, eds. C-reactive protein and the plasma protein response to tissue injury. Ann. NY Acad. Sci. 389: 406-417
2. Van Lente F (1982) The Diagnostic Utility of C-Reactive Protein. Hum Path 13(12): 1061-3.
3. Peltola HO (1982) C-reactive protein for rapid monitoring of infections of the central nervous system. Lancet:980-983.
4. Shaw AC (1991) Serum C-Reactive Protein and Neopterin Concentrations in Patients with Viral or Bacterial Infection. J Clin Pathol 44(7): 596-9.
5. Dowton SR and Colten HR (1988) Acute Phase Reactants in Inflammation and Infection. Semin Hematol 25(2): 84-90.
6. Gambino R (1994) C-Reactive Protein (CRP) - How much Proof do we need? Lab Rep 16(11): 83-5
7. Thomas L (2012) Labor und Diagnose – Indikationen und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik. TH-Books Verlagsgesellschaft mbH. 8. Auflage. Band 2. S.1279.

Rev.0, 2020-01-28 MP

## 1. Käyttötarkoitus

NADAL® CRP Test on lateraalivirtaukseen perustuva kromatografisen immunomääritys C-reaktiivisen proteiinin (CRP) semikvantitatiiviseen havaitsemiseen ihmisen kokoverestä, seerumista tai plasmasta. Testi on tarkoitettu apuvälineeksi bakteeriperäisten tartuntatautien sekä tulehdusprosessien diagnosoinnissa (kts. osio 12 "Rajoitukset"). Mahdollisten oireiden suuren kirjon vuoksi, testi ei ole rajoitettu määrätyleisille potilasryhmille. Sitä voidaan yleisesti käyttää erottamaan virus- tai bakteeriperäinen infektio, tai osoittamaan tulehdusprosessin läsnäolo tai vakavuus. Testausproseduuri ei ole automatisoitu, eikä vaadi erityiskoulutusta tai -pätevyyttä. NADAL® CRP Test on tarkoitettu vain ammattikäyttöön.

## 2. Johdanto ja kliininen merkitys

C-reaktiivinen proteiini (CRP) on havaittavissa potilasnäytteistä akuuttien infektioiden, nekroosin ja erilaisten tulehdusperäisten sairauksien yhteydessä.<sup>1,2</sup> CRP-arvot eivät kohoa virusperäisissä infektioissa samoissa määrin kuin bakteerinfektioissa, minkä takia parametria voidaan käyttää niiden erottamiseen.<sup>3,4</sup> CRP on proteiini, joka muodostuu pääasiassa maksassa akuutin tulehduksellisen prosessin aikana. Positiivinen tulos osoittaa akuutin tulehdusreaktion, muttei sen syytä. CRP-synteesi alkaa antigeeni-immuunikompleksien, bakteerien, sienten ja kudostuhojen vaikutuksesta. Potilaiden CRP-tasojen seurannalla voidaan saada tietoa hoidon tehoavuudesta sekä seurata potilaan toipumista.<sup>5</sup>

CRP-arvojen yksilökohtainen vaihtelu on suhteellisen suurta. Ikä, ylipaino, 2-tyyppin diabetes, tupakointi, gestageenin (progestiini)/estrogeenilääkityksen käyttö tai ateroskleroottiset/sydän- ja verisuonisairaudet voivat muiden muassa johtaa kohonneisiin arvoihin. Yleisesti, >10 µg/mL arvoja voidaan pitää kohonneina suurimmalla osalla potilaista.

Taudin vakavuus voidaan luokitella CRP-pitoisuuden perusteella:

- Lievä tulehdus (>10-40 mg/L). Mahdollisia syitä: paikallinen absessi, lievä leikkauksesta tai onnettomuudesta johtuva trauma, sydänkohtaus, syvä laskimotukos, inaktiiviset reumasairaudet, metastasoitunut pahanlaatuinen kasvain ja isoletitoidet virusinfektiot.
- Kohtalainen tulehdus (>40-100 mg/L). Mahdollisia syitä: vakavat tulehdukselliset prosessit, kuten märkivä tulehdus, keuhkoputkentulehdus, hammastulehdus, virtsateiden infektiot ja sukupuolielinten infektiot.
- Korkea tulehdus (>100 mg/L). Mahdollisia syitä: akuutit bakteeriperäiset tai sieni-infektiot (sepsis) ja vaikea kudosaivurio polytrauman tai suurten kirurgisten toimenpiteiden seurauksena.<sup>7</sup>

## 3. Testiperiaate

NADAL® CRP Test on lateraalivirtaukseen perustuva kromatografisen immunomääritys CRP:n semikvantitatiiviseen havaitsemiseen ihmisen kokoveri-, seerumi- tai plasmannäytteistä.

Kun näyte on viety testikasetin näytekaivoon (S), se reagoi anti-CRP vasta-aineiden kanssa (määritysreaktion aktiivinen ainesosa: noin 0,1 µg/testi), jotka on konjugoitu värupartikkeleilla sekä esipäälystetty sisäisen testiliuskan konjugaattialustalle. Seos imeytyy eteenpäin puoliläpäisevällä

kalvolla kromatografisesti kapillaarireaktion ansiosta, ja reagoi kalvolla olevien anti-CRP vasta-aineiden (määritysreaktion aktiivinen ainesosa: noin 0,5 µg/testi) kanssa, jotka on immobilisoitu testiviivojen alueille: kalvon "T1", "T2" ja "T3" -alueet. Väriviivojen läsnäolo testiviivojen alueilla "T1" ja/tai "T2", ja/tai "T3" osoittaa positiivisen tuloksen. Väriviivojen poissaolo testiviivojen alueilla "T1" ja/tai "T2", ja/tai "T3" osoittaa negatiivisen tuloksen. Viivojen lukumäärä riippuu näytteen CRP-pitoisuudesta. Mitä korkeampi CRP-pitoisuus näytteessä, sitä enemmän väriviivoja tulee näkyviin.

Väriviivan muodostuminen kontrollialueelle "C" toimii toimintakontrollina, osoittaen että riittävä määrä näytettä on lisätty ja riittävä imeytyminen on tapahtunut.

## 4. Reagenssit ja mukana toimitettavat materiaalit

- 10/20 NADAL® CRP testikasettia\*
  - 10/20 kertakäyttöpipettiä
  - 10/20 kapillaariputkea (10 µl)
  - 10/20 uuttoputkea sisältäen puskuriliuoksen\*\*
  - 1 pakkausseloste
- \*Sisältää natriumatsidi-säilöntäaineen
- \*\*Fosfaattipuskuri sisältäen seuraavat säilöntäaineet: Kanamysiinisulfaatti: 0,25 g/L ja ProClin™ 300: <0,03%.

Vaaramerkintöjä ei vaadita CLP-asetuksen mukaisesti: (EC) N° 1272/2008. Pitoisuudet alittavat vapautustason.

## 5. Tarvittavat lisämateriaalit

- Näytteenkeräysastioita (testattavalle näytemateriaalille soveltuvat)
- Sentrifugi (vain seerumi- ja plasmanäytteille)
- Alkoholilappuja
- Lanetit (vain kokoverinäytteille sormenpäästä)
- Ajastin

## 6. Säilytys ja stabiilius

Testipakkaukset tulee säilyttää 2-30°C lämpötilassa pakkauksessa merkittyyn viimeiseen käyttöpäivään asti. Testikasetit säilyvät stabiileina foliopakkaukseen painettuun viimeiseen käyttöpäivään asti. Testikasetit tulee säilyttää sinetöidyissä foliopakkauksissaan testin suorittamiseen saakka. Älä pakasta testipakkausta. Älä käytä pakkauksessa ilmoitetun viimeisen käyttöpäivän jälkeen. Testipakkauksen komponentit tulee suojata kontaminaatiolta. Älä käytä, mikäli huomaat merkkejä mikrobikontaminaatiosta tai saostumisesta. Annostelutarvikkeiden, säilytysastioiden tai reagenssien biologinen kontaminoituminen voi johtaa epätarkkoihin testituloksiin.

## 7. Varoitukset ja varotoimet

- Vain ammattimaiseen *in-vitro* -diagnostiseen käyttöön.
- Lue käyttöohjeet huolellisesti ennen testin suorittamista.
- Älä käytä viimeisen käyttöpäivän jälkeen.
- Älä käytä, mikäli testipakkaus on vaurioitunut.
- Testit on tarkoitettu vain kertakäyttöön.
- Älä lisää näytettä reaktioalueelle (tulosalue).
- Älä koske reaktioalueeseen (tulosalue) kontaminoitumisen välttämiseksi.
- Vältä näytteiden ristikontaminaatio käyttämällä uutta uuttoputkea jokaiselle näytteelle.

- Älä vaihda tai sekoita eri testipakkausten komponentteja.
- Älä syö, juo tai tupakoi alueella, jossa näytteitä ja testipakkauksia käsitellään.
- Käytä suojavarusteita, kuten laboratoriotakkeja, kertakäyttökäsineitä ja suojalaseja käsitellessäsi näytteitä.
- Käsittele kaikkia näytteitä mahdollisina tartuntalähteinä. Noudata mikrobiologisia vaaroja koskevia varotoimia testaamisen aikana ja noudata asianmukaisia määräyksiä koskien näytteiden hävittämistä.
- Testipakkaus sisältää eläinperäisiä tuotteita. Sertifioitu tieto alkuperästä ja/tai eläinten terveydentilasta ei täysin takaa tarttuvien taudinaiheuttajien poissaoloa. Näin ollen on suositeltavaa, että näitä tuotteita käsitellään mahdollisesti tartuttavina sekä noudattaen asianmukaisia turvatoimia (esim. älä niele tai hengitä).
- Lämpötilavaihtelut voivat vaikuttaa haitallisesti testituloksiin.
- Käytetyt testausmateriaalit tulee hävittää paikallisten säännösten mukaisesti.

## 8. Näytteenkeräys ja valmistelu

NADAL® CRP Test voidaan suorittaa käyttäen kokoverta (laskimoveri tai sormenpää), seerumia tai plasmaa.

### Kerätäksesi kokoverinäytteen sormenpäästä:

- Pese potilaan käsi saippualla ja lämpimällä vedellä, tai puhdista käyttämällä alkoholilappua. Anna käden kuivua.
- Hiero kättä kohti keskisormen tai nimettömän sormenpäästä välttämättä koskemista lävistyskohtaan.
- Pistä käyttäen steriiliä lansettia. Pyyhi pois ensimmäinen veritippa.
- Hiero kättä hellävaraisesti ranteesta kohti kämmentä ja sitten sormeaa kohti saadaksesi pyöreän veripisaran lävistyskohtaan.

Sormenpäästä kerätyt kokoverinäytteet tulee testata välittömästi.

### Laskimokokoverinäytteet

Antikoagulantteja, kuten K<sub>2</sub>EDTA, natriumsitraatti, natrium- tai litiumhepariini, tulisi käyttää laskimokokoveri- tai plasmanäytteille.

Testi tulee suorittaa heti näytteen keräämisen jälkeen. Älä jätä näytteitä huoneenlämpöön pitkäksi aikaa.

Mikäli testi suoritetaan 2 päivän sisällä näytteen keräämisestä, laskimokokoverinäyte voidaan säilyttää 2-8°C lämpötilassa.

Älä pakasta kokoverinäytteitä.

### Seerumi- ja plasmanäytteet

Erota seerumi tai plasma verestä mahdollisimman pian hemolyyysin välttämiseksi. Käytä vain kirkkaita, hemolysoitumattomia näytteitä.

Testi tulee suorittaa heti näytteen keräämisen jälkeen. Älä jätä näytteitä huoneenlämpöön pitkäksi aikaa. Seerumi- ja plasmanäytteet voidaan säilyttää 2-8°C lämpötilassa enintään 3 päivän ajan. Pidempiaikaista säilytystä varten, näytteet tulee säilyttää -20°C lämpötilassa.

Anna näytteiden lämmetä huoneenlämpöiseksi ennen testaamista. Pakastettujen näytteiden tulee olla täysin

sulaneita ja hyvin sekoitettuja ennen testausta. Sulatettua näytettä ei saa pakastaa uudelleen.

Mikäli näytteitä aiotaan kuljettaa, ne tulee pakata noudattaen paikallisia etiologisten aineiden kuljettamista koskevia säännöksiä.

Ikteeriset, lipeemiset, hemolyyttiset, lämpökäsitellyt ja kontaminoituneet näytteet voivat johtaa epätarkkoihin testituloksiin.

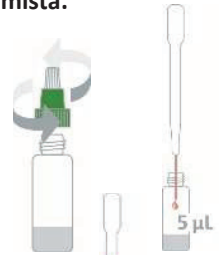
## 9. Testin suorittaminen

**Tuo testit, näytteet, puskuriliuokset ja/tai kontrollit huoneenlämpöön (15-30°C) ennen testaamista.**

1. Avaa uuttoputken vihreä korkki.

2. a) **Seerumi- tai plasmanäytteet:**

Pidä pipetti pystysuorassa, ota verta ensimmäiseen levennykseen asti (noin 5 µl) ja lisää se puskuriliuoksen sisältävään uuttoputkeen.



b) **Laskimokokoverinäytteet:**

Pidä pipetti pystysuorassa, lisää 1 tippa (noin 10 µl) kokoverinäytettä puskuriliuoksen sisältävään uuttoputkeen.

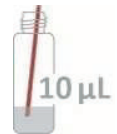


c) **Sormenpäänäytteet:**

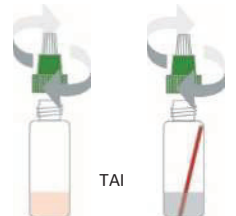
Vie päästä päähän täytettävä kapillaariputki kokovereen, kunnes se on täyttynyt kokonaan (noin 10 µL).

**Vältä ilmakuplien muodostumista.**

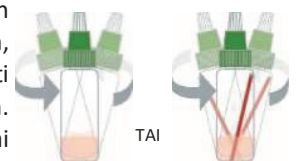
Aseta verellä täytetty kapillaari puskuriliuoksen sisältävään uuttoputkeen.



3. Sulje putki ja kääntele sitä muutaman kerran, jotta näyte ja puskuriliuos sekoittuvat kunnolla.



4. Poista testikasetti foliopakkauksesta ja suorita testi mahdollisimman pian. Parhaimmat tulokset saadaan, jos testi suoritetaan välittömästi pakkauksen avaamisen jälkeen. Merkitse testikasettiin potilaan tai kontrollin tiedot.

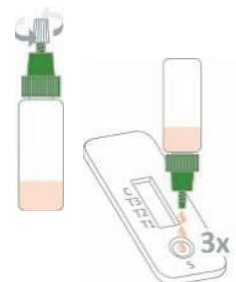


5. Aseta testikasetti puhtaalle ja tasaiselle alustalle.

6. Avaa uuttoputken valkoinen korkki.

7. Pidä uuttoputki pystysuorassa, ja vie 3 tippaa uutettua näytettä testikasetin näytekaivoon (S).

**Vältä ilmakuplien muodostumista näytekaivoon (S). Älä lisää näytettä tulosalueelle.**



8. Käynnistä ajastin.

9. Odota väriviivojen muodostumista. Lue tulokset 5 minuutin kuluttua. Älä tulkitse tuloksia enää 8 minuutin jälkeen.

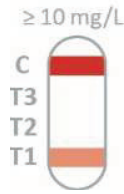


## 10. Tulosten tulkinta

### Positiivinen

#### CRP-pitoisuus: $\geq 10$ mg/L

Väriiviiva muodostuu kontrollialueelle "C" ja toinen väriiviiva muodostuu testialueelle "T1". Tulos osoittaa, että  $\geq 10$  mg/L CRP-pitoisuus on havaittu näytteestä.



#### CRP-pitoisuus: $\geq 40$ mg/L

Kontrolliviivan "C" lisäksi väriiviivat muodostuvat testialueelle "T1" sekä toiselle testialueelle "T2". Tulos osoittaa, että  $\geq 40$  mg/L CRP-pitoisuus on havaittu näytteestä.



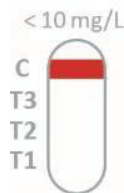
#### CRP-pitoisuus: $\geq 80$ mg/L

Kontrolliviivan "C" lisäksi väriiviivat muodostuvat testialueille "T1", "T2" ja "T3". Tulos osoittaa, että  $\geq 10$  mg/L CRP-pitoisuus on havaittu näytteestä.



### Negatiivinen

Väriiviiva muodostuu kontrolliviivan alueelle "C". Viivaa ei muodostu testiviivojen alueille "T1", "T2" tai "T3". Tulos osoittaa, että  $< 10$  mg/L on havaittu näytteestä.



### Mitätön

Kontrolliviiva "C" ei ilmesty. Testitulokset, joiden yhteydessä kontrolliviiva "C" ei ole ilmestynyt ilmoitetun lukuajan puitteissa, tulee jättää huomiotta. Lue käyttöohjeet huolellisesti uudelleen ja toista testi uudella testikasetilla. Mikäli ongelma jatkuu, lopeta testien käyttö välittömästi ja ota yhteys myyjään.



Riittämätön näytteen määrä, virheellinen testin suoritustapa tai vanhentuneet testit ovat todennäköisimpiä syitä kontrolliviivan puuttumiseen.

## 11. Laaduntarkkailu

Testikasetti sisältää sisäänrakennetun laatukontrollin:

Kontrolliviivan alueelle "C" ilmestynvä väriiviiva on testin sisäinen toimintakontrolli. Sillä varmistetaan näytteen riittävyys, oikea suoritustekniikka ja näytteen riittävä imeytyminen testikalvolle.

*Hyvä laboratoriokäytäntö (GLP)* suosittelee käyttämään ulkoisia kontrollimateriaaleja testipakkauksen oikeanlaisen toiminnan varmistamiseksi.

## 12. Rajoitukset

- NADAL® CRP Test on tarkoitettu vain ammattimaiseen *in-vitro*-diagnostiseen käyttöön. Sitä tulee käyttää ainoastaan CRP:n semikvantitatiiviseen määrittämiseen ihmisen kokoveri-, seerumi- tai plasmanäytteistä.
- NADAL® CRP Test määrittää ainoastaan CRP-tason ihmisen kokoveri-, seerumi- tai plasmanäytteistä. Sitä ei tule käyttää ainoana perusteena diagnoosia varten tai arvioitaessa tulehduksellisten sairauksien riskejä.

- Kuten kaikkien diagnostisten testien kanssa, lääkärin tulee tehdä lopullinen kliininen diagnoosi ottaen huomioon kaikki kliiniset ja laboratoriset löydökset.
- Jopa positiivisten tulosten kohdalla, kliinisten oireiden perusteellista analyysiä ja muiden määritysmenetelmien käyttöä tulee aina harkita.
- Korkean titterin reumatekijät (RF) positiivisissa kliinisissä näytteissä voivat vaikuttaa testituloksiin.
- On mahdollista, että erittäin korkeaviskoottiset kokoverinäytteet tai kokoverinäytteet, joita on säilytetty yli 2 vuorokauden ajan, voivat aiheuttaa ongelmia imeytymisen suhteen. Toista testi uudella testikasetilla käyttäen seerumi- tai plasmanäytettä samalta potilaalta.
- Ehkäisy pillereitä käyttävien henkilöiden kohonneita CRP-tasoja tulee tulkita varovaisesti, sillä American Physiological Society suosittelee jatkotutkimuksia liittyen ehkäisy pillerien käytön vaikutukseen CRP:een ja muiden tulehdusparametreihin.
- Korkeat CRP-pitoisuudet voivat aiheuttaa hook-efektin, johtaan väärin negatiivisiin tuloksiin. Hook-efektiä ei ole havaittu NADAL® CRP Testillä CRP-pitoisuuteen 3120 mg/L asti.
- Koska testi antaa ainoastaan semikvantitatiiviset tulokset, pitoisuusgradientti seurannan aikana voidaan määrittää summittaisesti yllä lueteltujen alueiden sisällä. Kvantitatiivista testiä tulee käyttää, mikäli pienempien pitoisuusvaihteluiden havaitseminen vaaditaan.

## 13. Odotusarvot

CRP on akuuttien infektioiden, nekroottisten vaurioiden ja erilaisten tulehdusperäisten sairauksien epäspesifinen merkkiaine. American Heart Association:in (AHA) mukaan CRP:n odotusarvon tulisi olla  $< 10$  mg/L poissuljettessa bakteeriperäisen infektion mahdollisuus.

## 14. Suoritusominaisuudet

### Kliininen suorituskyky

#### Diagnostinen herkkyys ja tarkkuus

Kliiniset näytteet testattiin käyttäen NADAL® CRP Testiä, verraten johtavaan kaupallisesti saatavilla olevaan CRP EIA -järjestelmään.

| Menetelmä       |               | CRP EIA      |               |               |             |          |
|-----------------|---------------|--------------|---------------|---------------|-------------|----------|
|                 |               | Negatiivinen | Positiivinen  |               |             |          |
| NADAL® CRP Test | Tulos         | 0-10<br>mg/L | 10-40<br>mg/L | 40-80<br>mg/L | ≥80<br>mg/L | Yhteensä |
|                 | 0-10<br>mg/L  | 99           | 1             | 0             | 0           | 100      |
|                 | 10-40<br>mg/L | 3            | 52            | 1             | 0           | 56       |
|                 | 40-80<br>mg/L | 0            | 3             | 25            | 5           | 33       |
|                 | ≥80<br>mg/L   | 0            | 0             | 3             | 79          | 82       |
| Yhteensä        |               | 102          | 56            | 29            | 84          | 271      |
| % Yhtäpitävyys  |               | 97,1%        | 92,9%         | 86,2%         | 94,0%       | 98,5%    |
| 99,4%           |               |              |               |               |             |          |

Diagnostinen sensitiivisyys: 168/169=99,4% (CI\*: 96,7% - 100%)

Diagnostinen spesifisyys: 99/(99+3) =97,1 % (CI\*: 93,9% - 98,1%)

Yhtäpitävyys: (99+168)/ (99+3+169) = 98,5 % (CI\*: 91,6%-99,4%)

\*95% luottamusväli

### Analyyttinen suorituskyky

#### Analyyttinen herkkyys

Jokainen näyte CRP-pitoisuuksilla 0 mg/L, 3 mg/L, 10 mg/L, 40 mg/L, 80 mg/L ja 200 mg/L testattiin viitenä replikaattina käyttäen NADAL® CRP Testin kolmea eri erää. Kaikki yli ≥10 mg/L CRP-pitoisuuden sisältävät näytteet antoivat positiiviset tulokset.

#### Havaitsemisraja

NADAL® CRP Testin havaitsemisraja on 10 mg/L.

#### Häiritsevät yhdisteet

Negatiiviset plasma- ja seerumipoolit (ELISA:lla varmistetut) sekä 10 mg/L CRP-positiiviset seerumi- ja plasmanäytteet (ELISA:lla varmistetut) seuraavilla häiritsevillä yhdisteillä spiikattuna eivät osoittaneet häiriötä NADAL® CRP Testille.

|                         |            |
|-------------------------|------------|
| Parasetamoli            | 200 mg/L   |
| Asetyyylisalisyylihappo | 200 mg/L   |
| Albumiini               | 20000 mg/L |
| Askorbiinihappo         | 200 mg/L   |
| Bilirubiini             | 10000 mg/L |
| Kofeiini                | 200 mg/L   |
| Kreatiini               | 2000 mg/L  |
| Gentisiinihappo         | 200 mg/L   |
| Hemoglobiini            | 10000 mg/L |
| Metanoli                | 10%        |
| Oksaalihappo            | 600 mg/L   |

#### Ristireaktiivisuus

HAV, HBsAg, HIV, HCV, HEV, syfilis, HAMA, RF, MONO, Rubella, TOXO, CMV, AFP ja CEA -positiiviset näytteet (ELISA:lla varmistetut, kliininen diagnoosi) sekä samat näytteet spiikattuna 20 mg/mL CRP:llä laimennusuhteessa 1:1 testattiin käyttäen NADAL® CRP Testiä.

Näytteissä ei havaittu ristireaktiivisuutta testattuna NADAL® CRP Testillä.

#### Mittausalue

Korkeapositiiviset CRP-näytteet (3120 mg/L) laimennettiin samalla negatiivisella plasmalla pitoisuuksiksi 1:2, 1:16, 1:64, 1:128, 1:300, 1:600, 1:1000 ja testattiin triplikaatteina käyttäen NADAL® CRP Testiä. Hook-efektiä ei havaittu testattuna NADAL® CRP Testillä.

#### Toistotarkkuus

##### Toistettavuus

Toistettavuus osoitettiin käyttäen 4:n CRP-näytteen 10:ä replikaattia (0 mg/L, 10 mg/L, 40 mg/L ja 80 mg/L).

##### Uusittavuus

Uusittavuus osoitettiin testaamalla 4 CRP-näytettä (0 mg/L, 10 mg/L, 40 mg/L ja 80 mg/L) käyttäen NADAL® CRP Testin 3:a eri erää.

NADAL® CRP Test osoitti hyväksyttävän toistettavuuden ja uusittavuuden. Negatiiviset ja positiiviset arvot tunnistettiin oikein >99% kerroista.

### 15. Vakavista vaaratilanteista ilmoittaminen

Mikäli mikä tahansa vakava vaaratilanne liittyy NADAL® CRP Testiin, ota yhteys nal von minden GmbH:oon ja toimivaltaiseen viranomaiseen välittömästi. Jos mahdollista, **ÄLÄ** hävitä käytettyjä testejä tai testipakkauksen komponentteja.

### 16. Lähteet

1. Morley JJ, Kushner (1982) Serum C-reactive protein levels in disease. In: Kushner I, Volanakis JE, Gewurz H, eds. C-reactive protein and the plasma protein response to tissue injury. Ann. NY Acad. Sci. 389: 406-417
2. Van Lente F (1982) The Diagnostic Utility of C-Reactive Protein. Hum Path 13(12): 1061-3.
3. Peltola HO (1982) C-reactive protein for rapid monitoring of infections of the central nervous system. Lancet:980-983.
4. Shaw AC (1991) Serum C-Reactive Protein and Neopterin Concentrations in Patients with Viral or Bacterial Infection. J Clin Pathol 44(7): 596-9.
5. Dowton SR and Colten HR (1988) Acute Phase Reactants in Inflammation and Infection. Semin Hematol 25(2): 84-90.
6. Gambino R (1994) C-Reactive Protein (CRP) - How much Proof do we need? Lab Rep 16(11): 83-5
7. Thomas L (2012) Labor und Diagnose – Indikationen und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik. TH-Books Verlagsgesellschaft mbH. 8. Auflage. Band 2. S.1279.

Rev.0, 2020-01-28 OL

## 1. Beoogd gebruik

De NADAL® CRP Test is een laterale-stroomchromatografisch immunoassay voor de semi-kwantitatieve detectie van C-reactief proteïne (CRP) in humane volbloed-, serum- of plasmamonsters. De test is bedoeld voor gebruik als hulpmiddel bij de diagnose van bacteriële infectieziekten en ontstekingsprocessen (zie onderdeel 12 'Beperkingen'). Door het groot aantal mogelijk symptomen is de test niet beperkt tot een nader vastgestelde doelgroep en kan deze worden gebruikt voor de differentiatie tussen bacteriële en virale infecties, of om de aanwezigheid en ernst van ontstekingsprocessen te bepalen. De testprocedure is niet geautomatiseerd en vereist geen speciale training of kwalificaties. De NADAL® CRP Test is exclusief bedoeld voor professioneel gebruik.

## 2. Introductie en klinische betekenis

C-reactief proteïne (CRP) wordt gedetecteerd in patiëntmonsters in combinatie met acute infecties, necrose en verscheidene ontstekingsaandoeningen.<sup>1,2</sup> CRP-waarden nemen bij virusinfecties niet in dezelfde mate toe als bij bacteriële infecties en dat is waarom deze parameter bij kan dragen aan deze differentiatie.<sup>3,4</sup> CRP is een eiwit dat voornamelijk door de lever wordt geproduceerd gedurende acute ontstekingsprocessen. Een positief testresultaat duidt op de aanwezigheid, niet de oorzaak, van een acute ontstekingsreactie. CRP-synthese wordt gestimuleerd door antigeen-immuuncomplexen, bacteriën, schimmels of trauma. De controle van CRP-waarden bij patiënten kan informatie verschaffen inzake de effectiviteit van de behandeling en de bepaling van het herstel van de patiënt.<sup>5</sup>

De variatie tussen individuen van CRP is relatief hoog. Leeftijd, overgewicht, diabetes mellitus type 2, roken, de inname van gestagee (progestine)-/oestrogeen-medicatie of atherosclerotische ziekten/hart- en vaatziekten kunnen o.a. bijdragen aan verhoogde waarden. In het algemeen kunnen waarden van >10 µg/mL bij de meerderheid van patiënten als verhoogd worden beschouwd.

De ernst van de ziekte kan worden geclassificeerd op basis van de CRP-concentratie:

- Milde ontsteking (>10-40 mg/L). Mogelijke oorzaken: lokaal abces, mild operatief of ongevaltrauma, hartaanval, diepe veneuze trombose, inactieve reumatische aandoeningen, uitgezaaide kwaadaardige tumor en geïsoleerde virale infecties.
- Matige ontsteking (>40-100 mg/L). Mogelijke oorzaken: ernstige ontstekingsprocessen zoals etterende cystitis, bronchitis, tandheelkundige ettering, urineweginfecties en genitale infecties.
- Ernstige ontsteking (>100 mg/L). Mogelijke oorzaken: acute gegeneraliseerde bacterie- of schimmelinfecties (sepsis) en ernstige weefselschade na polytrauma of ingrijpende operatieve procedures.<sup>7</sup>

## 3. Testprincipe

De NADAL® CRP Test een laterale-stroomchromatografisch immunoassay voor de semi-kwantitatieve detectie van CRP in humane volbloed- serum- of plasmamonsters.

Nadat het monster aan het monsterreservoir (S) van de testcassette is toegevoegd, reageert het met anti-CRP-

antilichamen (actieve ingrediënt van de detectiereactie: ca. 0,1 µg/test) welke geconjugeerd met gekleurde deeltjes vooraf op het conjugaatveld van de interne teststrip zijn aangebracht. Het mengsel beweegt vervolgens chromatografisch over het membraan door capillaire werking en reageert met andere anti-CRP-antilichamen (actieve ingrediënt van de detectiereactie: ca. 0,5 µg/test) welke op de testlijngebieden geïmmobiliseerd zijn: 'T1', 'T2' en 'T3' van het membraan. De aanwezigheid van een gekleurde lijn in testlijngebied(en) 'T1' en/of 'T2' en/of 'T3' geeft een positief resultaat aan. De afwezigheid van een gekleurde lijn in testlijngebied(en) 'T1' en/of 'T2' en/of 'T3' geeft een negatief resultaat aan. Het aantal lijnen is afhankelijk van de CRP-concentratie in het monster. Hoe hoger de CRP-concentratie in het monster, hoe meer gekleurde lijnen zichtbaar worden.

De aanwezigheid van een gekleurde lijn in het controlelijngebied (C) dient als procedurele controle en betekent dat er voldoende testmonster is aangebracht en dat het membraan voldoende doorlatend is.

## 4. Meegeleverde reagentia en materialen

- 10/20 NADAL® CRP testcassettes\*
  - 10/20 wegwerppipetten
  - 10/20 end-to-end capillairen (10 µL)
  - 10/20 extractiebuizen met buffer\*\*
  - 1 bijsluit
- \*bevat het conserveermiddel natriumazide  
 \*\*fosfaatbuffer met de volgende conserveermiddelen:  
 kanamycinesulfaat: 0,25 g/L en ProClin™ 300: <0,03%.

Er is geen gevarenetikettering vereist volgens Verordening (EG) nr. 1272/2008 CLP. Concentraties liggen onder de vrijstellingsdrempel.

## 5. Overig benodigd materiaal

- Containers voor monsterverzameling (geschikt voor het te testen monstermateriaal)
- Centrifuge (alleen voor serum- of plasmamonsters)
- Alcoholdoekjes
- Lancetten (alleen voor uit vingerprik verkregen volbloedmonsters)
- Stopwatch

## 6. Opslag & stabiliteit

De tests kunnen het best worden bewaard bij 2-30°C tot de houdbaarheidsdatum vermeld op de verpakking. Testcassettes zijn stabiel tot de houdbaarheidsdatum afgedrukt op de verzegelde aluminium buidels. Testcassettes dienen tot gebruik in de verzegelde buidels te blijven. De testkits niet invriezen. Gebruik de tests niet na verstrijken van de houdbaarheidsdatum vermeld op de verpakking. Let op dat de componenten van de testkit tegen besmetting zijn beschermd. Gebruik de testcassettes niet indien er een mogelijke micro-bacteriële besmetting of neerslag is. Biologische besmetting van monsterhouders, reagentia of andere testbenodigdheden kunnen leiden tot onnauwkeurige resultaten.

## 7. Waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen

- Uitsluitend bestemd voor professioneel *in-vitro* diagnostisch gebruik.

- Lees aandachtig de gebruiksaanwijzing door alvorens u de test uitvoert.
- Niet gebruiken indien de houdbaarheidsdatum op de verpakking verstreken is.
- De componenten van de testkit niet gebruiken indien de primaire verpakking beschadigd is.
- Tests zijn slechts voor eenmalig gebruik.
- Breng geen monsters op het reactieveld aan (resultaatgedeelte).
- Om besmetting te voorkomen dient het reactieve gedeelte (resultaatgedeelte) niet aangeraakt te worden.
- Vermijd kruisbesmetting van monsters door voor ieder monster een nieuwe monsterverzamelcontainer te gebruiken.
- Substitueer of meng geen componenten van verschillende testkits.
- Niet eten, drinken of roken in de buurt van waar de monsters en testkits worden gebruikt.
- Draag beschermende kleding, zoals laboratoriumjassen, wegwerphandschoenen en veiligheidsbril wanneer monsters worden getest.
- Het monstermateriaal kan infectieus zijn. Neem tijdens het uitvoeren van de test de richtlijnen in acht voor microbiologische risico's en voor het juist verwerken van monstermateriaal.
- De testkit bevat producten van dierlijke oorsprong. Gecertificeerde kennis van de herkomst en/of hygiënische omstandigheden van de dieren geeft geen volledige garantie voor de afwezigheid van overdraagbare ziekteverwekkers. Om deze reden wordt aangeraden dat deze producten als mogelijk infectieus te worden behandeld en volgens standaard veiligheidsmaatregelen te worden gehanteerd (bijv. niet inslikken of inademen).
- Temperatuur kan testresultaten negatief beïnvloeden.
- Gebruikte testmaterialen dienen te worden vernietigd/weggegooid volgens de plaatselijke voorschriften.

## 8. Monsterafname en -preparatie

De NADAL® CRP I Test kan met volbloed (uit venapunctie of vingerprik), serum of plasma worden uitgevoerd.

### Voor het verzamelen van vingerprikbloed :

- Was de hand van de patiënt met zeep en warm water of maak deze schoon met een alcoholdoekje. Laat de hand drogen.
- Masseer de hand, zonder de plaats van punctie aan te raken, door over de hand richting de vingertop van de middel- of ringvinger te wrijven.
- Prik de huid met een steriel lancet. Wrijf de eerste druppel bloed weg.
- Wrijf zachtjes over de hand van de pols, via de handpalm, tot de vinger om een ronde druppel bloed uit de plaats van punctie te doen stromen.

Uit vingerprik verkregen volbloed dient onmiddellijk te worden getest.

### Uit venapunctie verkregen volbloedmonsters

Containers welke antistolmiddelen bevatten, zoals K<sub>2</sub>EDTA, natriumcitraat, natriumheparine of lithiumheparine, dienen te

worden gebruikt voor de preparatie van veneuze volbloed- of plasmamonsters.

Idealiter wordt de test direct nadat het monster is verkregen uitgevoerd. Laat de monsters niet voor langere tijd bij kamertemperatuur staan.

Indien de test binnen 2 dagen na afname van het monster zal worden uitgevoerd, dient u uit venapunctie verkregen volbloed bij 2-8°C te bewaren.

Volbloedmonsters niet invriezen.

### Serum- en plasmamonsters

Scheid serum of plasma zo snel mogelijk van bloed om hemolyse te voorkomen. Gebruik alleen heldere, niet-gehemolyseerde s.

Idealiter wordt de test direct nadat het monster is verkregen uitgevoerd. Laat de monsters niet voor langere tijd bij kamertemperatuur staan. Serum- en plasmamonsters kunnen maximaal 3 dagen te worden bewaard bij 2-8°C. Voor langere opslagtijd dienen de monsters onder de -20°C te worden bewaard.

Breng monsters op kamertemperatuur voorafgaand aan het testen. Ingevroren monsters dienen compleet ontdooid en goed gemengd te worden voorafgaand aan het testen. Monsters dienen niet opnieuw ingevroren en ontdooid te worden.

Indien monsters verscheept moeten worden, moeten ze verpakt worden overeenkomstig de lokale regelgeving omtrent transportatie van etiologische agentia.

Icterische, lipemische, gehemolyseerde, warmtebehandelde en besmette monsters kunnen tot inaccuraat testresultaten leiden.

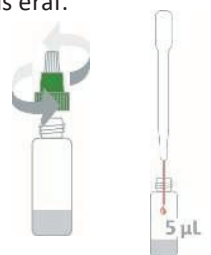
## 9. Testprocedure

### Breng tests, monsters, buffers en/of controles op kamertemperatuur (15-30°C) vooraf aan het testen.

1. Draai de groene dop van de extractiebuis eraf.

#### 2. a) Voor serum- of plasmamonsters:

Zuig, het pipet verticaal houdend, het monster op tot aan de eerste verwijding (ca. 5 µL) en voeg het toe aan de extractiebuis met bufferoplossing.



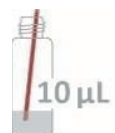
#### b) Voor uit venapunctie verkregen volbloedmonsters:

Voeg, het pipet verticaal houdend, 1 druppel (ca. 10 µL) van het volbloedmonster toe aan de extractiebuis met bufferoplossing.



#### c) Voor uit vingerprik verkregen volbloedmonsters:

Breng het uiteinde van het end-to-end capillair in aanraking met het bloed totdat deze geheel gevuld is (ca. 10 µL). Vermijd de vorming van luchtballen.



Plaats het met bloed gevulde capillair in de extractiebuis met bufferoplossing.

3. Sluit de buis en draai deze enkele malen om zodat het monster en de buffer goed vermengd raken.

4. Verwijder de testcassette uit de aluminium buidel en gebruik deze zo spoedig mogelijk. U bereikt de beste resultaten indien u de test onmiddellijk na opening van de buidel gebruikt. Label de testcassette met de patiënt- of controlegegevens.

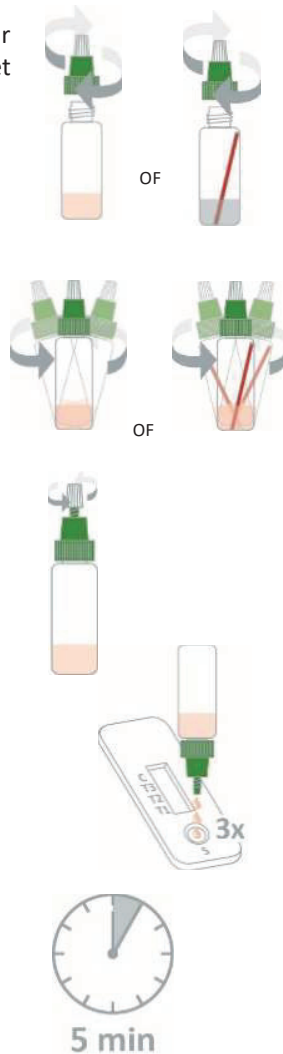
5. Plaats de testcassette op een schone en vlakke ondergrond.

6. Draai de witte dop van de extractiebuis eraf.

7. Voeg, de extractiebuis verticaal houdend, 3 druppels van het geëxtraheerde monster toe aan het monsterreservoir (S) van de testcassette.

**Vermijd luchtballen in het monsterreservoir (S) en voeg geen stoffen toe aan het resultaat-gedeelte.**

8. Start de stopwatch.
9. Wacht tot er een gekleurde lijn of lijnen verschijnen. Lees het resultaat na 5 minuten af. Interpreteer de resultaten na 8 minuten niet meer.



concentratie van <10 mg/L in het monster is gedetecteerd.

#### Ongeldig

De controlelijn 'C' verschijnt niet. Resultaten van een test waarbij geen controlelijn zichtbaar wordt binnen de afleestijd, dienen te worden verworpen. Herzie de testprocedure en herhaal de test met een nieuwe testcassette. Indien het probleem zich blijft voordoen, stop dan met het gebruik van de testkits en neem contact op met uw leverancier.



Onvoldoende monstermateriaal, incorrecte uitvoering of tests waarvan de houdbaarheidsdatum is verstreken zijn de meest voorkomende redenen voor een controlelijn fout.

#### 11. Kwaliteitscontrole

Een interne procedurele controle is inbegrepen in de testcassette.

Een gekleurde lijn die verschijnt in het controlelijngedebiet (C) wordt beschouwd als een interne procedurele controle. Deze bevestigt voldoende monstermateriaal, voldoende doorlatendheid van het membraan en correcte procedurele uitvoering.

*Goede Laboratoriumpraktijken (GLP)* raadt het gebruik van extern controlemateriaal aan om correcte werking van de testkit te garanderen.

#### 12. Beperkingen

- De NADAL® CRP Test is uitsluitend bestemd voor professioneel *in-vitro* diagnostisch gebruik. De test dient alleen te worden gebruikt voor de semi-kwantitatieve detectie van CRP in humane volbloed-, serum- of plasmamonsters.
- De NADAL® CRP Test bepaalt de CRP-waarde van humane volbloed-, serum- en plasmamonsters semi-kwantitatief en dient niet als het enige criterium voor een diagnose of het evalueren van de risico's van ontstekingsaandoeningen.
- Zoals met alle diagnostische tests, dient een definitieve klinische diagnose alleen te worden gesteld door een arts na evaluatie van alle klinische en laboratoriumbevindingen.
- Zelfs in het geval van een positief resultaat, moet altijd een uitgebreide analyse van klinische symptomen en worden overwogen.
- Hoge titers van reumatoïde factoren (RF) in positieve klinische monsters kunnen testresultaten beïnvloeden.
- Er bestaat een kleine kans dat bij volbloedmonsters met een zeer hoge viscositeit of volbloedmonsters die langer dan 2 dagen zijn opgeslagen doorstroomproblemen opleveren. Herhaal, met een nieuwe testcassette, de test met een serum- of plasmamonster van dezelfde patiënt.
- Verhoogde niveaus van CRP bij gebruikers van orale anticonceptiva (OC) moeten voorzichtig worden overwogen, aangezien de American Physiological Society verder onderzoek aanbeveelt naar de impact van OC-gebruik op CRP en andere ontstekingsparameters.
- Hoge CRP-concentraties kunnen een high dose hook effect veroorzaken, wat tot vals negatieve resultaten leidt. Een

#### 10. Resultaatinterpretatie

##### Positief

##### CRP-concentratie: $\geq 10$ mg/L

Er ontstaat een gekleurde lijn in het controlelijngedebiet 'C' en tevens een gekleurde lijn in testlijngedebiet 'T'. Dit resultaat geeft aan dat er een CRP-concentratie van  $\geq 10$  mg/L in het monster gedetecteerd is.

##### CRP-concentratie: $\geq 40$ mg/L

Naast controlelijn 'C' ontstaat er een gekleurde lijn in testlijngedebiet 'T1' en een ander lijn in testlijngedebiet 'T2'. Dit resultaat geeft aan dat er een CRP-concentratie van  $\geq 40$  mg/L in het monster gedetecteerd is.

##### CRP-concentratie: $\geq 80$ mg/L

Naast controlelijn 'C' ontstaan er gekleurde lijnen in elk van de testgebieden 'T1', 'T2' en 'T3'. Dit resultaat geeft aan dat er een CRP-concentratie van  $\geq 80$  mg/L in het monster gedetecteerd is.

##### Negatief

Er ontstaat een gekleurde lijn in het controlelijngedebiet 'C'. Er ontstaat geen gekleurde lijnen in testlijngedebieten 'T1', 'T2' of 'T3'. Dit resultaat geeft aan dat er een CRP-



high dose hook effect is bij de NADAL® CRP Test bij CRP-concentraties tot 3120 mg/L niet geobserveerd.

- Omdat de test alleen semi-kwantitatieve resultaten oplevert, kan de concentratiegradiënt tijdens controle slechts zeer grofweg binnen de hierboven genoemde bereiken worden bepaald. Indien kleinere verandering in de waarden dienen te worden bepaald, dient u een kwantitatieve test te gebruiken.

### 13. Verwachte waarden

CRP is een non-specifieke marker voor acute infecties, necrotische aandoeningen en verschillende ontstekingsaandoeningen. Volgens de richtlijnen van de American Heart Association (AHA) dient de verwachte CRP-waarde <10 mg/L te liggen om het risico op bacteriële infecties uit te sluiten.

### 14. Prestatiekenmerken

#### Klinische prestatie

##### Diagnostische sensitiviteit en specificiteit

De NADAL® CRP Test is geëvalueerd met klinische monsters en is vergeleken met een toonaangevende, commercieel verkrijgbare CRP EIA.

| Methode                    |                | CRP EIA       |               |               |             |        |
|----------------------------|----------------|---------------|---------------|---------------|-------------|--------|
|                            |                | Nega-<br>tief | Positief      |               |             |        |
| NADAL® CRP Test            | Resul-<br>taat | 0<10<br>mg/L  | 10<40<br>mg/L | 40<80<br>mg/L | ≥80<br>mg/L | Totaal |
|                            | 0<10<br>mg/L   | 99            | 1             | 0             | 0           | 100    |
|                            | 10<40<br>mg/L  | 3             | 52            | 1             | 0           | 56     |
|                            | 40<80<br>mg/L  | 0             | 3             | 25            | 5           | 33     |
|                            | ≥80mg/L        | 0             | 0             | 3             | 79          | 82     |
| Totaal                     |                | 102           | 56            | 29            | 84          | 271    |
| % Algehele<br>overeenkomst |                | 97,1%         | 92,9%         | 86,2%         | 94,0%       | 98,5%  |
|                            |                |               | 99,4%         |               |             |        |

Diagnostische sensitiviteit: 168/169=99,4% (CI\*: 96,7% - 100%)

Diagnostische specificiteit: 99/99=3% (CI\*: 93,9% - 98,1%)

Algehele overeenkomst: (99+168)/ (99+3+169) = 98,5 % (CI\*: 91,6%- 99,4%)

\*95% betrouwbaarheidsinterval

#### Analytische prestatie

##### Analytische sensitiviteit

Elk van de monsters met CRP-concentraties van 0 mg/L, 3 mg/L, 10 mg/L, 40 mg/L, 80 mg/L en 200 mg/L zijn getest in replicaten van 5 met 3 verschillende batches van de NADAL® CRP Test. Alle monsters met CRP-concentraties van ≥10 mg/L vertoonden positieve resultaten.

##### Detectielimiet

De detectielimiet van de NADAL® CRP Test bedraagt 10 mg/L.

#### Interfererende substanties

Negatieve plasma- en serumpools (bevestigd door ELISA) evenals 10 mg/L CRP-positieve plasma- en serummonsters (bevestigd door ELISA) verrijkt met de volgende storende stoffen vertoonden geen interferentie met de NADAL® CRP-test.

|                   |            |
|-------------------|------------|
| Paracetamol       | 200 mg/L   |
| Acetylsalicylzuur | 200 mg/L   |
| Albumine          | 20000 mg/L |
| Ascorbinezuur     | 200 mg/L   |
| Bilirubine        | 10000 mg/L |
| Cafeïne           | 200 mg/L   |
| Creatine          | 2000 mg/L  |
| Gentisinezuur     | 200 mg/L   |
| Hemoglobine       | 10000 mg/L |
| Methanol          | 10%        |
| Oxaalzuur         | 600 mg/L   |

#### Kruisreactiviteit

HAV-, HBsAg-, HIV-, HCV-, HEV-, syfilis-, HAMA-, RF-, MONO-, Rubella-, TOXO-, CMV-, AFP- en CEA-positieve monsters (bevestigd door ELISA en een klinische diagnose) en dezelfde monsters maar voorzien van 20 mg/ml CRP bij een verdunning van 1:1 werden getest met behulp van de NADAL® CRP-test

Er is geen kruisreactiviteit met de hierboven genoemde organismen geobserveerd tijdens tests met de NADAL® CRP Test.

#### Meetbereik

Een hoog positief CRP-monster (3120 mg/L) is verdund met hetzelfde negatieve plasma tot concentraties van 1:2, 1:16, 1:64, 1:128, 1:300, 1:600 en 1:1000 en is in triplicaten getest met de NADAL® CRP Test. Er is geen high dose hook effect geobserveerd tijdens tests met de NADAL® CRP Test.

#### Precisie

##### Herhaalbaarheid

Herhaalbaarheid is vastgesteld door het testen van 10 replicaten van 4 CRP-monsters (0 mg/L, 10 mg/L, 40 mg/L and 80 mg/L).

##### Reproduceerbaarheid

Reproduceerbaarheid is vastgesteld door het testen van 4 CRP-monsters (0 mg/L, 10 mg/L, 40 mg/L and 80 mg/L) met drie verschillende batches van de NADAL® CRP Test.

NADAL® CrP Test demonstreerde acceptabele herhaalbaarheid en reproduceerbaarheid. De negatieve en positieve waarden zijn in >99% van de gevallen correct geïdentificeerd.

### 15. Rapportage van ernstige incidenten

Neem in geval van ernstige incidenten met betrekking tot de uitvoering van de NADAL® CRP Test onmiddellijk contact op met nal von minden GmbH en de bevoegde autoriteit. Gooi de gebruikte test en de bijbehorende onderdelen van de testkit **niet** weg als dit nog mogelijk is.

### 16. Referenties

1. Morley JJ, Kushner (1982) Serum C-reactive protein levels in disease. In: Kushner I, Volanakis JE, Gewurz H, eds. C-reactive protein and the plasma protein response to tissue injury. Ann. NY Acad. Sci. 389: 406-417
2. Van Lente F (1982) The Diagnostic Utility of C-Reactive Protein. Hum Path 13(12): 1061-3.
3. Peltola HO (1982) C-reactive protein for rapid monitoring of infections of the central nervous system. Lancet:980-983.
4. Shaw AC (1991) Serum C-Reactive Protein and Neopterin Concentrations in Patients with Viral or Bacterial Infection. J Clin Pathol 44(7): 596-9.

5. Dowton SR and Colten HR (1988) Acute Phase Reactants in Inflammation and Infection. Semin Hematol 25(2): 84-90.
6. Gambino R (1994) C-Reactive Protein (CRP) - How much Proof do we need? Lab Rep 16(11): 83-5
7. Thomas L (2012) Labor und Diagnose – Indikationen und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik. TH-Books Verlagsgesellschaft mbH.
8. Auflage. Band 2. S.1279.

Rev.0, 2020-01-28 HB







| Symbol                                                                              | Deutsch                        | English                               | Français                                     | Español                                            | Italiano                                    | Polski                             |
|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|---------------------------------------|----------------------------------------------|----------------------------------------------------|---------------------------------------------|------------------------------------|
|    | CE<br>Konformitätszeichen      | CE marking of<br>conformity           | Conformité aux<br>normes<br>européennes      | Conformidad europea                                | Conformità europea                          | Znak zgodności CE                  |
|    | Gebrauchsanweisung<br>beachten | Consult instructions<br>for use       | Consulter la notice<br>d'utilisation         | Consúltense las<br>instrucciones de uso            | Consultare le<br>istruzioni per l'uso       | Przestrzegać instrukcji<br>obsługi |
|     | In-vitro-Diagnostika           | In-vitro diagnostic<br>medical device | Dispositif médical de<br>diagnostic in vitro | Producto sanitario<br>para diagnóstico<br>in vitro | Dispositivo medico-<br>diagnostico in vitro | Tylko do diagnostyki in<br>vitro   |
|    | Temperaturbegrenzung           | Temperature<br>limitation             | Limites de<br>température                    | Límite de temperatura                              | Limiti di temperatura                       | Temperatura<br>przechowywania      |
|     | Chargenbezeichnung             | Batch code                            | Code du lot                                  | Código de lote                                     | Codice lotto                                | Numer serii                        |
|    | Nicht zur<br>Wiederverwendung  | Do not reuse                          | Ne pas réutiliser                            | No reutilizar                                      | Non riutilizzare                            | Tylko do jednorazowego<br>użytku   |
|    | Verwendbar bis                 | Use by                                | Utiliser jusqu'au                            | Fecha de caducidad                                 | Utilizzare entro                            | Data ważności                      |
|     | Bestellnummer                  | Catalogue Number                      | Référence du<br>catalogue                    | Número de catálogo                                 | Riferimento di<br>Catalogo                  | Numer katalogowy                   |
|   | Hersteller                     | Manufacturer                          | Fabricant                                    | Fabricante                                         | Fabbricante                                 | Producent                          |
|  | Ausreichend für <n><br>Ansätze | Sufficient for<br><n> tests           | Suffisant pour "n"<br>tests                  | Suficiente para <n><br>utilizaciones               | Sufficiente per<br>"n" saggi                | Wystarczający na <n><br>Powtórzeń  |

| Symbol                                                                             | Português                                          | Český                                               | Suomi                                                                | Svenskt                                                     | Nederlands                                        | Dansk                                       | Norsk                                  |
|------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|---------------------------------------------|----------------------------------------|
|  | Conformidade<br>com as normas<br>europeias         | CE certifikát                                       | CE-merkitty                                                          | CE-märkning                                                 | CE-markering                                      | CE-mærkning                                 | CE standardisert                       |
|  | Consultar as<br>instruções de<br>utilização        | Viz návod k použití                                 | Katso<br>käyttöohjetta                                               | Läs bruksanvisningen                                        | Raadpleeg de<br>gebruiksaanwijzing                | Se brugsanvisningen                         | Les<br>bruksanvisning<br>nøye          |
|  | Dispositivo médico<br>para diagnóstico in<br>vitro | Diagnostický<br>zdravotnický<br>prostředek in vitro | In vitro -<br>diagnostiikkaan<br>tarkoitettu<br>lääkinnällinen laite | Medicinteknisk<br>produkt avsedd för<br>in vitro-diagnostik | Medisch<br>hulpmiddel voor<br>in-vitrodiagnostiek | Medicinsk udstyr til<br>in vitro-diagnostik | In-vitro diagnostic<br>medisinsk enhet |
|  | Limites de<br>temperatura                          | Teplotní omezení                                    | Lämpötilarajat                                                       | Temperatur-<br>begränsning                                  | Temperatuurlimiet                                 | Temperatur-<br>begrænsning                  | Temperatur<br>begrænsning              |
|  | Código do lote                                     | Kód šarže                                           | Eräkoodi                                                             | Satsnummer                                                  | Code van de partij                                | Batchcode                                   | Merking                                |
|  | Não reutilizar                                     | Pro jednorázové<br>použití                          | Kertakäyttöinen                                                      | Får inte<br>återanvändas                                    | Niet opnieuw<br>gebruiken                         | Må ikke genbruges                           | Må ikke brukes om<br>igjen             |
|  | Prazo de validade                                  | Spotřebujte do                                      | Käytettävä<br>viimeistään                                            | Används före                                                | Houdbaar tot                                      | Udløbsdato                                  | Tidtaking                              |
|  | Número de<br>catálogo                              | Katalogov číslo                                     | Luettelonumero                                                       | Listnummer                                                  | Catalogus nummer                                  | Bestilingsnummer                            | Katalog nummer                         |
|  | Fabricante                                         | Výrobce                                             | Valmistaja                                                           | Tillverkare                                                 | Fabrikant                                         | Fabrikant                                   | Produsent                              |
|  | Suficiente para<br><n> test                        | Dostačuje pro <n><br>testů                          | Lukumäärä <n><br>test                                                | Räcker till <n> test                                        | Voldoende voor<br><n> test                        | Tilstrækkeligt til <n><br>test              | Tilstrækkelig<br>for<n> tester         |

## Our Teams

### Germany:

#### Regensburg

Tel: +49 941 290 10-0  
Fax: +49 941 290 10-50

#### Moers

Tel: +49 2841 99820-0  
Fax: +49 2841 99820-1

#### Austria:

Tel: +49 941 290 10-29  
Free Tel: 0800 291 565  
Fax: +49 290 10-50  
Free Fax: 0800 298 197

#### UK & Ireland:

Tel: +49 941 290 10-18  
Free Tel –UK: 0808 234 1237  
Free Tel – IRE: 1800 555 080  
Fax: +49 290 10-50

#### France:

France Tel: 0800 915 240  
France Fax: 0800 909 493

### Switzerland

Swiss Tel: 0800 564 720  
Swiss Fax: 0800 837 476

### Belgium

Belgium Tel: 0800 718 82  
Belgium Fax: 0800 747 07

### Luxembourg

Lux. Tel: 800 211 16  
Lux. Fax: 800 261 79

### Spain:

Tel: +49 941 290 10-759  
Free Tel: 900 938 315  
Fax: +49 941 290 10-50  
Free Fax: 900 984 992

### Italy:

Tel: +49 941 290 10-34  
Fax: +49 941 290 10-50

### Poland:

Tel: +49 941 290 10-44  
Free Tel: 00 800 491 15 95  
Fax: +49 941 290 10-50  
Free Fax: 00 800 491 15 94

### Portugal:

Tel: +49 941 290 10-735  
Tel. Verde: 800 849 230  
Fax: +49 941 290 10-50  
Fax Verde: 800 849 229

### Netherlands:

Tel: +31 30 75 600  
Free Tel: 0800 0222 890  
Fax: +31 70 30 30 775  
Free Fax: 0800 024 9519

### Nordic countries (Finland, Norway, Sweden, Denmark):

Tel: +31 703075 607  
Free Tel: +45 80 88 87 53  
Tax: +31 703030 775

### Laboratory Diagnostics Team:

Tel: +49 941 290 10-40  
Fax: +49 941 290 10-50



nal von minden GmbH

Carl-Zeiss-Strasse 12 • 47445 Moers • Germany

[www.nal-vonminden.com](http://www.nal-vonminden.com) • [info@nal-vonminden.com](mailto:info@nal-vonminden.com)

Fon: +49 2841 99820-0 • Fax: +49 2841 99820-1