

NADAL® hCG Pregnancy Test (test cassettes)

REF 142000/ 142000N-10/ 152000
142002/ 152002



DE Gebrauchsanweisung	2	CZ Návod k použití	37
EN Instructions for use	7	FI Käyttöohje	41
FR Instructions d'utilisation	12	DK Brugervejledning	46
ES Instrucciones de uso	17	NL Gebruiksaanwijzing	51
IT Istruzioni per l'uso	22	Symbols	59
PL Sposób użycia	27	Our Teams	60
PT Instruções de Utilização	32		



Diese Gebrauchsanweisung enthält Informationen zu folgenden NADAL® hCG Pregnancy Tests:

Ref. Nr.:	Cut-Off	Verpackung
142000	10 mIU/ml im Urin (Frühtest)	Testkassetten, einzeln versiegelt
142000N-10	10 mIU/ml im Urin (Frühtest)	Testkassetten, in Minigrip Transport-tüchen
152000	10 mIU/ml im Urin oder Serum (Frühtest)	Testkassetten, einzeln versiegelt
142002	25 mIU/ml im Urin	Testkassetten, einzeln versiegelt
152002	25 mIU/ml im Urin oder Serum	Testkassetten, einzeln versiegelt

1. Verwendungszweck und Anwendungsbereich

Der NADAL® hCG Pregnancy Test (142002/152002) bzw. der NADAL® hCG Pregnancy Frühtest (142000/142000N-10/ 152000) ist ein schneller, visueller Immunoassay für den qualitativen, präsumptiven Nachweis des humanen Choriongonadotropins (hCG) in humanen Urin- oder Serumproben. Der Test ist als Hilfsmittel beim frühen Nachweis einer Schwangerschaft bestimmt und nur für den professionellen Gebrauch ausgelegt.

2. Einleitung und Diagnostische Bedeutung

Humanes Choriongonadotropin (hCG) ist ein Glycoprotein-hormon, das bereits kurz nach der Befruchtung von der Plazenta gebildet wird und sich bereits in der Frühphase der Schwangerschaft im Urin oder Serum nachweisen lässt.

Bei einer normalen Schwangerschaft kann hCG schon 7 Tage nach der Empfängnis im Serum oder Urin nachgewiesen werden. Die hCG-Konzentration steigt sehr rasch an, erreicht mit dem ersten Ausbleiben der Regelblutung häufig einen Wert von über 50 mIU/ml und gipfelt schließlich in der 10. bis 12. Schwangerschaftswoche in einem Bereich von 30.000–290.000 mIU/ml.

Das frühzeitige Auftreten des hCG kurz nach der Befruchtung im Urin und Blut und sein darauf folgender rapider Konzentrationsanstieg machen es zu einem hervorragend geeigneten Marker für den frühen Nachweis einer Schwangerschaft.

Erhöhte hCG-Spiegel, die mit denen in Frühstadien einer Schwangerschaft vergleichbar sind, können auch mit einer Blasenmole oder einem Chorionkarzinom assoziiert sein. Deshalb sollten diese Möglichkeiten ausgeschlossen werden, bevor eine Schwangerschaft diagnostiziert wird.

Der NADAL® hCG Pregnancy Test ist ein schneller, visueller Immunoassay für den Nachweis von hCG ab einer Konzentration von 10 mIU/ml oder 25 mIU/ml im Urin (142000/142000N-10/142002) und/ oder Serum (152000/ 152002).

Der Test verwendet anti-hCG-Antikörper zum Nachweis von hCG im Urin (oder Serum). Die Spezifität der Immunreaktion schließt eine Kreuzreaktivität mit den strukturverwandten Hormonen (hFSH, hLH und hTSH) bis weit über die zu erwartenden maximalen physiologischen Konzentrationen aus.

3. Testprinzip

Der NADAL® hCG Pregnancy Test weist humanes Choriongonadotropin durch visuelle Interpretation der Farbentwicklung auf dem internen Teststreifen nach. Anti-hCG-Antikörper sind im Testlinienbereich der Membran immobilisiert. Anti-Maus-Antikörper sind im Kontrolllinienbereich immobilisiert. Während der Testung, reagiert die Probe mit anti-hCG-Antikörpern, die mit farbigen Partikeln konjugiert und auf dem Konjugat-Pad der Membran vorbeschichtet sind. Das Gemisch wandert dann durch Kapillarkraft die Membran entlang und interagiert mit den Reagenzien auf der Membran. Wenn in der Probe genügend hCG vorhanden ist, erscheint eine farbige Linie im Testlinienbereich der Membran. Die Anwesenheit dieser farbigen Linie deutet auf ein positives Ergebnis hin, während ihre Abwesenheit auf ein negatives Ergebnis hinweist.

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

4. Bestandteile der Testpackung

- 30 NADAL® hCG Pregnancy Testkassetten (inkl. Einwegpipetten)
- 1 Gebrauchsanweisung

5. Zusätzlich benötigte Materialien

- Probensammelbehälter
- Timer

6. Haltbarkeit und Lagerung der Reagenzien

Die Test-Kits sollten bei 2-30°C bis zum auf der Verpackung angegebenen Verfallsdatum gelagert werden. Die Testkassette sollte bis zum Gebrauch im verschlossenen Folienbeutel verbleiben. Frieren Sie die Tests nicht ein.

Es ist darauf zu achten, dass die Bestandteile des Test-Kits vor Kontamination geschützt sind. Verwenden Sie die Testkassetten nicht, wenn es Anzeichen einer mikrobiellen Kontamination oder einer Ausfällung gibt. Biologische Kontaminationen von Dosiervorrichtungen, 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.
- Test nicht verwenden, wenn der Folienbeutel beschädigt ist.
- Tests nicht wiederverwenden.
- Proben nicht in das Reaktionsfeld (Ergebnisfeld) geben.
- Das Reaktionsfeld (Ergebnisfeld) nicht berühren, um Kontamination zu vermeiden.
- Nur Urinproben (und/oder Serumproben bei 152000/ 152002) und keine anderen Flüssigkeiten sollten für die Testung verwendet werden.
- Bringen Sie die Proben vor der Testdurchführung auf Raumtemperatur (15-30°C).

- Zur Vermeidung von Kreuzkontaminationen sollte für jede Probe ein eigener Probensammelbehälter verwendet werden.
- Essen, trinken oder rauchen Sie nicht in dem Bereich, in dem mit Proben und Testkits umgegangen wird.
- Tragen Sie beim Umgang mit Proben Schutzkleidung wie Laborkittel, Einmalhandschuhe und Schutzbrille.
- Behandeln Sie alle Proben so, als ob sie infektiöses Material 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 Sanitärzustands 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).
- Feuchtigkeit und hohe Temperaturen können Testergebnisse beeinträchtigen.
- Benutzte Testmaterialien sollten gemäß lokalen Vorgaben entsorgt werden.

8. Probennahme, -vorbereitung und -lagerung

Urinproben:

- Sammeln Sie eine Urinprobe in einem sauberen und trockenen Probensammelbehälter aus Kunststoff oder Glas ohne Konservierungsstoffe. Ab dem ersten Tag der ausbleibenden Periode sind die hCG Konzentrationen in der Regel so hoch, dass Urinproben von jeder Tageszeit verwendet werden können. Allerdings sollte eine übermäßige Flüssigkeitsaufnahme vermieden werden (Verdünnungseffekt).
- Wird der Test zu einem früheren Zeitpunkt eingesetzt, sollte der erste Morgenurin verwendet werden, da er im Allgemeinen die höchste hCG-Konzentration enthält. Für Tests mit der Nachweisgrenze von 25 mIU/ml ist eine Testung ab 2 Tagen vor der erwarteten Periode möglich. Für Tests mit einer Nachweisgrenze von 10 mIU/ml ist der frühestmögliche Zeitpunkt der Testdurchführung 4 Tage vor der erwarteten Periode. Generell steigt die Gefahr falsch negativer Ergebnisse, je früher getestet wird (siehe auch Punkt 12 „Grenzen des Tests“).
- Für die korrekte Ausführung des Testverfahrens sollten die Proben und Tests vor der Testdurchführung auf Raumtemperatur gebracht werden. Urinproben mit sichtbaren Ausfällungen sollten zentrifugiert, filtriert oder bis zum Absetzen der Partikel stehen gelassen werden, um einen klaren Überstand zum Testen zu erhalten. Nur ein klarer Überstand sollte für die Testung verwendet werden.
- Falls der Test nicht sofort durchgeführt wird, sollten die Urinproben bis zu 48 Stunden bei 2-8°C aufbewahrt werden. Für langfristige Lagerung sollten die Proben bei Temperaturen unter -20°C eingefroren werden.
- Eingefrorene Proben müssen vor der Testdurchführung vollständig aufgetaut und gut gemischt werden. Proben sollten nicht wiederholt eingefroren und aufgetaut werden.

Serumproben (nur für 152000 und 152002):

- Entnehmen Sie eine Blutprobe aseptisch durch Venenpunktion.
- Trennen Sie Serum so schnell wie möglich vom Blutkuchen, um eine Hämolyse zu vermeiden. Verwenden Sie nur klare und nicht-hämolytierte Proben. Proben, die sichtbare Partikel enthalten, sollten vor der Testdurchführung durch Zentrifugieren geklärt werden.
- Ikerische, lipämische, hämolytierte oder kontaminierte Seren können zu fehlerhaften Ergebnissen führen.
- Idealerweise sollte die Testung unverzüglich nach der Probenentnahme durchgeführt werden. Lassen Sie die Proben nicht über längere Zeit bei Raumtemperatur stehen. Serumproben können bis zu 3 Tagen bei 2-8°C aufbewahrt werden. Für langfristige Lagerung sollten die Proben bei Temperaturen unter -20°C eingefroren werden.
- Bringen Sie die Proben vor der Testdurchführung auf Raumtemperatur. Eingefrorene Proben müssen vor der Testdurchführung vollständig aufgetaut und gut gemischt werden. Proben sollten nicht wiederholt eingefroren und aufgetaut werden.

9. Testdurchführung

Bringen Sie alle Tests und Proben vor der Testdurchführung auf Raumtemperatur (15-30°C).

1. Entnehmen Sie die Testkassette dem Folienbeutel und legen Sie sie auf eine saubere und ebene Oberfläche. Beschriften Sie die Testkassette mit der Patienten- oder Kontrollidentifikation. Um die besten Ergebnisse zu erzielen, sollte der Test ohne Verzögerung durchgeführt werden.

2. Halten Sie die Pipette senkrecht und geben Sie 3 Tropfen der Probe (ca. 120 µL) direkt in die Probenvertiefung (S) der Testkassette. Starten Sie den Timer. Wenn eine Mikropipette verwendet wird, sollte für jede Probe eine neue Pipettenspitze benutzt werden.



oder

Vermeiden Sie dabei die Bildung von Luftblasen in der Probenvertiefung (S) und geben Sie keine Lösung in das Ergebnisfeld. Wenn der Test zu laufen beginnt, werden Sie beobachten wie eine farbige Flüssigkeit über die Membran wandert.



3. Warten Sie darauf, dass die farbige(n) Linie(n) erscheint/en. **Ablesezeiten:** Für Tests, die nur mit **Urinproben** verwendet werden (142000/ 142000N-10/ 142002) beträgt die Ablesezeit 3-5 Minuten. Tests, die mit **Urin- oder Serumproben** (152000/ 152002) verwendet werden können, sollten 5 Minuten nach Probenzugabe abgelesen werden, wobei Proben mit hoher hCG Konzentrationen auch mit diesen Tests schon nach 3 Minuten positive Ergebnisse zeigen können. Für alle Tests sollte die Ablesezeit 5 Minuten nicht überschreiten.



3-5 min



5 min

Hinweis: Bei längeren Ablesezeiten erhöht sich die Gefahr, falsch positiver Ergebnisse, da mit steigender Inkubationszeit zunehmend niedrigere hCG Konzentrationen nachgewiesen werden. Dadurch könnten in seltenen Fällen auch Basalkonzentrationen von nicht schwangeren, insbesondere menopausalen Frauen erfasst werden.

10. Testauswertung

Positiv

Zwei farbige Linien erscheinen auf der Membran. Eine farbige Linie erscheint im Kontrolllinienbereich (C), die andere farbige Linie erscheint im Testlinienbereich (T).



Negativ

Es erscheint eine farbige Linie im Kontrolllinienbereich (C). Im Testlinienbereich (T) erscheint keine farbige Linie.



Ungültig

Die Kontrolllinie erscheint nicht. Ergebnisse von den 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.



Hinweis:

- Die Farbintensität im Testlinienbereich (T) kann abhängig von der Konzentration des Analyten, der in der Probe vorhanden ist, variieren. Daher sollte jede Farbtönung im Testlinienbereich (T) als positives Ergebnis betrachtet werden. Beachten Sie, dass es sich bei diesem Test nur um einen qualitativen Test handelt und dass er die Analytkonzentration in der Probe nicht bestimmen kann.
- Ungenügendes Probenvolumen, abgelaufene Tests oder fehlerhafte Vorgehensweise sind die wahrscheinlichsten Ursachen dafür, dass die Kontrolllinie nicht erscheint.
- Im Falle einer starken Testlinie (T) kann die Kontrolllinie (C) sehr blass sein. Das Testergebnis sollte dann trotzdem als gültig angesehen werden.
- Im Falle eines negativen Testergebnisses (evtl. bei sehr verdünnten Proben) trotz Verdachtes auf Schwangerschaft sollte der Test nach 48-72 Stunden wiederholt oder zusätzlich ein quantitativer Test durchgeführt werden, da es sein kann, dass die hCG-Konzentration nicht hoch genug ist. Der erste Morgenurin enthält die höchste hCG-Konzentration.

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 Kontrollmaterialien zum Nachweis der einwandfreien Leistung des Test-Kits.

12. Grenzen des Tests

- Die NADAL® hCG Pregnancy Tests sind nur für den professionellen *in-vitro*-diagnostischen Gebrauch ausgelegt und nur für den qualitativen Nachweis des humanen Choriongonadotropins (hCG) bestimmt.
- Sehr verdünnte Urinproben, die ein niedriges spezifisches Gewicht aufweisen, enthalten eventuell keine repräsentativen hCG-Konzentrationen. Falls ein negatives Ergebnis erhalten wurde, jedoch eine Schwangerschaft vermutet wird, sollte eine Probe des ersten Morgenurins 48-72 Stunden später entnommen und getestet werden.
- Werden die Tests früher als vor dem ersten Tag der ausbleibenden Periode eingesetzt, besteht auf Grund individueller Schwankungen in der hCG Konzentration die Gefahr falsch negativer Ergebnisse. Werden die 10 mIU/ml Tests 4 Tage vor der erwarteten Periode verwendet, werden laut Literatur bei Urinproben zunächst nur ca. 53-74% der Schwangerschaften erfasst. Bei einer vermuteten Schwangerschaft sollte deswegen zu einem späteren Zeitpunkt mit Morgenurin erneut getestet werden. Alternativ kann die hCG Konzentration auch mit einer sensitiveren quantitativen Methode ermittelt werden.
- Bei gesunden Männern und fertilen, gesunden, nicht-schwangeren Frauen wird mit den NADAL® hCG Pregnancy Tests in der Regel kein hCG nachgewiesen. In der Menopause steigen die basalen hCG-Werte an, so dass insbesondere mit 10 mIU/ml Tests in seltenen Fällen falsch positive Ergebnisse auftreten können.
- Sehr niedrige hCG-Konzentrationen (<50 mIU/mL) sind im Urin häufig bereits kurz nach der Einnistung einer befruchteten Eizelle in der Gebärmutter vorhanden. Da jedoch eine beträchtliche Anzahl von Schwangerschaften im ersten Drittel aus natürlichen Gründen endet, sollte ein schwach positives Testergebnis mit Hilfe anderer klinischer Methoden bestätigt werden. Ggf. sollte der Test zu einem späteren Zeitpunkt mit Morgenurin wiederholt werden. Bei der Nachtestung sollte das Ergebnis dann eindeutig positiv ausfallen.
- Tritt nach einem schwach positiven Ergebnis bei der Wiederholung mit Morgenurin zu einem späteren Zeitpunkt ein negatives Ergebnis auf, kann dies einen spontanen Schwangerschaftsabbruch zur Ursache haben. Ca. 22% der klinisch nicht erkannten Schwangerschaften enden mit einer unbemerkten Fehlgeburt und werden als leicht verspätete Periode wahrgenommen.
- Neben einer Schwangerschaft können eine Reihe von anderen Umständen, einschließlich trophoblastische Erkrankungen, wie z.B. Blasenmole, Chorionkarzinom, Hodentumoren, Prostatakrebs und Lungenkrebs sowie hCG-beinhaltende Medikamente eine erhöhte hCG-Konzentration hervorrufen, die vom Test als positiv erfasst werden.
- Urogenitalinfektionen können zu einem falsch positiven hCG Testergebnis führen. Hinweisgebend auf Urogenitalinfektionen können unter anderem eine erhöhte Anzahl von Leukozyten, ein basischer pH, eine erhöhte Nitrit-,

Erythrozyten- oder Proteinmenge im Urin sein. Bitte überprüfen Sie dies bei Verdacht mittels Urinanalysestreifen oder spezifischer Abstrichtests. Auffällige Urinproben sollten über eine Laboruntersuchung überprüft werden. Bei einem positiven Testergebnis sollte keine Schwangerschaft diagnostiziert werden, bis die oben genannten Möglichkeiten nicht klar ausgeschlossen wurden.

- Die Tests sind auf intaktes hCG kalibriert. In Abhängigkeit vom Schwangerschaftsstadium können in Serum und Urin die Anteile an intaktem hCG und anderen hCG-Formen unterschiedlich sein. Besonders am Beginn der Schwangerschaft bei noch niedrigen hCG Werten, kann dies in seltenen Fällen zu abweichenden Ergebnissen für beide Probenmaterialien führen. Auch bei Tests, die auf dem Nachweis von beta-hCG beruhen, können am Schwangerschaftsbeginn in seltenen Fällen abweichende Ergebnisse beobachtet werden.
- Für Urinproben: In einem weiter fortgeschrittenen Stadium der Schwangerschaft (ca. 5.-8. Schwangerschaftswoche) können in seltenen Fällen erhöhte Mengen an hCG-beta-core Fragment im Urin vorliegen, die die Nachweisreaktion behindern und zu falsch negativen Ergebnissen trotz hoher hCG Konzentration führen. [7]
- Für Serumproben: Wie mit allen Assays, welche anti-Maus-Antikörper verwenden, besteht die Möglichkeit einer Interferenz mit anti-Maus-Antikörpern (HAMA) in der Probe. Proben von den Patienten, welche Präparationen aus monoklonalen Antikörpern für die Diagnose oder Therapie bekommen haben, können HAMA enthalten (immunologisch interferierende Substanzen). Solche Proben können falsch positive oder falsch negative Testergebnisse hervorrufen. Auch heterophile Antikörper im Serum können fehlerhafte Ergebnisse hervorrufen.
- Wie mit allen diagnostischen Tests, darf eine endgültige klinische Diagnose nicht auf den Ergebnissen eines einzelnen Tests beruhen, sondern muss vom Arzt nach Evaluierung aller klinischen und laborklinischen Befunde gestellt werden. Es empfiehlt sich deshalb die erzielten Ergebnisse mit einer anderen Testmethode zu bestätigen oder in Verbindung mit einem klinischen Befund zu interpretieren.

Erwartete Werte:

Der Referenzbereich (Serum, 97,5 Perzentile, beta-hCG) von gesunden fertilen, nicht schwangeren Frauen liegt bei <3 mIU/ml. Bei postmenopausalen Frauen steigt dieser Wert auf <5 mIU/ml. In anderer Literatur finden sich jedoch auch vereinzelt höhere Werte. Nach der Befruchtung kommt es zu einem starken Anstieg, so dass ca. 10 Tage nach der Befruchtung (4 Tage vor der ausbleibenden Periode) häufig schon Werte von ≥10 mIU/ml erreicht werden. Die Verdopplungszeit variiert mit dem Verlauf der Schwangerschaft und liegt zu Beginn der Schwangerschaft mit ca. 2,5 Tagen. Im Urin besteht, bedingt durch Variationen in der Flüssigkeitsaufnahme, eine hohe individuelle Streubreite. Im Verlauf des ersten Trimesters werden Konzentrationen von 30.000-290.000 festgestellt, die dann im 2. und 3. Trimester auf Werte von 45.000-100.000 mIU/ml sinken. Nach der

Geburt fallen die hCG Serumwerte ab und sind nach ca. 11-17 Tagen nicht mehr nachweisbar. [1], [6]

13. Leistungsmerkmale des Tests

Nachweisgrenze und Messbereich

Die untere Nachweisgrenze des NADAL® hCG Pregnancy Tests liegt bei 10 mIU/ml (bei 142000/142000N-10/152000) bzw. 25 mIU/ml (bei 142002/152002) (Kalibrierung mit dem 4. IRP von hCG). Bis zu einer maximalen Konzentration von 600.000 mIU/ml zeigen die NADAL® hCG Pregnancy Tests keinen Prozeneneffekt.

Analytische Spezifität:

Kreuzreaktivität

In einer Kreuzreaktivitätsstudie mit den strukturverwandten Hormonen hLH (300 mIU/ml), hFSH (1000 mIU/ml) und hTSH (1 mIU/ml) zeigten die NADAL® hCG Pregnancy Tests keine Kreuzreaktivität. Die eingesetzten Konzentrationen sind höher als die physiologisch maximal zu erwartenden Werte gesunder Frauen.

Interferenzen

hCG freie Urinproben und Urinproben mit hCG Konzentrationen an der Nachweisgrenze wurden mit zahlreichen Verbindungen versetzt. Die Testergebnisse wurden durch keine dieser Verbindungen verfälscht.

Substanz	Konzentration
Acetaminophen	0,2 mg/ml
Acetylsalicylsäure	0,2 mg/ml
Ascorbinsäure	0,2 mg/ml
Atropin	0,2 mg/ml
Bilirubin	0,2 mg/ml
EDTA	0,2 mg/ml
Ethanol	1,0 %
Koffein	0,2 mg/ml
Gentisinsäure	0,2 mg/ml
Glucose	20 mg/ml
Hämoglobin	10 µg/ml
Harnstoff	20 mg/ml
Harnsäure	0,2 mg/ml
Kreatin	0,2 mg/ml
Oxalsäure	0,4 mg/ml
THC	0,1 mg/ml

Diagnostische Leistungsmerkmale

In klinischen Studien wurden die NADAL® hCG Pregnancy Tests mit klinischem Probenmaterial gegen einen anderen Schnelltest mit identischer Nachweisgrenze oder gegen einen Enzyme Immunoassay (EIA) getestet. Anhand der Ergebnisse wurden die relativen diagnostischen Leistungsmerkmale berechnet. Die Ergebnisse sind in den nachfolgenden Tabellen dargestellt.

Ref. 142002 (Urintest 25 mIU/ml), Probenmaterial: Urin

NADAL® hCG Pregnancy Test	Anderer hCG Schnelltest			
		Positiv	Negativ	Total
	Positiv	66	0	66
	Negativ	0	142	142
Total		66	142	208

Relative diagnostische Sensitivität: >99,9%

Relative diagnostische Spezifität: >99,9%

Gesamtübereinstimmung : >99,9%

Ref. 142000/142000N-10 (Urintest 10 mIU/ml), Probenmaterial: Urin

NADAL® hCG Pregnancy Test	Anderer hCG Schnelltest		
		Positiv	Negativ
	Positiv	79	0
	Negativ	0	131
Total		79	131
			210

Relative diagnostische Sensitivität: >99,9%

Relative diagnostische Spezifität: >99,9%

Gesamtübereinstimmung: >99,9%

Ref. 152002, Urin/Serum Test (25 mIU/ml), Probenmaterial: Urin

NADAL® hCG Pregnancy Test	EIA		
		Positiv	Negativ
	Positiv	130	0
	Negativ	0	178
Total		130	178
			308

Relative diagnostische Sensitivität: >99,9%

Relative diagnostische Spezifität: >99,9%

Gesamtübereinstimmung: >99,9%

Ref. 152002, Urin/Serum Test (25 mIU/ml), Probenmaterial: Serum

NADAL® hCG Pregnancy Test	EIA		
		Positiv	Negativ
	Positiv	169	0
	Negativ	0	250
Total		169	250
			419

Relative diagnostische Sensitivität: >99,9%

Relative diagnostische Spezifität: >99,9%

Gesamtübereinstimmung: >99,9%

Ref. 152000, Urin/Serum Test (10 mIU/ml), Probenmaterial: Urin

NADAL® hCG Pregnancy Test	EIA		
		Positiv	Negativ
	Positiv	94	0
	Negativ	0	106
Total		94	106
			200

Relative diagnostische Sensitivität: >99,9%

Relative diagnostische Spezifität: >99,9%

Gesamtübereinstimmung: >99,9%

Ref. 152000, Urin/Serum Test (10 mIU/ml), Probenmaterial: Serum

NADAL® hCG Pregnancy Test	EIA		
		Positiv	Negativ
	Positiv	94	0
	Negativ	0	106
Total		94	106
			200

Relative diagnostische Sensitivität: >99,9%

Relative diagnostische Spezifität: >99,9%

Gesamtübereinstimmung: >99,9%

14. Referenzen

1. Ed. Lothar Thomas, Labor und Diagnose (8th Edition, 2012) TH Books, Chapter 38.3, 1859 ff
2. Butler SA et al. (2001) Detection of Early Pregnancy Forms of Human Chorionic Gonadotropin by Home Pregnancy Test Devices, Clinical Chemistry 47(12): 2131-2136

3. Lenton EA et al. (1982) Plasma concentrations of human chorionic gonadotropin from the time of implantation until the second week of pregnancy, Fertility and Sterility, 37(6): 773-778
4. Fritz MA et al. (1987) Doubling time of human chorionic gonadotropin (hCG) in early normal pregnancy: relationship to hCG concentration and gestational age, Fertility and Sterility, 47(4): 584-589
5. Stenman U-H et al. (2006) The classification, functions and clinical use of different isoforms of hCG, Human Reproduction Update 12(6): 769-84
6. <http://americanpregnancy.org/while-pregnant/hcg-levels/from-15-8-19,2:08pm>
7. Gronowski AM et al. (2009) False-Negative Results in Point-of-Care Qualitative Human Chorionic Gonadotropin (hCG) Devices Due to Excess hCGβ Core Fragment, Clinical Chemistry, 55 (7): 1389-1394
8. Gronowski AM et al (2009) False-Negative Results from Point-of-Care Qualitative Human Chorionic Gonadotropin (hCG) Devices Caused by Excess hCG Core Fragment Vary with Device Lot Number; Clin Chem 55:10, 1885-1886

Rev. 0, 2016-12-22 OM/JB

This package insert contains information on the following NADAL® hCG Pregnancy Tests:

Ref.	Cut-off-Level	Packaging
142000	10 mIU/ml in urine (early test)	Test cassettes, individually sealed
142000N-10	10 mIU/ml in urine (early test)	Test cassettes, in minigrip transport bag
152000	10 mIU/ml in urine or serum (early test)	Test cassettes, individually sealed
142002	25 mIU/ml in urine	Test cassettes, individually sealed
152002	25 mIU/ml in urine or serum	Test cassettes, individually sealed

1. Intended Use

The NADAL® hCG Pregnancy Test (142002/152002) or the NADAL® hCG Pregnancy Early Test (142000/142000N-10/152000) is a rapid, visual immunoassay for the qualitative, presumptive detection of human chorionic gonadotropin (hCG) in human urine or serum specimens. The test is intended for use as an aid in early detection of pregnancy and designed for professional use only.

2. Introduction and Clinical Significance

Human chorionic gonadotropin (hCG) is a glycoprotein hormone produced by the developing placenta shortly after fertilisation and can already be detected in the early stage of pregnancy in urine and serum.

In normal pregnancies, hCG can be detected in both serum and urine as early as 7 days after conception. The hCG level continues to rise very rapidly, frequently exceeding 50 mIU/ml by the first missed menstrual period, and culminates in the 10th-12th weeks of pregnancy in the range of 30,000-290,000 mIU/ml.

The early appearance of hCG in urine and blood soon after conception and its subsequent rapid rise in concentration makes it an ideal marker for the early detection of pregnancy.

Elevated hCG levels, comparable to the early stages of pregnancy may be associated with a hydatidiform mole or choriocarcinoma. For this reason, these possibilities should be ruled out before a pregnancy is diagnosed.

The NADAL® hCG Pregnancy Test is a rapid, visual immunoassay for the detection of hCG at the concentration of 10 mIU/ml or 25 mIU/ml in urine (142000/142000N-10/142002) and/or serum (152000/152002).

The test uses anti-hCG antibodies to detect hCG in the urine (or serum). The specificity of this immune reaction rules out cross-reactivity with structurally-related hormones (hFSH, hLH and hTSH) at above the maximum anticipated physiological levels.

3. Test Principle

The NADAL® hCG Pregnancy Test detects human chorionic gonadotropin through visual interpretation of colour development on the internal test strip. Anti-hCG antibodies are immobilised in the test line region of the membrane. Anti-mouse antibodies are immobilised in the control line region. During testing, the specimen reacts with anti-hCG antibodies conjugated to coloured particles and pre-coated onto the

conjugate pad of the membrane. The mixture then migrates along the membrane by capillary action and interacts with reagents on the membrane. If there is sufficient hCG in the specimen, a coloured line will appear in the test line region of the membrane. The presence of this coloured line indicates a positive result, while its absence indicates a negative result.

The appearance 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

- 30 NADAL® hCG Pregnancy test cassettes (incl. disposable pipettes)
- 1 package insert

5. Additional Materials Required

- Specimen collection container
- Timer

6. Storage & Stability

Test kits should be stored at 2-30°C until the expiry date printed on the packaging. The test cassette should remain in the sealed foil pouch until use. Do not freeze tests.

Care should be taken to protect the components of the test kit from contamination. Do not use test cassettes if there is evidence of microbial contamination or precipitation. Biological contamination of dispensing equipment, specimen collection 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 package.
- Do not use the test if the foil pouch is damaged.
- Do not reuse tests.
- Do not add samples to the reaction area (result area).
- In order to avoid contamination, do not touch the reaction area (result area).
- Only urine samples (and/or serum samples for 152000/152002) and no other liquids should be used for testing.
- Bring samples to room temperature (15-30°C) prior to testing.
- Avoid cross-contamination of specimens by using a new specimen collection container for each specimen obtained.
- 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).

- Humidity and high temperature can adversely affect test results.
- Used testing materials should be discarded according to local regulations.

8. Specimen Collection and Preparation

Urine samples:

- Collect a urine specimen in a clean and dry plastic or glass specimen collection container which is free from any preservatives. From the first day on of the missed period the hCG levels are normally so high that urine samples collected at any time of the day may be used. However, excessive fluid intake should be avoided (dilution effect).
- If the test is used at an earlier point in time, the first morning urine should be used, as it generally contains the highest hCG concentration. For tests with a cut-off level of 25 mIU/ml, testing can be carried out starting from 2 days before the expected period. For tests with a cut-off level of 10 mIU/ml, the earliest point in time for testing is 4 days before the expected period. However, the risk of false negative results increases the earlier the testing is carried out (see also point 12 'Limitations').
- Specimens and tests should be brought to room temperature for the correct execution of the test procedure. Urine samples exhibiting visible precipitates should be centrifuged, filtered or allowed to settle to obtain clear supernatant for testing. Only clear supernatant should be used for testing.
- If testing is not to be performed immediately, urine specimens should be stored at 2-8°C for up to 48 hours. For long-term storage, specimens should be kept below -20°C.
- Prior to testing, frozen specimens must be completely thawed and mixed well. Specimens should not be frozen and thawed repeatedly.

Serum sample (only for 152000 and 152002):

- Collect a blood specimen aseptically by venipuncture.
- To avoid haemolysis, separate serum from cruent as soon as possible. Use only clear, non-haemolysed specimens. Specimens containing particulate matter should be clarified by centrifugation prior to assay.
- Icteric, lipemic, haemolysed and contaminated sera may lead to incorrect results.
- Ideally, testing should be performed immediately after specimen collection. Do not leave specimens at room temperature for prolonged periods of time. Serum specimens should be stored at 2-8°C for up to 3 days. For long-term storage, specimens should be kept below -20°C.
- Bring specimens to room temperature prior to testing. Prior to testing, frozen specimens must be completely thawed and mixed well. Specimens should not be frozen and thawed repeatedly.

9. Test Procedure

Bring tests and specimens to room temperature (15-30°C) before testing.

1. Remove the test cassette from the sealed foil pouch and place it on a clean, level surface. Label the test cassette with a patient or control identification. For best results the assay should be performed without delay.
2. Holding the pipette vertically, add 3 drops of specimen (approximately 120 µL) directly into the specimen well (S) of the test cassette. Start the timer. If a micropipette is utilised, a new pipette tip should be used for every sample.



or



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

As the test begins to run, you will observe a coloured liquid migrate along the membrane.

3. Wait for the coloured line(s) to appear.

Reading time: For tests which are used only with **urine samples** (142000/ 142000N-10/142002), the reading time is 3-5 minutes. Tests which are used with **urine or serum samples** (152000/ 152002) should be read 5 minutes after adding the sample, though samples with high hCG concentrations may show positive results with these tests in as little as 3 minutes.

For all tests, the reading time should not exceed 5 minutes.



3-5 min



5 min

Note: With a longer reading time, the risk of false positive results increases, as increasingly lower hCG concentrations are detected with increasing incubation time. As a result, in rare cases, also basal concentrations of non-pregnant women, especially menopausal women, may be detected.

10. Result Interpretation

Positive:

Two coloured lines appear on the membrane. One line appears in the control line region (C) and the other line appears in the test line region (T).



Negative:

Only one coloured line appears in the control line region (C). No coloured line appears in the test line region (T).



Invalid:

The control line 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 local distributor.

Note:

- The colour intensity in the test line region (T) may vary depending on the concentration of the analyte present in the specimen. Therefore, any shade of colour in the test line region should be considered positive. Note that this is a qualitative test only and it cannot determine the concentration of the analyte in the specimen.
- Insufficient specimen volume, incorrect operating procedure or expired tests are the most likely reasons for the control line failure.
- In the case of a strong test line (T), the control line (C) may be very pale. The test result should nevertheless be considered valid.
- In the case of a negative test result (possibly with strongly diluted samples) where pregnancy is nonetheless suspected, the test should be repeated after 48-72 hours or, in addition, a quantitative test should be performed, since the hCG concentration may not be high enough. The first morning urine contains the highest hCG concentration.

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 control materials to ensure proper test kit performance.

12. Limitations

- The NADAL® hCG Pregnancy Tests are for professional *in-vitro* diagnostic use and should only be used for the qualitative detection of human chorionic gonadotropin (hCG).
- Very diluted urine specimens, exhibiting low specific gravity, may not contain representative levels of hCG. If pregnancy is still suspected after a negative test result, a first morning urine sample should be obtained 48-72 hours later and tested.
- If tests are used earlier than before the first day of a missed period, there is a risk of false negative results due to individual fluctuations of hCG concentrations. According to the literature, if 10 mIU/ml tests are used 4 days before the expected period, only about 53-74% of pregnancies are initially detected when using urine samples. If pregnancy is suspected, testing should therefore be carried out again with morning urine at a later point in time. Alternatively, the hCG concentration can be determined using a more sensitive quantitative method.
- In healthy men and healthy, fertile, non-pregnant women, no hCG can be normally detected using NADAL® hCG Pregnancy Tests. Basal hCG values increase in the menopause, so that in rare cases, especially with 10 mIU/ml tests, false positive results may occur.
- Very low levels of hCG (<50 mIU/mL) are present in urine or serum shortly after the implantation of a fertilised ovum in the womb. However, since a significant number of first trimester pregnancies miscarry for natural reasons, a test result that is weakly positive should be confirmed using other clinical methods. If necessary, the test should be carried out again with the first morning urine at a later point in time. The result of the retesting should be clearly positive.
- If, after a weak positive result, the result of the retesting using the first morning urine at a later point in time is negative, a spontaneous miscarriage might be the cause. Approximately 22% of clinically-undetected pregnancies end with an unnoticed miscarriage and are perceived as a slightly delayed period.
- A number of conditions other than pregnancy, including trophoblastic diseases, such as molar pregnancy, choriocarcinoma, testicular tumors, prostate cancer and lung cancer as well as medication containing hCG cause elevated levels of hCG which can be detected as positive by the test.
- Genito-urinary infections can lead to a false-positive hCG test result. An increased number of leucocytes, a basic pH, an increased amount of nitrite, erythrocytes and proteins in urine among others are indicative of genito-urinary infections. In case of suspicion, please verify this by means of urinalysis strips or specific swab tests. Very suspicious urine samples should be verified by laboratory testing. In the case of a positive result, no pregnancy should be diagnosed until the aforementioned possibilities are excluded.
- The tests are calibrated for intact hCG. The proportions of intact hCG and other hCG forms in serum and urine may differ according to the pregnancy stage. Especially at the beginning of pregnancy, when hCG values are still low, this can lead, in rare cases, to deviating results for both sample materials. In rare cases, at the beginning of pregnancy, deviating results may also be observed with tests based on the detection of beta-hCG.
- For urine samples: In rare cases, at a more advanced stage of pregnancy (approximately week 5-8 of pregnancy), increased amounts of hCG-beta-core fragments may be present in the urine hindering the detection reaction and leading to false negative results in spite of high hCG concentration. [7]
- For serum samples: As with all assays that utilise anti-mouse antibodies, there is a possibility of interference with anti-mouse antibodies (HAMA) in the sample. Samples from patients who have received preparations of monoclonal antibodies for diagnosis or therapy may contain HAMA (immunologically interfering substances). Such samples may cause false positive or false negative test results. Heterophile antibodies in serum may also cause erroneous results.
- As with all diagnostic tests, a definitive clinical diagnosis should not be based on the results of a single test, but must only be made by the physician after all clinical and laboratory findings have been evaluated. It is therefore recommended to confirm the obtained results with another testing method or to interpret them in conjunction with clinical findings.

Expected values:

The reference range (serum, 97.5 percentile, beta hCG) of healthy, fertile, non-pregnant women is <3 mIU/ml. In postmenopausal women this value increases to <5 mIU/ml. However, some isolated higher values can be found in other literature. After fertilisation there is a sharp rise so that, approximately 10 days after fertilisation (4 days before the missed period), the values of ≥10 mIU/ml are often already reached. The doubling time varies during the course of the pregnancy and is approximately 2.5 days at the beginning of the pregnancy. Due to variations in liquid absorption there is a high individual variability for hCG concentrations in urine. In the course of the first trimester the concentrations of 30,000-290,000 are determined, which then decrease in the 2nd and 3rd trimester to values of 45,000-100,000 mIU/ml. After birth hCG serum values decrease and are no longer detectable after approximately 11-17 days. [1], [6]

13. Performance Characteristics**Detection limit and measuring range**

The lower detection limit of the NADAL® hCG Pregnancy tests is set at 10 mIU/ml (for 142000/142000N-10/152000) or 25 mIU/ml (for 142002/ 152002) (Calibration with the 4th IRP of hCG). NADAL® hCG Pregnancy tests show no prozone effect up to a maximum concentration of 600,000 mIU/ml.

Analytical specificity**Cross-reactivity**

In a cross-reactivity study with the structurally related hormones hLH (300 mIU/ml), hFSH (1000 mIU/ml) and hTSH (1 mIU/ml) the NADAL® hCG Pregnancy tests showed no cross-reactivity. The concentrations used are higher than the physiologically maximum expected values of healthy women.

Interference

hCG free urine samples and urine samples containing hCG concentrations at the detection limit were spiked with numerous compounds. None of the compounds interfered with result formation.

Substance	Concentration
Acetaminophen	0.2 mg/ml
Acetylsalicylic acid	0.2 mg/ml
Ascorbic acid	0.2 mg/ml
Atropine	0.2 mg/ml
Bilirubin	0.2 mg/ml
EDTA	0.2 mg/ml
Ethanol	1.0%
Caffeine	0.2 mg/ml
Gentisic acid	0.2 mg/ml
Glucose	20 mg/ml
Haemoglobin	10 µg/ml
Urea	20 mg/ml
Uric acid	0.2 mg/ml
Creatinine	0.2 mg/ml
Oxalic acid	0.4 mg/ml
THC	0.1 mg/ml

Diagnostic performance characteristics

In clinical studies NADAL® hCG Pregnancy tests were tested with clinical sample material in comparison with another rapid test with the identical cut-off or enzyme immunoassay (EIA). Relative diagnostic performance characteristics were

calculated on the basis of the results. The results are presented in the following tables.

Ref. 142002 (urine test 25 mIU/ml), sample: urine

		Other hCG rapid test		
		Positive	Negative	Total
NADAL® hCG Pregnancy Test	Positive	66	0	66
	Negative	0	142	142
	Total	66	142	208

Relative diagnostic sensitivity: >99.9%

Relative diagnostic specificity: >99.9%

Overall agreement: >99.9%

Ref. 142000/142000N-10 (urine test 10 mIU/ml), sample: urine

		Other hCG rapid test		
NADAL® hCG Pregnancy Test		Positive	Negative	Total
	Positive	79	0	79
	Negative	0	131	131
	Total	79	131	210

Relative diagnostic sensitivity: >99.9%

Relative diagnostic specificity: >99.9%

Overall agreement: >99.9%

Ref. 152002, urine/serum test (25 mIU/ml), sample: urine

		EIA		
NADAL® hCG Pregnancy Test		Positive	Negative	Total
	Positive	130	0	130
	Negative	0	178	178
	Total	130	178	308

Relative diagnostic sensitivity: >99.9%

Relative diagnostic specificity: >99.9%

Overall agreement: >99.9%

Ref. 152002, urine/serum test (25 mIU/ml), sample: serum

		EIA		
NADAL® hCG Pregnancy Test		Positive	Negative	Total
	Positive	169	0	169
	Negative	0	250	250
	Total	169	250	419

Relative diagnostic sensitivity: >99.9%

Relative diagnostic specificity: >99.9%

Overall agreement: >99.9%

Ref. 152000, urine/serum Test (10 mIU/ml), sample: urine

		EIA		
NADAL® hCG Pregnancy Test		Positive	Negative	Total
	Positive	94	0	94
	Negative	0	106	106
	Total	94	106	200

Relative diagnostic sensitivity: >99.9%

Relative diagnostic specificity: >99.9%

Overall agreement: >99.9%

Ref. 152000, urine/serum test (10 mIU/ml), sample: serum

		EIA		
NADAL® hCG Pregnancy Test		Positive	Negative	Total
	Positive	94	0	94
	Negative	0	106	106
	Total	94	106	200

Relative diagnostic sensitivity: >99.9%

Relative diagnostic specificity: >99.9%

Overall agreement: >99.9%

14. References

1. Ed. Lothar Thomas, Labor und Diagnose (8th Edition, 2012) TH Books, Chapter 38.3, 1859 ff
2. Butler SA et al. (2001) Detection of Early Pregnancy Forms of Human Chorionic Gonadotropin by Home Pregnancy Test Devices, Clinical Chemistry 47(12): 2131-2136
3. Lenton EA et al. (1982) Plasma concentrations of human chorionic gonadotropin from the time of implantation until the second week of pregnancy, Fertility and Sterility, 37(6): 773-778
4. Fritz MA et al. (1987) Doubling time of human chorionic gonadotropin (hCG) in early normal pregnancy: relationship to hCG concentration and gestational age, Fertility and Sterility, 47(4): 584-589
5. Stenman U-H et al. (2006) The classification, functions and clinical use of different isoforms of HCG, Human Reproduction Update 12(6): 769-84
6. <http://americanpregnancy.org/while-pregnant/hcg-levels/from-15-8-19,2:08pm>
7. Gronowski AM et al. (2009) False-Negative Results in Point-of-Care Qualitative Human Chorionic Gonadotropin (hCG) Devices Due to Excess hCGβ Core Fragment, Clinical Chemistry, 55 (7): 1389-1394
8. Gronowski AM et al (2009) False-Negative Results from Point-of-Care Qualitative Human Chorionic Gonadotropin (hCG) Devices Caused by Excess hCG Core Fragment Vary with Device Lot Number; Clin Chem 55:10, 1885-1886

Rev. 0, 2016-12-22 OM/JB

Cette notice d'utilisation contient des informations sur les tests de grossesses NADAL® hCG Pregnancy suivants :

Réf.	Valeur Cut-off	Conditionnement
142000	10 mIU/ml dans l'urine (test précoce)	Cassettes, emballées individuellement
142000N-10	10 mIU/ml dans l'urine (test précoce)	Cassettes, emballées individuellement dans sachet zip en plastique
152000	10 mIU/ml dans l'urine ou le sérum (test précoce)	Cassettes, emballées individuellement
142002	25 mIU/ml dans l'urine	Cassettes, emballées individuellement
152002	25 mIU/ml dans l'urine et le sérum	Cassettes, emballées individuellement

1. Domaine d'application

Le test NADAL® hCG Pregnancy (142002/152002) ou le test précoce NADAL® hCG Pregnancy (142000/142000N-10/ 152000) est un immunodosage chromatographique pour la détection qualitative de la gonadotrophine chorionique humaine (hCG) dans l'urine ou le sérum. Le test permet de détecter une grossesse, même précoce. Il est réservé à un usage professionnel.

2. Introduction et signification clinique

La gonadotrophine chorionique humaine (hCG) est une hormone glycoprotéique produite dès la fécondation par le placenta. Cette hormone est détectable dès la phase précoce de la grossesse dans l'urine et le sérum.

Au cours d'une grossesse normale, la hCG peut être détectée dans le sérum ou dans l'urine à peine 7 jours après la conception. La concentration en hCG augmente très rapidement pour atteindre dès la première absence des règles un taux supérieur à 50 mIU/ml. Elle culmine à des valeurs comprises entre 11500 à 300000 mIU/ml entre la 10^{ème} à la 12^{ème} semaine.

L'apparition précoce de la hCG après la fécondation dans l'urine ou le sérum et l'augmentation de sa concentration lors de la phase précoce de la grossesse font de cette hormone un indicateur parfait pour la détection précoce d'une grossesse.

Un taux élevé en hCG, comparable à celui obtenu lors de la phase précoce d'une grossesse, peut également s'accompagner d'une môle ou d'un chorio-épithéliome. Pour cette raison, ces deux possibilités doivent être écartées avant de pouvoir diagnostiquer une grossesse.

Le test NADAL® hCG Pregnancy est un immunodosage chromatographique pour la détection rapide de la hCG à partir d'une concentration de 10 mIU/ml ou de 25 mIU/ml dans l'urine (142000/142000N-10/142002) et/ou dans le sérum (152000/152002).

Le test utilise des anticorps monoclonaux anti-hCG pour la détection de la hCG dans l'urine (ou le sérum). La spécificité de la réaction immunitaire exclut une réaction croisée avec les hormones glycoprotéiques de structure voisine (hFSH, hLH et hTSH).

3. Principe du test

Le test NADAL® hCG Pregnancy est destiné à la détection de la gonadotrophine chorionique humaine. Cette détection se fait grâce à l'interprétation visuelle des couleurs développées sur la bandelette interne. Des anticorps anti-hCG sont immobilisés à hauteur de la zone de test de la membrane. Des anticorps anti-souris sont immobilisés à hauteur de la zone de contrôle de la membrane. Pendant la manipulation, le prélèvement réagit avec les anticorps anti-hCG conjugués à des particules d'or préalablement immobilisés sur le tampon. Le mélange migre le long de la membrane par capillarité et interagit avec les réactifs le long de la membrane. Si une quantité suffisante de hCG est présente dans l'échantillon, une ligne colorée apparaît à hauteur de la zone de test de la membrane. La présence de cette ligne colorée indique un résultat positif. L'absence de cette ligne indique un résultat négatif.

La ligne colorée de contrôle (C) qui apparaît est une procédure de contrôle interne. Cette ligne confirme que le volume d'échantillon était suffisant et que la membrane a été suffisamment imbibée.

4. Réactifs et matériel fournis

- 30 cassettes NADAL® hCG Pregnancy (pipettes à usage unique incluses)
- 1 notice d'utilisation

5. Matériel supplémentaire nécessaire

- Récipient collecteur
- Chronomètre

6. Péremption et conservation des réactifs

Conserver le test à une température comprise entre 2 et 30°C dans son emballage d'origine jusqu'à la date de péremption. Conserver la cassette dans son emballage fermé jusqu'à son utilisation. Ne pas congeler les échantillons.

Il est recommandé de protéger les kits de toute contamination. Ne pas utiliser les cassettes si des signes de contamination bactériennes ou de précipités sont observables. Une contamination biologique des doseurs, des contenants ou des réactifs peut entraîner des résultats faussés.

7. Avertissement et précautions

- Test réservé au diagnostic *in-vitro* professionnel.
- Lire attentivement la notice d'utilisation avant de réaliser le test.
- Ne pas utiliser le test après la date de péremption indiquée sur l'emballage.
- Ne pas utiliser le test si l'emballage est endommagé.
- Test à usage unique.
- Ne pas déposer de prélèvement sur la zone réactive (fenêtre de résultats).
- Ne pas toucher la zone réactive (zone de résultats) afin d'éviter toute contamination.
- Utiliser exclusivement des échantillons d'urine (et/ou des échantillons de sérum 152000/152002). Ne jamais utiliser d'autres matrices avec ce test.
- Amener les échantillons à température ambiante avant de commencer le test (15-30°C).

- Utiliser un collecteur différent pour chaque échantillon afin d'éviter tout risque de contaminations croisées.
- Ne pas manger, boire ou fumer à proximité de la zone de manipulation des tests.
- Utiliser des vêtements de protection tels qu'une blouse de laboratoire, des gants à usage unique et des lunettes de protection.
- Manipuler les échantillons en les considérant comme de potentiels réactifs infectieux. Respecter les précautions relatives aux risques microbiologiques pendant les manipulations ainsi que les directives locales en vigueur concernant l'élimination des déchets.
- 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 nécessaires (ne pas avaler ou inhaler).
- L'humidité et les fortes températures peuvent altérer les résultats du test.
- Les composants du test doivent être éliminés selon les directives locales en vigueur.

8. Recueil, préparation et conservation des échantillons

Échantillons d'urine:

- Recueillir l'échantillon d'urine dans un récipient propre et sec en plastique ou en verre ne contenant aucun conservateur. Les échantillons peuvent être recueillis à tout moment de la journée. En effet, à partir du premier jour de l'absence des règles, la concentration en hCG est si forte qu'elle est détectable à tout moment. Cependant, il est déconseillé de recueillir une urine trop diluée (suite à une forte ingestion de liquide).
- Dans le cas où le test est réalisé avant le premier jour de l'absence des règles, il est recommandé de recueillir la première urine du matin, celle-ci présentant une concentration en hCG plus élevée. Le test dont le seuil de détection est de 25 mIU/ml peut également être réalisée deux jours avant l'absence des règles. Le test dont le seuil de détection est de 10 mIU/ml peut être utilisé, au plus tôt, quatre jours avant l'absence des règles. De manière générale, plus le test est réalisé tôt plus la probabilité d'obtenir des faux négatifs est élevée (cf. paragraphe 12, "Limites du test").
- Pour garantir une exécution correcte des tests, amener les échantillons et les tests à température ambiante avant la réalisation du test. Les échantillons d'urine présentant un précipité devraient être centrifugés ou filtrés. Il est également possible de les laisser décanter jusqu'à ce que les particules se déposent au fond du récipient. Seul le surnageant clair peut être utilisé pour le test.
- Si le test n'est pas réalisé immédiatement, les échantillons d'urine peuvent être conservés à une température comprise entre 2 et 8°C pour une durée maximale de 48 heures. Pour une conservation plus longue, congeler les échantillons à une température inférieure à -20°C.

- Les échantillons congelés devraient être décongelés et bien mélangés avant la réalisation du test. Ne pas répéter les cycles de congélation-décongélation.

Échantillons de sérum (seulement pour 152000 et 152002):

- Recueillir un échantillon de sang veineux aseptiquement.
- Séparer le sérum du caillot sanguin rapidement afin d'éviter toute hémolyse. Utiliser exclusivement des échantillons clairs et non-hémolysés. Les échantillons présentant des particules solides devraient être centrifugés avant la réalisation du test.
- Tout échantillon de sérum ictérique, lipémique, hémolytique ou contaminé peut générer des résultats faussés.
- C'est pourquoi il est fortement recommandé de réaliser le test immédiatement après le recueil des échantillons. Ne pas laisser les échantillons trop longtemps à température ambiante. Les échantillons de sérum peuvent être conservés à une température comprise entre 2 et 8°C pour une durée maximale de 3 jours. Pour une conservation plus longue, congeler les échantillons à une température inférieure à -20°C.
- Amener tous les échantillons à température ambiante avant la réalisation du test. Les échantillons congelés devraient être décongelés et bien mélangés avant la réalisation du test. Ne pas répéter les cycles de congélation-décongélation.

9. Exécution du test

Amener tous les tests et les échantillons à température ambiante avant la réalisation du test (15-30°C).

1. Retirer la cassette de son emballage d'origine et déposer la cassette sur une surface plane et propre. Indiquer sur la cassette les identifiants du patient et du contrôle. Pour garantir la fiabilité des résultats, il est conseillé de réaliser le test rapidement.
2. Tenir la pipette à la verticale et déposer 3 gouttes (env. 120 µl) de l'échantillon dans le puits de dépôt (S) de la cassette. Démarrer le chronomètre. Utiliser une nouvelle pipette pour chaque échantillon.

Éviter toute formation de bulles d'air dans les puits de dépôt de la cassette et ne pas déposer de solution dans la fenêtre des résultats.

Au début du test, un liquide coloré migre le long de la membrane.

3. Attendre que la ou les lignes colorées apparaissent.

Temps de lecture des tests:

Pour les tests pouvant être réalisés uniquement avec des **échantillons d'urine** (142000/142000N-10/142002), les résultats peuvent être lus après 3-5 minutes.

Pour les tests pouvant être réalisés avec des **échantillons d'urine et de sérum** (152000/152002), les résultats peuvent être lus 5 minutes après le dépôt des échantillons. Cependant, il est possible que les



ou



3-5 min



5 min

échantillons qui présentent une forte concentration en hCG génèrent un résultat positif dès 3 minutes.

Pour tous les tests, les résultats ne devraient pas être lus après 5 minutes.

Remarque: Si les résultats sont lus trop tard, le risque de faux positif est élevé. En effet, un temps d'incubation trop long permet une détection de faibles concentrations en hCG. Il est donc possible que des concentrations basales de femmes non enceintes ou de femmes ménopausées soient détectées.

10. Interprétation des résultats

Positif

Deux lignes colorées apparaissent sur la membrane. Une ligne colorée apparaît à hauteur de la zone de contrôle (C), une seconde ligne colorée apparaît à hauteur de la zone de test (T).



Négatif

Une ligne colorée apparaît au niveau de la zone de contrôle (C). Aucune ligne de couleur n'apparaît au niveau de la zone de test (T).



Non-valide

Aucune ligne n'apparaît à hauteur de la zone de contrôle. Les test sur lesquels aucune ligne de contrôle n'est apparue dans le temps d'évaluation fixé doivent être jetés. Contrôler la procédure d'exécution du test et répéter le test avec une nouvelle cassette. Dans le cas où le problème persiste, ne plus utiliser le kit et contacter le distributeur.



NOTE:

- L'intensité de la couleur de la ligne de test (T) peut varier selon la concentration des analytes présents dans l'échantillon. La moindre apparition d'une ligne colorée à hauteur de la zone de test (T) doit être considérée comme un résultat positif. Ce test permet une détection qualitative, la concentration en analytes dans l'échantillon ne peut être déterminée.
- Un volume d'échantillon insuffisant, une mauvaise manipulation ou des tests périmés sont les principales causes d'absence de ligne de contrôle.
- Si la ligne de test (T) présente une couleur très intense, il est possible que la ligne de contrôle (C) soit très de très faible intensité. Dans ce cas, le test est tout de même considéré valide.
- Si le résultat est négatif (pour des échantillons très dilués par exemple) et que la suspicion de grossesse persiste, il est recommandé de recommencer le test après 48 à 72 heures ou de réaliser un test quantitatif. En effet, il est possible que la concentration en hCG ne soit pas assez élevée. La première urine du matin contient la concentration en hCG la plus élevée.

11. Contrôle qualité

La cassette contient une procédure de contrôle 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 d'échantillon était 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 afin de confirmer la fiabilité du test.

12. Limites du test

- Le test NADAL® hCG Pregnancy est réservé au diagnostic *in-vitro* professionnel et à la détection qualitative de gonadotrophine chorionique humaine (hCG).
- Il est possible que les échantillons d'urine très dilués, présentant une densité très faible, contiennent une concentration en hCG non-représentative. Si le résultat du test est négatif et que la suspicion de grossesse persiste, il est recommandé de recommencer le test après 48 à 72 heures en utilisant la première urine du matin.
- Si le test est réalisé avant le premier jour de l'absence des règles, il est probable que le test génère des faux négatifs. Ce phénomène dépend fortement des variations de concentration en hCG différentes chez chaque femme. Si le test dont le seuil de détection est de 10 mIU/ml est utilisé quatre jours avant l'absence des règles, seuls 53 à 74% des grossesses seront détectées sur des échantillons d'urine (Littérature). Si une suspicion de grossesse persiste, recommencer le test plus tard avec la première urine du matin. Il est également possible de mesurer la concentration en hCG à l'aide d'une méthode alternative (sensible quantitative par exemple.)
- La hCG n'est, de manière générale, pas détectée par le test NADAL® hCG Pregnancy chez les hommes en bonne santé et fertile et chez les femmes en bonne santé et non-enceintes. Pendant la ménopause, les valeurs basales en hCG augmentent, entraînant la possible apparition de résultats faussement positifs avec le test au seuil de détection 10 mIU/ml.
- Peu de temps après la nidation dans l'utérus, de très faibles concentrations en hCG (<50 mIU/mL) sont présentes dans l'urine. Cependant, un nombre considérable de grossesse prend fin durant les trois premiers mois pour des raisons naturelles, il est recommandé de confirmer les résultats faiblement positifs à l'aide d'autres méthodes cliniques. Le test doit être réitéré ultérieurement avec un échantillon de la première urine du matin. Un deuxième test devrait fournir un test clairement positif.
- Un résultat négatif lors du renouvellement du test avec un échantillon de la première urine du matin peut être dû à une interruption spontanée de la grossesse. 22% des grossesses non détectées cliniquement se terminent par une fausse couche précoce sans être remarquée et perçue comme des règles légèrement en retard.
- D'autres facteurs peuvent être à l'origine d'une augmentation de la concentration en hCG générant un résultat positif du test, comme par exemple les maladies trophoblastiques, la grossesse molaire, le choriocarcinome, la tumeur testiculaire, le cancer de la prostate, le cancer du poumon ainsi que tous les médicaments à base de hCG.

- Les infections urogénitales peuvent être à l'origine d'un résultat de tests faussement positif. Les signes d'une infection urogénitale sont divers: concentration élevée de leucocytes, valeur pH basique, une concentration élevée de nitrite, érythrocyte, ou de protéine. Si une infection urogénitale est soupçonnée, réaliser une analyse urinaire à l'aide de bandelettes ou de frottis spécifiques. Les échantillons d'urine suspects devraient être analysés avec des analyses de laboratoire. Si un résultat positif est généré par le test, une grossesse ne devrait pas être diagnostiquée jusqu'à ce que toutes les options listées ci-dessus n'aient été exclues.
- Les tests sont calibrés pour une hCG calibrée. Les concentrations en hCG intactes et autres formes d'hCG dans le sérum et dans l'urine peuvent différer selon le stade de la grossesse. Au début de la grossesse, la concentration en hCG est très faible, des résultats contradictoires peuvent apparaître avec les deux matrices. Il est également possible que les tests détectant la bêta-hCG fournissent des résultats contradictoires.
- Pour les échantillons d'urine: À un stade avancé de la grossesse (5-8 semaines), il peut arriver que des quantités élevées de fragments hCG-beta-core soient détectées dans les urines. Ceci peut gêner la réaction et être à l'origine de faux-négatifs malgré une forte concentration en hCG. [7]
- Pour les échantillons de sérum: Comme avec tous les tests de détection utilisant des anticorps anti-souris, il est possible que les anticorps anti-souris (HAMA) interfèrent avec l'échantillon. Les échantillons de patients ayant reçu une préparation contenant des anticorps monoclonaux au bien d'un diagnostic ou d'une thérapie, peuvent contenir des HAMA (substances immunologiques interférentes). Ces échantillons peuvent générer des faux-positifs ou des faux-négatifs. Les anticorps hétérophiles contenus dans le sérum peuvent générer des résultats faussés.
- Un diagnostic clinique définitif ne devrait pas 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.

Résultats attendus:

La mesure de référence (sérum, 97,5 centiles, beta-hCG) chez les femmes en bonne santé et non-enceintes est de <3 mIU/ml. Cette valeur est <5 mIU/ml chez les femmes post-ménopausées. Cette source bibliographique indique même des valeurs plus élevées. La concentration en hCG augmente très rapidement après la fécondation, de manière à ce que des valeurs ≥10 mIU/ml sont présentes dès 10 jours après la fécondation (4 jours avant l'absence des règles). Le temps de doublement varie selon le déroulement de la grossesse. Il est de 2,5 jours en début de grossesse. L'urine est une matrice qui présente une forte variation individuelle, notamment selon l'ingestion de liquide. Pendant le premier trimestre de la grossesse, des concentrations situées entre 30 000 et 290.000 mIU/ml sont observées. Ces valeurs chutent entre 45.000-100.000 mIU/ml pendant les 2^{ème} et 3^{ème} trimestres. Après l'accouchement, les valeurs en hCG dans le sérum chutent et ne sont plus du tout détectables au bout de 11 à 17 jours. [1], [6]

13. Performance du test

Seuil de détection et plage de mesure

Le plus sensible des tests NADAL® hCG Pregnancy présente un seuil de détection de 10 mIU/ml (pour 142000/142000N-10/ 152000). Le seuil de détection supérieur est de 25 mIU/ml (pour 142002/152002) (Standardisé avec la 4^{ème} Préparation Internationale de Référence). Le test NADAL® hCG Pregnancy ne présente aucun effet prozone jusqu'à une concentration 600 000 mIU/ml.

Spécificité analytique:

Réactions croisées

L'étude sur la réaction croisée a été réalisée avec des hormones de structures voisines: hLH (300 mIU/ml), hFSH (1000 mIU/ml) et hTSH (1 mIU/ml). Le test NADAL® hCG Pregnancy n'a pas montré de réactions croisées. Les concentrations utilisées sont plus élevées que les valeurs physiologiques maximales attendues chez une femme en bonne santé.

Interférences

Des échantillons d'urine exempts de hCG et des échantillons d'urine au seuil de détection ont été mélangés à de nombreuses substances. Les résultats des tests n'ont été altérés par aucune de ces substances.

Substances	Concentration
Acétaminophène	0,2 mg/ml
Acide acétylsalicylique	0,2 mg/ml
Acide ascorbique	0,2 mg/ml
Atropine	0,2 mg/ml
Bilirubine	0,2 mg/ml
EDTA	0,2 mg/ml
Éthanol	1,0 %
Cafféine	0,2 mg/ml
Acide gentisique	0,2 mg/ml
Glucose	20 mg/ml
Hémoglobine	10 µg/ml
Carbamide	20 mg/ml
Acide urique	0,2 mg/ml
Créatine	0,2 mg/ml
Acide oxalique	0,4 mg/ml
THC	0,1 mg/ml

Performance du test

Lors d'études cliniques, des échantillons cliniques ont été testés avec le tests NADAL® hCG Pregnancy, avec d'autres tests rapides aux seuils de détection identiques, et avec une méthode enzymatique (EIA). La performance diagnostique relative a été calculée à l'aide des résultats. Les résultats sont présentés dans le tableau suivant:

Réf. 142002 (Urine 25 mIU/ml), Echantillon: Urine

NADAL® hCG Pregnancy	Autre test rapide hCG		
	Positif	Négatif	Total
	66	0	66
	Négatif	0	142
	Total	66	142
			208

Sensibilité diagnostique relative >99,9%

Spécificité diagnostique relative: >99,9%

Concordance générale : >99,9%

Réf. 142000/142000N-10 (Urine 10 mIU/ml), Echantillon: Urine

NADAL® hCG Pregnancy	Autre test rapide hCG		
		Positif	Négatif
	Positif	79	0
	Négatif	0	131
Total		79	131

Sensibilité diagnostique relative >99,9%

Spécificité diagnostique relative: >99,9%

Concordance générale : >99,9%

Réf. 152002, Urine/Sérum (25 mIU/ml), Echantillon: Urine

NADAL® hCG Pregnancy	EIA		
		Positif	Négatif
	Positif	130	0
	Négatif	0	178
Total		130	178

Sensibilité diagnostique relative >99,9%

Spécificité diagnostique relative: >99,9%

Concordance générale : >99,9%

Réf. 152002, Urine/Sérum (25 mIU/ml), Echantillon: Sérum

NADAL® hCG Pregnancy	EIA		
		Positif	Négatif
	Positif	169	0
	Négatif	0	250
Total		169	250

Sensibilité diagnostique relative: >99,9%

Spécificité diagnostique relative: >99,9%

Concordance générale : >99,9%

Réf. 152000, Urine/Sérum (10 mIU/ml), Echantillon: Urine

NADAL® hCG Pregnancy	EIA		
		Positif	Négatif
	Positif	94	0
	Négatif	0	106
Total		94	106

Sensibilité diagnostique relative: >99,9%

Spécificité diagnostique relative: >99,9%

Concordance générale : >99,9%

Réf. 152000, Urine/Sérum (10 mIU/ml), Echantillon: Sérum

NADAL® hCG Pregnancy	EIA		
		Positif	Négatif
	Positif	94	0
	Négatif	0	106
Total		94	106

Sensibilité diagnostique relative: >99,9%

Spécificité diagnostique relative: >99,9%

Concordance générale : >99,9%

14. Bibliographie

1. Ed. Lothar Thomas, Labor und Diagnose (8th Edition, 2012) TH Books, Chapter 38.3, 1859 ff
2. Butler SA et al. (2001) Detection of Early Pregnancy Forms of Human Chorionic Gonadotropin by Home Pregnancy Test Devices, Clinical Chemistry 47(12): 2131-2136
3. Lenton EA et al. (1982) Plasma concentrations of human chorionic gonadotropin from the time of implantation until the second week of pregnancy, Fertility and Sterility, 37(6): 773-778
4. Fritz MA et al. (1987) Doubling time of human chorionic gonadotropin (hCG) in early normal pregnancy: relationship to hCG concentration and gestational age, Fertility and Sterility, 47(4): 584-589

5. Stenman U-H et al. (2006) The classification, functions and clinical use of different isoforms of hCG, Human Reproduction Update 12(6): 769-84
6. <http://americanpregnancy.org/while-pregnant/hcg-levels/from-15-8-19,2:08pm>
7. Gronowski AM et al. (2009) False-Negative Results in Point-of-Care Qualitative Human Chorionic Gonadotropin (hCG) Devices Due to Excess hCGβ Core Fragment, Clinical Chemistry, 55 (7): 1389-1394
8. Gronowski AM et al (2009) False-Negative Results from Point-of-Care Qualitative Human Chorionic Gonadotropin (hCG) Devices Caused by Excess hCG Core Fragment Vary with Device Lot Number; Clin Chem 55:10, 1885-1886

Rev. 0, 2016-12-22 PF

Este manual contiene información sobre los siguientes test NADAL® hCG Pregnancy:

Ref.	Punto de corte	Envase
142000	10 mUI/ml en orina (test temprano)	Test casetes, individualmente sellados
142000N-10	10 mUI/ml en orina (test temprano)	Test casetes, en bolsa de transporte Minigrip
152000	10 mUI/ml en orina o suero (test temprano)	Test casetes, individualmente sellados
142002	25 mUI/ml en orina	Test casetes, individualmente sellados
152002	25 mUI/ml en orina o suero	Test casetes, individualmente sellados

1. Uso previsto

El test de embarazo NADAL® hCG Pregnancy (142002/152002) o el test de detección temprana NADAL® hCG Pregnancy (142000/142000N-10/152000) son inmunoensayos rápidos y visualwa para la detección cualitativa de la presunta presencia de gonadotropina coriónica humana (hCG) en muestras de orina o suero. Este test está diseñado para ayudar a la detección temprana del embarazo y sólo está indicado para el uso profesional.

2. Introducción y significado clínico

La gonadotropina coriónica humana (hCG) es una hormona glicoproteica producida por el desarrollo de la placenta poco después de la fecundación y que puede ser detectada en orina y suero en la primera etapa del embarazo.

En embarazos normales, la hCG se puede detectar tanto en suero como en orina a los 7 días de la concepción. El nivel de hCG sigue aumentando rápidamente, llegando a superar con frecuencia los 50 mUI/ml en la primera ausencia del periodo, y culmina finalmente en la semana 10-12 de embarazo alcanzando el intervalo de 30.000-290.000 mUI/ml.

La aparición temprana de hCG en orina y sangre poco después de la concepción y su consecuente rápido aumento de concentración hace que sea un marcador ideal para la detección temprana del embarazo.

Los niveles elevados de hCG similares a los de las etapas tempranas del embarazo, pueden estar relacionados con una mola hidatiforme o coriocarcinoma. Por esta razón, deben descartarse estas posibilidades antes de diagnosticar un embarazo.

El test NADAL® hCG Pregnancy es un inmunoensayo visual rápido para la detección de hCG a partir de una concentración de 10 mUI/ml ó 25 mUI/ml en orina (142000/142000N-10/142002) y/o suero (152000/152002).

Este test utiliza anticuerpos anti-hCG para detectar la hCG en orina (o suero). La especificidad de esta reacción inmune evita que se produzcan reacciones cruzadas con hormonas relacionadas estructuralmente (hFSH, hLH y hTSH) por encima de los niveles fisiológicos máximos esperados.

3. Principio del test

El test NADAL® hCG Pregnancy detecta la gonadotropina coriónica humana por medio de la interpretación visual del desarrollo del color en la tira reactiva interna. Los anticuerpos anti-hCG están inmovilizados en la región de la línea de test de la membrana. Los anticuerpos anti-ratón están inmovilizados en la región de la línea de control. Durante el test, la muestra reacciona con los anticuerpos anti-hCG conjugados con partículas coloreadas y recubriendo la almohadilla de la tira reactiva interna. La mezcla migra entonces a través de la membrana por acción capilar e interactúa con los reactivos de la membrana. Si hay suficiente hCG en la muestra, aparecerá una línea coloreada en la región de test de la membrana. La presencia de esta línea coloreada indica un resultado positivo, mientras que su ausencia indica un resultado negativo.

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 suficiente y que la membrana ha reaccionado correctamente.

4. Reactivos y materiales provistos

- 30 casetes de test NADAL® hCG Pregnancy (con pipetas desechables incluidas)
- 1 manual de instrucciones

5. Materiales adicionales

- Recipiente para la recolección de la muestra
- Cronómetro

6. Almacenamiento y conservación

Almacene los kits de test a 2-30°C hasta la fecha de caducidad impresa en el envase. Mantenga el casete en su envase sellado hasta su uso. No congele los dispositivos.

Proteja los componentes del test de su posible contaminación. No utilice el kit si hay evidencia de contaminación microbiana o precipitación. La contaminación biológica del dispositivo suministrado, recipientes o reactivos puede producir resultados falsos.

7. Advertencias y precauciones

- Sólo apto para el uso profesional de diagnóstico *in-vitro*.
- Lea atentamente todo el procedimiento del test antes de comenzar la prueba.
- No utilice el test después de la fecha de caducidad indicada en el envase.
- No debe utilizar el dispositivo si el envase está dañado.
- No reutilice los test.
- No añada la muestra al área de reacción (región de resultados).
- Evite tocar el área de reacción (región de resultados), a fin de evitar posibles contaminaciones.
- Realice este test únicamente con muestras de orina (y/o suero para 152000/152002) y no con otros líquidos.
- Lleve las muestras y los casetes de test a temperatura ambiente (15-30°C) antes de realizar la prueba.
- Evite la contaminación cruzada de las muestras utilizando un nuevo recipiente para cada una.
- No coma, beba o fume durante la manipulación de las muestras y la realización del 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 eliminación de las muestras.
- Este 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 patogénicos transmisibles. Por eso, se recomienda tratar este producto como potencialmente infeccioso y seguir las precauciones habituales durante su manipulación (p.ej. no ingerir ni inhalar).
- La humedad y la temperatura pueden 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

Muestras de orina:

- Recolecte una muestra de orina en un recipiente recolector de plástico o vidrio limpio, seco y que no contenga conservantes. A partir del primer día de ausencia del periodo, los niveles de hCG suelen ser tan elevados que se pueden utilizar muestras de orina recolectada a cualquier hora del día. Sin embargo, debe evitarse la ingestión excesiva de líquido (efecto de dilución).
- Si se utiliza el test en una etapa demasiado temprana, debe utilizarse la primera orina de la mañana, ya que suele contener la mayor concentración de hCG. Los test con punto de corte de 25 mUI/ml pueden realizarse desde 2 días antes de la fecha que se espera el periodo. Los test con punto de corte de 10 mUI/ml pueden realizarse, como muy pronto, 4 días antes de la fecha que se espera el periodo. Sin embargo, cuanto antes se realice el test, mayor es el riesgo de resultados negativos (consulte el apartado 12 "Limitaciones").
- Las muestras y los test deben llevarse a temperatura ambiente para una correcta ejecución del procedimiento. Las muestras de orina que muestran precipitados visibles deben ser centrifugadas, filtradas o dejadas sedimentar para obtener un sobrenadante claro. Sólo debe utilizarse el sobrenadante claro.
- Si no se va a realizar la prueba inmediatamente, las muestras de orina se deben almacenar a 2-8°C hasta un máximo de 48 horas. Si desea almacenarlas durante más tiempo, debe congelarlas por debajo de -20°C.
- Antes de la prueba, descongele completamente las muestras congeladas y mézclelas bien. Evite los ciclos repetidos de congelación y descongelación.

Muestra de suero (sólo para 152000 y 152002):

- Recolecte de forma aséptica una muestra de sangre mediante punción venosa.
- Para evitar la hemólisis, separe el suero de la masa coagulada lo antes posible. Utilice sólo muestras no hemolizadas. Las muestras que presenten partículas de

materia deben ser clarificadas por centrifugación antes de la prueba.

- Los sueros ictericos, lipémicos, hemolizados o contaminados pueden producir resultados incorrectos.
- El test debe realizarse inmediatamente después de la recolección de la muestra. No deje las muestras a temperatura ambiente durante periodos de tiempo prolongados. Las muestras de suero se pueden almacenar hasta 3 días a 2-8°C. Si desea almacenarlas durante más tiempo, debe congelarlas por debajo de -20°C.
- Lleve las muestras a temperatura ambiente antes de realizar la prueba. Antes de realizar el test, descongele completamente las muestras congeladas y mézclelas bien. Evite los ciclos repetidos de congelado y descongelado.

9. Procedimiento del test

Lleve los test a temperatura ambiente (15-30°C) antes de realizar la prueba.

1. Retire el casete de test de su envase sellado y sitúelo sobre una superficie limpia y plana. Etiquete el casete de test con una identificación del paciente o de control. Para unos mejores resultados, realice la prueba inmediatamente.

2. Sujete la pipeta en posición vertical y añada 3 gotas de la muestra (aproximadamente 120 µL) directamente en el pocillo correspondiente (S) del casete. Active el cronómetro.

Si se utiliza una micropipeta debe utilizarse una nueva punta de pipeta para cada muestra.

Evite la formación de burbujas en el pocillo de muestra (S) y no añada ninguna solución en la región de resultados.

Una vez que la prueba empiece a funcionar, observará un líquido coloreado que migra a lo largo de la membrana.

3. Espere a que aparezca la línea/s coloreada/s. **Tiempo de lectura:** para los test que se utilizan sólo con **muestras de orina** (142000/142000N-10/142002), el tiempo de lectura es de 3-5 minutos. Los test que se utilizan con muestras de **orina o suero** (152000/152002) deben leerse 5 minutos después de añadir la muestra, aunque las muestras con altas concentraciones de hCG pueden mostrar resultados positivos con estos test en sólo 3 minutos.

Para todos los test, el tiempo de lectura no debe superar los 5 minutos.

Nota: con un tiempo de lectura mayor, aumenta el riesgo de resultados positivos falsos, puesto que el aumento de concentraciones bajas de hCG se detecta con un mayor tiempo de incubación. Por esta razón, en algunos casos se pueden también detectar concentraciones basales en mujeres no embarazadas, especialmente en la etapa de la menopausia.



o bien



3-5 min



5 min

10. Interpretación del resultado

Positivo:

Aparecen dos líneas coloreadas en la región de control (C). No aparece ninguna línea coloreada en el área de la línea de test (T).



Negativo:

Sólo aparece una línea coloreada en la región de control (C). No aparece ninguna línea coloreada en el área de la línea de test (T).



No válido:

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



Nota:

- La intensidad de la línea en el área de test (T) puede variar en función de la concentración de antígenos presentes en la muestra. Por eso, cualquier sombra coloreada en la región de la línea de test se debe considerar positiva. Recuerde que este test sólo es cualitativo y no puede determinar la concentración del analito en la muestra.
- 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.
- Si la línea de test (T) es muy intensa, la línea de control (C) puede ser muy pálida. El resultado del test, sin embargo, debe considerarse válido.
- Si el resultado del test es negativo (posiblemente con muestras muy diluidas) y hay, sin embargo, sospecha de embarazo, debe repetirse la prueba a las 48-72 horas o realizarse, además, un test cuantitativo, puesto que la concentración de hCG puede que no sea suficientemente alta. La primera orina de la mañana contiene la concentración más alta de hCG.

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 suficiente, que la membrana ha reaccionado correctamente y que la técnica del procedimiento ha sido adecuada.

Las *buenas prácticas de laboratorio (BLP)* recomiendan el uso de materiales de control para asegurar que el funcionamiento del test es correcto.

12. Limitaciones

- El test NADAL® hCG Pregnancy está indicado para el uso profesional de diagnóstico *in-vitro* y sólo debe ser utilizado

para la detección cualitativa de gonadotropina coriónica humana (hCG).

- Las muestras de orina muy diluidas que presenten baja densidad relativa puede que no contengan niveles representativos de hCG. Si se sigue sospechando de un embarazo a pesar de obtener un resultado negativo con el test, debe recolectarse una muestra de la primera orina de la mañana a las 48-72 horas.
- Si se utilizan los test antes del día de la ausencia del periodo, hay un riesgo de resultados negativos falsos debido a las fluctuaciones individuales de las concentraciones de hCG. Según la literatura disponible, si se utilizan test de 10 mUI/ml 4 días antes de la fecha que se espera el periodo, los test de orina sólo detectarán el 53-74% de los embarazos. Si se sospecha un embarazo, debe volver a realizarse el test un tiempo después con la primera orina de la mañana. También se puede determinar la concentración de hCG utilizando un método cuantitativo más sensible.
- En hombres sanos y mujeres fértiles sanas no embarazadas, normalmente no se puede detectar hCG con el test NADAL® hCG Pregnancy. Los valores basales de hCG aumentan en la menopausia, por lo que se pueden producir resultados positivos falsos especialmente con los test de 10 mUI/ml.
- En la orina hay presentes niveles muy bajos de hCG (<50 mUI/mL) desde poco después de la implantación del óvulo fecundado en el útero. Sin embargo, un número significativo de embarazos abortan por razones naturales durante el primer trimestre, por lo que, si el resultado es débilmente positivo debe confirmarse utilizando otros métodos clínicos. Si fuese necesario, el test debe repetirse con la primera orina de la mañana en un momento posterior. El resultado de la repetición del test debe ser claramente positivo.
- Si después de un resultado positivo débil, el resultado de la repetición del test con la primera orina de la mañana en un momento posterior es negativo, podría deberse a un aborto espontáneo. Aproximadamente el 22% de los embarazos no detectados clínicamente terminan con un aborto espontáneo y se perciben como un período que llega con un poco retraso.
- Además del embarazo, son varias las causas que pueden provocar niveles altos de hCG. El embarazo molar, coriocarcinoma, tumores testiculares, cáncer de próstata o de pulmón, así como medicación que contenga hCG pueden provocar niveles elevados de hCG y, por lo tanto, producir resultados positivos con este test.
- Las infecciones genito-urinarias pueden producir un resultado positivo falso con el test de hCG. Entre los indicativos de infecciones genito-urinarias están un aumento del número de leucocitos, un pH básico, una mayor cantidad de nitritos, eritrocitos o proteínas en la orina. En caso de sospecha, verifíquelo mediante tiras de test de orina o test de hisopos específicos. Las muestras de orina muy sospechosas deben ser verificadas por medio de ensayos de laboratorio. En caso de un resultado positivo, no se debe diagnosticar el embarazo hasta descartar las posibilidades anteriormente mencionadas.

- Los test están calibrados para hCG intacto. Las proporciones de hCG intacto y otras formas de hCG en suero y orina pueden diferir en función de la etapa del embarazo. Especialmente al comienzo del embarazo, cuando los valores de hCG aún son bajos se pueden producir, en algunos casos, resultados divergentes para ambos materiales de la muestra. En el comienzo del embarazo también se pueden observar, aunque raramente, resultados diferentes con test basados en la detección de beta-hCG.
- Para muestras de orina: en algún caso, en etapas más avanzadas del embarazo (aproximadamente entre las semanas 5-8 del embarazo), puede haber en la orina cantidades elevadas de fragmentos de hCG-beta-núcleo que obstaculizan la reacción de detección y producen resultados negativos falsos a pesar de la alta concentración de hCG. [7]
- Para muestras de suero: al igual que con todos los ensayos que utilizan anticuerpos anti-ratón, hay una posibilidad de interferencia con anticuerpos anti-ratón (HAMA) en la muestra. Las muestras de pacientes que han recibido preparaciones de anticuerpos monoclonales para el diagnóstico o terapia pueden contener HAMA (sustancias inmunológicamente interferentes). Estas muestras pueden causar resultados falsos tanto positivos como negativos. Los anticuerpos heterófilos en suero también pueden causar resultados erróneos.
- Al igual que con otros test, un diagnóstico clínico definitivo no debe estar basado en los resultados de un único test, sino que debe ser elaborado por un médico tras evaluar todos los hallazgos y pruebas clínicas. Por esta razón, se recomienda confirmar los resultados obtenidos con otros métodos de test o interpretarlos en conjunto con todos los hallazgos clínicos.

Valores esperados:

El intervalo de referencia (suero, 97,5 percentil, beta hCG) de mujeres sanas, fértiles y no embarazadas es < 3 mUI/ml. En mujeres postmenopáusicas este valor aumenta hasta < 5 mUI/ml. Sin embargo, en otra literatura se pueden encontrar algunos valores elevados aislados. Después de la fecundación se produce un aumento brusco, de modo que a los 10 días de la fecundación (4 días antes de la ausencia del periodo), suelen alcanzarse valores ≥ 10 mUI/ml. El tiempo de duplicación varía durante el transcurso del embarazo y es de aproximadamente 2,5 días al comienzo del embarazo. Debido a las variaciones en la absorción de líquido hay una alta variabilidad individual de las concentraciones de hCG en la orina. En el transcurso del primer trimestre se determinan concentraciones de 30.000-290.000, que luego disminuyen en el segundo y tercer trimestre a valores de 45.000-100.000 mUI/ml. Después del nacimiento, los valores séricos de hCG disminuyen y ya no son detectables después de aproximadamente 11-17 días. [1], [6]

13. Características del rendimiento

Límite de detección e intervalo de medición

El menor punto de corte de los test NADAL® hCG Pregnancy se establece en 10 mUI/ml (para 142000/142000N-10/152000) o 25 mUI/ml (para 142002/152002) (calibración con el 4º IRP de hCG). Los test NADAL® hCG Pregnancy no muestran ningún

efecto prozona hasta una concentración máxima de 600.000 mUI/ml.

Especificidad analítica

Reacciones cruzadas

En un estudio de reactividad cruzada con las hormonas estructuralmente relacionadas hLH (300 mUI/ml), hFSH (1000 mUI/ml) y hTSH (1 mUI/ml), los test NADAL® hCG Pregnancy no mostraron reactividad cruzada. Las concentraciones utilizadas son mayores que los valores fisiológicos máximos esperados en mujeres sanas.

Interferencia

Se añadieron numerosos componentes tanto a muestras de orina con concentraciones de hCG en el punto de corte, como a muestras de orina sin hCG. No se observó interferencia de ninguno de los componentes con la formación de los resultados.

Sustancia	Concentración
Acetaminofeno	0,2 mg/ml
Ácido acetilsalicílico	0,2 mg/ml
Ácido ascórbico	0,2 mg/ml
Atropina	0,2 mg/ml
Bilirrubina	0,2 mg/ml
EDTA	0,2 mg/ml
Etanol	1,0%
Cafeína	0,2 mg/ml
Ácido gentsílico	0,2 mg/ml
Glucosa	20 mg/ml
Hemoglobina	10 µg/ml
Urea	20 mg/ml
Ácido úrico	0,2 mg/ml
Creatinina	0,2 mg/ml
Ácido oxálico	0,4 mg/ml
THC	0,1 mg/ml

Características del rendimiento de diagnóstico

Se realizaron estudios clínicos de los test NADAL® hCG Pregnancy con material clínico de muestra en comparación con otros test rápidos con idéntico punto de corte o con el inmunoensayo enzimático (EIA). Las características relativas de rendimiento diagnóstico se calcularon sobre la base de los resultados. En la siguiente tabla se muestran los resultados:

Ref. 142002 (test de orina de 25 mUI/ml), muestra: orina

Test	Otro test rápido de hCG		
	Positivo	Negativo	Total
	Positivo	Negativo	Total
NADAL® hCG Pregnancy	66	0	66
	0	142	142
	66	142	208

Sensibilidad diagnóstica relativa: >99,9%

Especificidad diagnóstica relativa: >99,9%

Concordancia general: >99,9%

Ref. 142000/142000N-10 (test de orina 10 mUI/ml), muestra: orina

Test	Otro test rápido de hCG		
	Positivo	Negativo	Total
	Positivo	Negativo	Total
NADAL® hCG Pregnancy	79	0	79
	0	131	131
	79	131	210

Sensibilidad diagnóstica relativa: >99,9%

Especificidad diagnóstica relativa: >99,9%

Concordancia general: >99,9%

Ref. 152002, test de orina/suero (25 mUI/ml), muestra: orina

Test		EIA		
		Positivo	Negativo	Total
NADAL®	Positivo	130	0	130
hCG	Negativo	0	178	178
Pregnancy	Total	130	178	308

Sensibilidad diagnóstica relativa: >99,9%

Especificidad diagnóstica relativa: >99,9%

Concordancia general: >99,9%

Ref. 152002, test de orina/suero (25 mUI/ml), muestra: suero

Test		EIA		
		Positivo	Negativo	Total
NADAL®	Positivo	169	0	169
hCG	Negativo	0	250	250
Pregnancy	Total	169	250	419

Sensibilidad diagnóstica relativa: >99,9%

Especificidad diagnóstica relativa: >99,9%

Concordancia general: >99,9%

Ref. 152000, test de orina/suero (10 mUI/ml), muestra: orina

Test		EIA		
		Positivo	Negativo	Total
NADAL®	Positivo	94	0	94
hCG	Negativo	0	106	106
Pregnancy	Total	94	106	200

Sensibilidad diagnóstica relativa: >99,9%

Especificidad diagnóstica relativa: >99,9%

Concordancia general: >99,9%

Ref. 152000, test de orina/suero (10 mUI/ml), muestra: suero

Test		EIA		
		Positivo	Negativo	Total
NADAL®	Positivo	94	0	94
hCG	Negativo	0	106	106
Pregnancy	Total	94	106	200

Sensibilidad diagnóstica relativa: >99,9%

Especificidad diagnóstica relativa: >99,9%

Concordancia general: >99,9%

14. Referencias

1. Ed. Lothar Thomas, Labor und Diagnose (8th Edition, 2012) TH Books, Chapter 38.3, 1859 ff
2. Butler SA et al. (2001) Detection of Early Pregnancy Forms of Human Chorionic Gonadotropin by Home Pregnancy Test Devices, Clinical Chemistry 47(12): 2131-2136
3. Lenton EA et al. (1982) Plasma concentrations of human chorionic gonadotropin from the time of implantation until the second week of pregnancy, Fertility and Sterility, 37(6): 773-778
4. Fritz MA et al. (1987) Doubling time of human chorionic gonadotropin (hCG) in early normal pregnancy: relationship to hCG concentration and gestational age, Fertility and Sterility, 47(4): 584-589
5. Stenman U-H et al. (2006) The classification, functions and clinical use of different isoforms of HCG, Human Reproduction Update 12(6): 769-84
6. <http://americanpregnancy.org/while-pregnant/hcg-levels/from-15-8-19-2:08-pm>
7. Gronowski AM et al. (2009) False-Negative Results in Point-of-Care Qualitative Human Chorionic Gonadotropin (hCG) Devices Due to Excess hCGβ Core Fragment, Clinical Chemistry, 55 (7): 1389-1394
8. Gronowski AM et al (2009) False-Negative Results from Point-of-Care Qualitative Human Chorionic Gonadotropin (hCG) Devices Caused by Excess hCG Core Fragment Vary with Device Lot Number; Clin Chem 55:10, 1885-1886

Rev. 0, 2016-12-22 MP

Queste istruzioni per l'uso contengono informazioni relative al seguente test NADAL® hCG Pregnancy:

Ref.	Livello di Cut-off	Confezione
142000	10 mIU/ml in urina (test preliminare)	Test a cassetta confezionati singolarmente
142000N-10	10 mIU/ml in urina (test preliminare)	Test a cassetta, in custodia per il trasporto
152000	10 mIU/ml in urina oppure siero (test preliminare)	Test a cassetta confezionati singolarmente
142002	25 mIU/ml in urina	Test a cassetta confezionati singolarmente
152002	25 mIU/ml in urina oppure siero	Test a cassetta confezionati singolarmente

1. Scopo del test

Il test NADAL® hCG Pregnancy (142002/152002) oppure il test NADAL® hCG Pregnancy Early Test (142000/142000N-10/152000) è un immunodosaggio visivo, rapido per l'individuazione qualitativa, presumibile della gonadotropina corionica umana (hCG) in campioni di urina umana oppure siero. Il test è concepito come supporto nella diagnosi preliminare di una gravidanza ed è concepito solo per uso professionale.

2. Introduzione e Significato Clinico

La gonadotropina corionica umana (hCG) è un ormone glicoproteico prodotto dalla placenta poco dopo la fecondazione e può essere rilevato già negli stadi iniziali della gravidanza in urina e siero.

Nelle gravidanze normali, l'hCG può essere rilevato sia nel siero che nell'urina già 7 giorni dopo il concepimento. Il livello di hCG continua ad aumentare molto rapidamente, spesso superando i 50 mIU/ml dal primo ciclo mestruale mancato per arrivare al culmine tra la 10 e la 12 settimana di gravidanza oscillando tra 30,000 e 290,000 mIU/ml.

La comparsa di hCG nell'urina e nel sangue poco dopo il concepimento ed il successivo rapido aumento della sua concentrazione lo rendono il marker ideale per la diagnosi preliminare di gravidanza.

Livelli elevati di hCG però, possono essere associati a mola idatiforme oppure carcinoma. Pertanto, prima di emettere la diagnosi di una gravidanza sarà bene escludere tali possibilità.

Il test NADAL® hCG Pregnancy è un immunodosaggio visivo, rapido per la rilevazione di hCG ad una concentrazione di 10 mIU/ml o 25 mIU/ml in urina (142000/142000N-10/142002) e/o siero (152000/152002).

Il test utilizza anticorpi anti-hCG per rilevare l'hCG nell'urina (oppure siero). La specificità di questa reazione immune esclude reattività incrociata con gli ormoni strutturalmente legati (hFSH, hLH e hTSH) fino ai massimi livelli fisiologici anticipati.

3. Principio del Test

Il test NADAL® hCG Pregnancy rileva la gonadotropina corionica umana attraverso l'interpretazione visiva dello sviluppo di

colore sulla striscia interna del test. Gli anticorpi anti-hCG sono immobilizzati sulla regione della linea del test. Gli anticorpi anti-topo sono immobilizzati sulla regione della linea di controllo. Durante il test, il campione reagisce con gli anticorpi anti-hCG coniugati a particelle colorate che rivestono il tampone coniugato della membrana. Il composto migra poi lungo la membrana per azione capillare e va ad interagire con i reagenti presenti sulla membrana. Se nel campione è presente una quantità sufficiente di hCG, si sviluppa una linea colorata nella regione della linea del test sulla membrana. La presenza di questa linea colorata nella regione del test indica un risultato positivo mentre la sua assenza è indice di un risultato negativo.

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

- 30 test a cassetta NADAL® hCG Pregnancy (pipette monouso incluse)
- 1 istruzioni per l'uso

5. Altri materiali richiesti

- Contenitore di raccolta del campione
- Timer

6. Conservazione e Stabilità

Il kit di test va conservato a 2-30°C fino alla data di scadenza riportata sulla confezione. I test vanno conservati nella loro confezione fino all'utilizzo. Non congelare.

Prevenire la contaminazione dei componenti del kit di test. Non utilizzare in caso di evidente contaminazione microbica o deterioramento. La contaminazione biologica delle pipette, dei contenitori di raccolta del campione oppure dei reagenti può portare a risultati inaccurati.

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 il test se la confezione dovesse risultare danneggiata.
- Non riutilizzare i test.
- Non aggiungere i campioni all'area di risultato (result area).
- Al fine di evitare la contaminazione non toccare l'area di risultato (result area).
- Utilizzare esclusivamente campioni di urina (e/o campioni di siero per 152000/152002) e nessun altro liquido.
- Portare i componenti del test ed i campioni a temperatura ambiente (15-30°C) prima di eseguire il test.
- Evitare il rischio di contaminazione incrociata utilizzando sempre un nuovo contenitore di raccolta per ogni campione.
- 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).
- Umidità o temperature elevate possono influenzare in maniera negativa i risultati del test.
- I materiali utilizzati nello svolgimento del test vanno smaltiti nel rispetto delle regolamentazioni locali.

8. Preparazione e Raccolta del Campione

Campioni di Urina:

- Raccogliere il campione di urina in un contenitore di raccolta del campione asciutto e pulito di plastica o vetro senza conservanti. Fin dal primo giorno di ciclo mancato i livelli di hCG sono generalmente così alti che possono essere utilizzati i campioni di urina raccolti in qualsiasi momento della giornata. In ogni caso, evitare di assumere grosse quantità di liquidi (effetto di diluizione).
- Se il test viene utilizzato ancora prima, allora preferire l'urina delle prime ore del mattino che generalmente contiene la concentrazione più alta di hCG. Per i test con un livello di cut-off pari a 25 mIU/ml, il test andrebbe condotto 2 giorni prima del ciclo mestruale atteso. Per i test con un livello di cut-off pari a 10 mIU/ml, il primo momento possibile per l'esecuzione del test è 4 giorni prima del ciclo mestruale atteso. Comunque, il rischio di risultati falsi negativi aumenta in base a quanto presto viene fatto il test (vedere il punto 12 'Limiti del Test').
- I campioni ed i test vanno portati a temperatura ambiente per il corretto svolgimento della procedura del test. I campioni di urina che contengono precipitati visibili ad occhio nudo vanno centrifugati, filtrati o lasciati depositare per ottenere un supernatante chiaro necessario per il test. Per eseguire il test, utilizzare solo supernatanti chiari.
- Se il test non viene eseguito immediatamente, conservati al fresco i campioni di urina a 2-8°C per un massimo di 48 ore. Per conservazioni prolungate, i campioni vanno conservati a -20°C.
- Prima di eseguire il test, i campioni congelati vanno fatti scongelare completamente e mescolati bene. Evitare episodi ripetuti di congelamento e scongelamento dei campioni.

Campione di siero (solo per 152000 e 152002):

- Raccogliere il campione di sangue attraverso prelievo venoso.
- Per evitare emolisi, separare il siero il prima possibile. Utilizzare solo campioni chiari non emolizzati. I campioni

contenenti particelle visibili dovrebbero essere chiarificati tramite centrifuga prima del test.

- Campioni di siero itterici, lipemici, emolizzati e contaminati possono portare a risultati scorretti.
- Eseguire il test immediatamente dopo la raccolta del campione. Non lasciare il test a temperatura ambiente per lunghi periodi di tempo. Campioni di siero possono essere conservati tra 2-8°C fino a 3 giorni. Per conservazioni prolungate, i campioni vanno conservati a -20°C.
- Portare i campioni a temperatura ambiente prima di eseguire il test. Prima di eseguire il test, i campioni congelati vanno fatti scongelare completamente e mescolati bene. Evitare episodi ripetuti di congelamento e scongelamento dei campioni.

9. Procedura del Test

Portare i test ed i campioni a temperatura ambiente (15-30°) prima di eseguire il test.

1. Rimuovere il test a cassetta dalla confezione ed utilizzarlo nel più breve tempo possibile. Etichettare il test con il nome del paziente o il numero identificativo corrispondente. Per ottenere i risultati migliori, il test dovrebbe essere eseguito immediatamente.

2. Mantenendo la pipetta verticalmente, aggiungere 3 gocce di campione (circa 120 µL) direttamente al pozzetto di raccolta del campione (S) del test a cassetta. Avviare il timer.

Nel caso venga utilizzata una micropipetta, utilizzarne una nuova per ogni campione.

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.

Quando il test comincia a funzionare, potrete osservare un liquido colorato migrare lungo la membrana.

3. Attendere la comparsa delle linee colorate. **Tempo di lettura:** Per i test utilizzati solo con i **campioni di urina** (142000/ 142000N-10/142002) il tempo di lettura è 3-5 minuti. Per i test utilizzati con **campioni di urina oppure siero** (152000/ 152002), il risultato andrebbe letto 5 minuti dopo l'aggiunta del campione, anche se campioni contenenti alte quantità di hCG potrebbero mostrare risultati positivi già dopo soli 3 minuti. Per tutti i test, il tempo di lettura non dovrebbe comunque superare i 5 minuti.

Nota bene: Un tempo di lettura prolungato il rischio di falsi risultati positivamente alterato che basse concentrazioni di hCG in aumentosono rilevate dopo un periodo di incubazione prolunga. Come risultato, in casi rari, anche concentrazioni basali di donne non incinte, soprattutto donne in menopausa possono essere rilevate.



oppure



3-5 min



5 min

10. Interpretazione dei risultati

Positivo:

Compaiono due linee colorate sulla membrana. Una linea colorata nella regione della linea di controllo (C) e una linea nella regione della linea del test (T).



Negativo:

Only one coloured line appears in the control line region (C). No coloured line appears in the test line region (T).



Non valido:

The control line 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 local distributor.



Nota bene:

- The colour intensity in the test line region (T) may vary depending on the concentration of the analyte present in the specimen. Therefore, any shade of colour in the test line region should be considered positive. Note that this is a qualitative test only and it cannot determine the concentration of the analyte in the specimen.
- 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.
- In caso di una linea del test (T) molto forte, la linea di controllo (C) può risultare sbiadita. Il risultato del test va comunque considerato positivo.
- In caso di un risultato negativo (possibilmente dovuto ad un campione molto diluito) dove c'è comunque il sospetto di una gravidanza, il test andrebbe ripetuto dopo 48-72 ore o in aggiunta andrebbe eseguito un test quantitativo visto che la concentrazione di hCG potrebbe non essere abbastanza elevata. La prima urina del mattino contiene la concentrazione più elevata di hCG.

11. Controllo Qualità

Un controllo procedurale interno è inserito nel test a cassetta:

La linea colorata che compare in corrispondenza della regione della linea di controllo (C) è da considerarsi un controllo procedurale interno. Ciò conferma che è stato aggiunto il giusto volume di campione, che la migrazione lungo la membrana è avvenuta correttamente e che sono state applicate le corrette tecniche procedurali.

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

- I test NADAL® hCG Pregnancy sono concepiti per uso diagnostico professionale *in-vitro* e dovrebbero essere

impiegati esclusivamente per l'individuazione qualitativa della gonadotropina corionica umana (hCG).

- Campioni di urina molto diluiti, mostrano una gravità specifica bassa e potrebbero non contenere livelli sufficienti di hCG. In caso di risultato negativo ma se il sospetto di gravidanza è ancora attuale, si consiglia di ripetere il test dopo 48-72 ore utilizzando la prima urina del mattino.
- Se i test vengono utilizzati prima del primo giorno del ciclo mestruale mancato c'è il rischio che si verifichino risultati falsi negativi dovuti alla fluttuazione individuale di hCG. In base a quanto noto, se i test da 10 mIU/ml sono utilizzati 4 giorni prima del ciclo mestruale atteso, solo circa il 53-74% delle gravidanze sarà rilevato utilizzando campioni di urina. Se il sospetto di una gravidanza rimane, si dovrebbe allora ripetere il test in un momento successivo utilizzando il campione di urina del mattino. In alternativa, la concentrazione di hCG può essere rilevata utilizzando un metodo quantitativo più sensibile.
- In uomini sani e in donne sane, fertili e non incinte non è possibile rilevare hCG utilizzando i test NADAL® hCG Pregnancy. I valori basali di hCG aumentano in menopausa così che in casi rari, soprattutto con i test da 10 mIU/ml potrebbero verificarsi dei falsi risultati positivi.
- Livelli molto bassi di hCG (<50 mIU/mL) sono presenti nell'urina oppure nel siero poco dopo l'impianto di un ovulo fertilizzato nell'utero. Comunque, dato che un numero significativo di gravidanze termina nel primo trimestre per via di aborti naturali, un risultato del test che sia leggermente positivo andrebbe verificato utilizzando altri metodi clinici. Se necessario, il test andrebbe ripetuto nuovamente utilizzando la prima urina del mattino ad uno stadio un po' più avanzato. Il risultato del test ripetuto dovrebbe essere chiaramente positivo.
- Se, dopo un risultato debolmente positivo, il risultato del test ripetuto utilizzando la prima urina del mattino dovesse essere negativo, la causa potrebbe risiedere in un aborto spontaneo. Circa il 22% delle gravidanze non rilevate clinicamente si termina con un aborto inosservato e vengono percepite come un leggero ritardo del ciclo mestruale.
- Una serie di condizioni diverse dalla gravidanza, incluse malattia trofoblastiche quali gravidanze molar, carcinoma, tumori testicolari, cancro alla prostata e cancro al polmone così come i medicinali contenenti hCG causano elevati livelli di hCG che possono essere identificati come positivi dal test.
- Anche infezioni genito-urinarie possono condurre ad un risultato positivo del test. Un numero elevato di leucociti, un pH basico, un aumento di nitriti, eritrociti e proteine nelle urine sono alcuni degli indicatori di infezioni genito-urinarie. In caso di sospetto, verificare attraverso analisi delle urine oppure tamponi specifici. Campioni di urina molto sospetti andrebbero verificati in laboratorio. In caso di risultato positivo, non bisognerebbe emettere una diagnosi di gravidanza se prima non sono state escluse le possibilità menzionate sopra.
- I test sono calibrati per hCG intatto. Le proporzioni di hCG intatto ed altre forme di hCG nel siero e nell'urina potrebbero differire a seconda dello stadio della gravidanza.

Test NADAL® hCG Pregnancy

(Ref. 142000/ 142000N-10/ 152000/ 142002/ 152002)



Soprattutto all'inizio della gravidanza, quando i valori di hCG sono ancora bassi, ciò può portare in rari casi a risultati fuorvianti per entrambe i tipi di campione. Raramente, all'inizio della gravidanza, risultati fuorvianti possono essere osservati con test basati sulla rilevazione di beta-hCG.

- Per campioni di urina: Raramente, ad uno stadio più avanzato della gravidanza, (circa 5-8 settimane di gestazione), possono essere presenti nel campione di urina quantità maggiori di frammenti di hCG-beta-core intralciando la rilevazione della reazione e portando a falsi negativi nonostante l'elevata concentrazione di hCG. [7]
- Per i campioni di siero: Come per tutti i saggi che utilizzano anticorpi anti-tipo, c'è la possibilità di interferenza con gli anticorpi anti-tipo (HAMA) nel campione. I campioni provenienti da pazienti che abbiano ricevuto preparazioni di anticorpi monoclonali per la diagnosi o per la terapia potrebbero contenere HAMA (sostanze immunologicamente interferenti). Tali campioni possono causare risultati falsi positivi o falsi negativi. Anche gli anticorpi eterofili nel siero possono causare risultati erranei.
- Come per tutti i test diagnostici, la diagnosi finale non dovrebbe basarsi esclusivamente sui risultati di un singolo test ma dovrebbe essere elaborata dal medico solo dopo la valutazione di tutte le analisi cliniche e di laboratorio condotte. Pertanto, si raccomanda di confermare i risultati ottenuti con un altro metodo di analisi o interpretarli in congiunzione con i dati clinici.

Risultati attesi:

Il parametro di riferimento (siero, 97,5 percentili, beta hCG) per una donna sana, fertile e non incinta è <3 mIU/ml. Nelle donne in post menopausa questo valore aumenta fino a <5 mIU/ml. Comunque, alcuni valori isolati più alti possono essere trovati in altre letterature. Dopo la fertilizzazione c'è un aumento consistente così che circa 10 giorni dopo la fertilizzazione (4 giorni prima del ciclo mestruale saltato), si raggiungono spesso valori pari a ≥10 mIU/ml. Il raddoppio dei valori varia durante la gravidanza ed è di circa 2,5 giorni all'inizio della gravidanza. A causa della grande differenza nell'assorbimento dei liquidi c'è una elevata variabilità individuale per le concentrazioni di hCG nell'urina. Nel corso del primo trimestre, vengono determinate le concentrazioni a 30,000-290,000, che poi diminuiscono nel II e III trimestre a valori quali 45,000-100,000 mIU/ml. Dopo il parto, i valori di hCG diminuiscono e non sono più rilevabili per circa 11-17 giorni. [1], [6]

13. Caratteristiche Tecniche**Limiti di rilevazione e intervallo di misurazione**

Il limite di rilevazione più basso dei test NADAL® hCG Pregnancy è fissato a 10 mIU/ml (per 142000/142000N-10/ 152000) oppure 25 mIU/ml (for 142002/ 152002) (Calibrazione con il 4th IRP di hCG). I test NADAL® hCG Pregnancy non mostrano alcun effetto prozona fino ad una concentrazione massima di 600,000 mIU/ml.

Specificità analitica**Reattività incrociata**

In uno studio sulla reattività incrociata con gli ormoni stutturalmente legati hLH (300 mIU/ml), hFSH (1000 mIU/ml)

e hTSH (1 mIU/ml), il test NADAL® hCG Pregnancy non ha mostrato alcuna reattività incrociata. Le concentrazioni usate sono più alte dei valori massimi fisiologicamente attesi in una donna sana.

Interferenza

Campioni di urina senza hCG e campioni di urina limitati contenenti concentrazioni di hCG al limite di rilevazione sono stati adulterati con numerose sostanze. Nessuna delle sostanze ha interferito con la comparsa del risultato.

Sostanza	Concentrazione
Acetaminofene	0.2 mg/ml
acido acetilsalicilico	0.2 mg/ml
acido Ascorbico	0.2 mg/ml
Atropina	0.2 mg/ml
Bilirubina	0.2 mg/ml
EDTA	0.2 mg/ml
Etanolo	1,0%
Caffeina	0.2 mg/ml
Acido Gentisico	0.2 mg/ml
Glucosio	20 mg/ml
Emoglobina	10 µg/ml
Urea	20 mg/ml
acido Urico	0.2 mg/ml
Creatinina	0.2 mg/ml
Acido Ossalico	0.4 mg/ml
THC	0.1 mg/ml

Caratteristiche Performance Diagnostica

I test NADAL® hCG Pregnancy sono stati testati in studi clinici con campioni clinici in comparazione con un altro test rapido con lo stesso livello di cut-off immunodosaggio enzimatico (EIA). Le relative caratteristiche della performance diagnostica sono state calcolate sulla base dei risultati. I risultati sono riassunti nella seguente tabella.

Ref. 142002 (test urina 25 mIU/ml), campione: urina

		Altro test rapido hCG		
test NADAL® hCG Pregnancy		Positivo	Negativo	Totale
	Positivo	66	0	66
	Negativo	0	142	142
	Totale	66	142	208

Sensibilità diagnostica relativa: >99,9%

Specificità diagnostica relativa: >99,9%

Andamento complessivo: >99,9%

Ref. 142000/142000N-10 (test urina 10 mIU/ml), campione: urina

		Altro test rapido hCG		
test NADAL® hCG Pregnancy		Positivo	Negativo	Totale
	Positivo	79	0	79
	Negativo	0	131	131
	Totale	79	131	210

Sensibilità diagnostica relativa: >99,9%

Specificità diagnostica relativa: >99,9%

Andamento complessivo: >99,9%

Ref. 152002, test urina/siero (25 mIU/ml), campione: urina

		EIA		
test NADAL® hCG Pregnancy		Positivo	Negativo	Totale
	Positivo	130	0	130
	Negativo	0	178	178
	Totale	130	178	308

Sensibilità diagnostica relativa: >99,9%

Specificità diagnostica relativa: >99,9%

Andamento complessivo: >99,9%

Ref. 152002, test urina/siero (25 mIU/ml), campione: siero

test NADAL® hCG Pregnancy	EIA		
		Positivo	Negativo
	Positivo	169	0
	Negativo	0	250
Totale		169	250
			419

Sensibilità diagnostica relativa: >99,9%

Specificità diagnostica relativa: >99,9%

Andamento complessivo: >99,9%

Ref. 152000, test urina/siero (10 mIU/ml), campione: urina

test NADAL® hCG Pregnancy	EIA		
	Risultati	Positivo	Negativo
	Positivo	94	0
	Negativo	0	106
Totale		94	106
			200

Sensibilità diagnostica relativa: >99,9%

Specificità diagnostica relativa: >99,9%

Andamento complessivo: >99,9%

Ref. 152000, test urina/siero (10 mIU/ml), campione: siero

test NADAL® hCG Pregnancy	EIA		
		Positivo	Negativo
	Positivo	94	0
	Negativo	0	106
Totale		94	106
			200

Sensibilità diagnostica relativa: >99,9%

Specificità diagnostica relativa: >99,9%

Andamento complessivo: >99,9%

14. Bibliografia

1. Ed. Lothar Thomas, Labor und Diagnose (8th Edition, 2012) TH Books, Chapter 38.3, 1859 ff
2. Butler SA et al. (2001) Detection of Early Pregnancy Forms of Human Chorionic Gonadotropin by Home Pregnancy Test Devices, Clinical Chemistry 47(12): 2131-2136
3. Lenton EA et al. (1982) Plasma concentrations of human chorionic gonadotropin from the time of implantation until the second week of pregnancy, Fertility and Sterility, 37(6): 773-778
4. Fritz MA et al. (1987) Doubling time of human chorionic gonadotropin (hCG) in early normal pregnancy: relationship to hCG concentration and gestational age, Fertility and Sterility, 47(4): 584-589
5. Stenman U-H et al. (2006) The classification, functions and clinical use of different isoforms of HCG, Human Reproduction Update 12(6): 769-84
6. <http://americanpregnancy.org/while-pregnant/hcg-levels/from-15-8-19,2:08pm>
7. Gronowski AM et al. (2009) False-Negative Results in Point-of-Care Qualitative Human Chorionic Gonadotropin (hCG) Devices Due to Excess hCGβ Core Fragment, Clinical Chemistry, 55 (7): 1389-1394
8. Gronowski AM et al (2009) False-Negative Results from Point-of-Care Qualitative Human Chorionic Gonadotropin (hCG) Devices Caused by Excess hCG Core Fragment Vary with Device Lot Number; Clin Chem 55:10, 1885-1886

Rev. 0, 2016-12-22 BN

Instrukcja obsługi zawiera informacje do następujących testów NADAL® hCG Pregnancy:

Nr kat.	Cut-off	Wielkość opakowania
142000	10 mIU/ml w moczu (wczesny test)	Testy kasetowe pakowane pojedynczo
142000N-10	10 mIU/ml w moczu (wczesny test)	Kasety testowe w woreczku transportowym Minigrip
152000	10 mIU/ml w moczu lub surowicy (wczesny test)	Testy kasetowe pakowane pojedynczo
142002	25 mIU/ml w moczu	Testy kasetowe pakowane pojedynczo
152002	25 mIU/ml w moczu lub surowicy	Testy kasetowe pakowane pojedynczo

1. Zastosowanie

Test NADAL® hCG Pregnancy (142002/152002) ew. test NADAL® hCG Pregnancy wczesny test (142000/142000N-10/152000) jest szybkim, wizualnym testem immunochromatograficznym do jakościowego, przypuszczalnego oznaczania ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej (hCG) w ludzkich próbkach moczu lub surowicy. Test służy jako środek pomocniczy przy diagnozie ciąży i przeznaczony jest wyłącznie do profesjonalnej diagnostyki *in-vitro*.

2. Wprowadzenie i znaczenie diagnostyczne

Ludzka gonadotropina kosmówkowa (hCG) to hormon glikoproteinowy, który krótko po zapłodnieniu jest produkowany przez łożysko w związku z czym, może zostać wykryty już we wczesnej fazie ciąży, w moczu lub surowicy.

Podczas normalnej ciąży, hCG może zostać wykryte w surowicy lub moczu już po 7 dniach od poczęcia. Stężenie hCG wzrasta bardzo gwałtownie, osiąga wraz z pierwszym nie pojawieniem się miesięczki wartość powyżej 50 mIU/ml i następnie osiąga najwyższy poziom w 10-12 tygodniu ciąży o wartości od 30.000 do 290.000 mIU/ml.

Wczesne pojawienie się hCG w moczu bezpośrednio po zapłodnieniu i jego szybko następujący wzrost stężenia, stają się znakomitym markerem do wczesnego oznaczania ciąży.

Podwyższone stężenie hCG, które porównywalne jest z początkowym stadium ciąży, może być powiązane z zakażeniami goniastymi lub rakiem kosmówki. Dlatego przed zdiagnozowaniem ciąży należy wykluczyć powyższe choroby.

Test NADAL® hCG Pregnancy jest szybkim, wizualnym testem immunochromatograficznym do oznaczania hCG od stężenia 10 mIU/ml lub 25 mIU/ml w moczu (142000/142000N-10/142002) oraz/albo surowicy (152000/152002).

Test używa przeciwciał przeciw hCG do oznaczania hCG w moczu (lub surowicy). Swoistość reakcji immunologicznej wyklucza reakcje krzyżowe z strukturalnie pokrewnymi hormonami (hFSH, hLH oraz hTSH) daleko poza przewidywane maksymalne stężenia fizjologiczne.

3. Zasada działania testu

Test NADAL® hCG Pregnancy wykrywa ludzką gonadotropinę kosmówkową poprzez wizualną interpretację rozwoju koloru na wewnętrznym pasku testowym. Przeciwciała przeciw hCG unieruchomione są w obszarze linii testowej membrany. Przeciwciała przeciw mysie unieruchomione są w obszarze linii

kontrolnej. Podczas badania próbka reaguje z przeciwciałami przeciw hCG, które sprzęgają się z kolorowymi cząsteczkami i powleczone są membranie. Mieszanka wędruje następnie przy pomocy sił kapilarnych wzdłuż membrany i zachodzi w interakcję z odczynnikami znajdującymi się na membranie. Jeżeli w próbce znajduje się wystarczająca ilość hCG, to w obszarze linii testowej pojawi się kolorowa linia. Pojawienie się tej kolorowej linii wskazuje na wynik pozytywny, podczas gdy brak linii oznacza wynik negatywny.

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

- 30 testów kasetowych NADAL® hCG Pregnancy (wraz z jednorazowymi pipetami)
- 1 instrukcja obsługi

5. Dodatkowo potrzebne materiały

- Pojemniki na próbkę
- Stoper

6. Data ważności i przechowywanie odczynników

Zestawy testowe powinny być przechowywane w temperaturze 2-30°C do daty użyteczności podanej na opakowaniu. Kaseta testowa powinna zostać w zamkniętym opakowaniu foliowym aż do momentu jej użycia. Nie zamrażać testów.

Test i komponenty testu należy chronić przed kontaminacją. Nie używać testów przy oznakach mikrobiologicznej kontaminacji lub wytrąceniu. Biologiczne zanieczyszczenie urządzeń dozujących, zbiorników lub próbek, 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 używać testu, jeżeli opakowanie foliowe jest uszkodzone.
- Nie używać ponownie tych samych testów.
- Nie pipetować próbek na pole reakcyjne (pole wyniku).
- Aby uniknąć zanieczyszczenia, nie należy dotykać pola reakcyjnego (pola wyniku).
- Do przeprowadzenia badania należy używać wyłącznie próbek moczu (i/albo próbek surowicy przy testach 152000/152002) i żadnych innych płynów.
- Przed przeprowadzeniem testu należy doprowadzić próbki do temperatury pokojowej (15-30°C).
- W celu uniknięcia zanieczyszczenia krzyżowego należy używać każdorazowo nowej próbówki dla każdej próbki.
- Nie jeść, nie pić i nie palić papierosów w obszarze, w którym pracuje się z próbkami oraz zestawami testowymi.
- 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 dla równieś standardowych dyrektyw dla odpowiedniej utylizacji próbek.
- Test ten zawiera produkty pochodzenia zwierzęcego. Certyfikowana wiedza o pochodzeniu i/lub o stanie sanitarnym zwierząt nie gwarantują 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).
- Wilgoć oraz wysokie temperatury mogą mieć wpływ na wyniki testu.
- Zużyte materiały testowe powinny być zutylizowane zgodnie z lokalnymi zaleceniami.

8. Pobieranie, przygotowywanie i przechowywanie próbek

Próbki moczu:

- Zebrać próbkę moczu do czystego i suchego pojemnika z tworzywa sztucznego lub szkła bez środków konserwujących. Od pierwszego dnia niepojawiającej się miesiączki, stężenia hCG są z reguły tak wysokie, że użyte mogą zostać próbki moczu z każdej pory dnia. Jednakże należy unikać nadmiernej absorpcji płynów (efekt rozcieńczenia).
- Jeżeli test zostanie przeprowadzony szybciej, należy użyć pierwszego porannego moczu, ponieważ ten zawiera najwyższe stężenie hCG. Dla testów o czułości 25 mIU/ml, możliwe jest badanie od 2 dni przed oczekiwaną miesiączką. Dla testów o czułości 10 mIU/ml, najwcześniejszym możliwym punktem dla przeprowadzenia testu to 4 dni przed oczekiwaną miesiączką. Ogólnie rośnie ryzyko fałszywie negatywnych wyników, im wcześniej badanie jest przeprowadzane (patrz punkt 12 "Ograniczenia testu").
- Dla właściwego wykonania testu, próbki oraz testy powinny być doprowadzone do temperatury pokojowej, przed przeprowadzeniem badania. Probki z widocznymi wytrąceniami, powinny zostać odwirowane, przefiltrowane lub pozostawione do osadzenia się cząsteczek, w celu otrzymania przejrzystego nadsącu do badania. Użyć wyłącznie przejrzystego nadsącu dla przeprowadzenia badania.
- Jeżeli test nie może być przeprowadzony bezpośrednio, to próbki powinny być przechowywane do 48 godzin w temperaturze 2-8°C. Przy długotrwałym przechowywaniu próbki powinny zostać zamrożone do temperatury -20°C.
- Zamrożone próbki powinny zostać całkowicie rozmrożone i dobrze wymieszane, przed rozpoczęciem testu. Probki nie mogą być ponownie zamrażane i rozmrażane.

Próbki surowicy (tylko dla 152000 i 152002):

- Pobrać próbkę krwi aseptycznie przez nakłucie żyłne.
- Jak najszybciej rozdzielić surowicę lub osocze z krwi, w celu uniknięcia hemolizy. Używać wyłącznie przejrzystych i niehemolizowanych próbek. Probki, które zawierają widoczne cząsteczki, powinny być oczyszczone przez odwirowanie przed przeprowadzeniem badania.

- Ikteryczne, lipemiczne, hemolizowane albo skażone surowice mogą prowadzić do błędnych wyników.
- W idealnym przypadku badanie powinno być przeprowadzane, bezpośrednio po pobraniu próbki. Nie należy pozostawiać próbek przez dłuższy okres czasu w temperaturze pokojowej. Probki surowicy mogą być przechowywane do 3 dni przy temperaturze 2-8°C. Przy długotrwałym przechowywaniu próbki powinny zostać zamrożone do temperatury -20°C.
- Przed przeprowadzeniem testu, należy doprowadzić próbki i kasety testowe do temperatury pokojowej. Zamrożone próbki powinny zostać całkowicie rozmrożone i dobrze wymieszane, przed rozpoczęciem testu. Probki nie mogą być ponownie zamrażane i rozmrażane.

9. Przeprowadzanie testu

Przed rozpoczęciem badania doprowadzić wszystkie testy i próbki do temperatury pokojowej (15-30°C).

1. Wyciągnąć kasety testową z zamkniętego opakowania foliowego i położyć ją na czystą i równą powierzchnię. Oznaczyć kasety testową numerem pacjenta oraz identyfikacją kontrolną. W celu osiągnięcia najlepszych wyników, test należy przeprowadzić bez opóźnienia.



2. Trzymać pipetę pionowo i dodać 3 krople próbki (ok. 120 µL) bezpośrednio do zagłębienia na próbkę (S) testu kasetowego. Włączyć stoper.

lub



Jeżeli używana jest mikropipeta, to dla każdej próbki należy użyć nowej końcówki pipety.
Unikać wytworzenia się pęcherzyków powietrza w zagłębieniu próbki (S) oraz nie aplikować roztworu do pola wyników.

3. Początek na pojawienie się kolorowej/owych linii. **Czas odczytywania wyników:** Dla testów z próbek moczu (142000/142000N-10/142002) czas do odczytania wyników wynosi 3-5 minut.



3-5 min

Testy z próbek **moczu lub surowicy** (152000/152002), należy odczytywać po upływie 5 minut po dodaniu próbki, przy czym próbki o wysokim stężeniu hCG, przy pomocy tych testów, mogą wykazywać pozytywne wyniki już po upływie 3 minut. Dla wszystkich testów czas odczytu nie może być dłuższy niż 5 minut.



5 min

Wskazówka: Przy dłuższych odczytach wyników, zwiększa się niebezpieczeństwo, fałszywie pozytywnych wyników, ponieważ wraz z wzrastającym czasem inkubacji, oznaczanych jest coraz więcej niższych stężeń hCG. Przez co w rzadkich przypadkach wykryte mogą zostać stężenia podstawowe, w szczególności u kobiet podczas menopauzy.

10. Interpretacja wyników

Pozytywny

Na membranie pojawiają się w 2 kolorowe linie. Jedna kolorowa linia pojawi się w obszarze linii kontrolnej (C), druga kolorowa linia pojawi się w obszarze linii testowej (T).



Negatywny

W obszarze linii kontrolnej (C) pojawia się kolorowa linia. W obszarze linii testowej (T) nie pojawia się kolorowa linia.



Nieważny

Linia kontrolna nie pojawia się. Wyniki testów, które po ustalonym czasie odczytu nie wytworzyły linii kontrolnej, muszą zostać odrzucone. Sprawdź przebieg procesu i powtórz badanie przy pomocy nowej kasety testowej. Jeżeli problem będzie występował nadal, nie używać już tego zestawu testowego i skontaktować się z dystrybutorem.



Wskazówka:

- Intensywność kolorów w obszarze linii testowych (T) może różnić się, w zależności od stężenia analitów, które zawarte są w próbce. Dlatego każdy odcień w obszarze linii testowej (T) powinien być traktowany, jako pozytywny wynik. Należy mieć na uwadze, że jest to test jakościowy i nie można nim określać stężeń analitów w próbce.
- Niewystarczająca objętość próbki, przeterminowane testy lub niewłaściwy sposób użytkowania testu, są najprawdopodobniej przyczynami niepojawienia się linii kontrolnej.
- W przypadku mocnej linii testowej T, intensywność kontrolnej C może wypaść słabo. Wynik testu w takim przypadku powinien być interpretowany jako pozytywny.
- W przypadku negatywnego wyniku testu (ew. przy bardzo rozcieńczonych próbkach), pomimo podejrzenia ciąży, test powinien zostać powtórzony po 48-72 godzinach lub przeprowadzony powinien zostać dodatkowy test ilościowy, ponieważ może się zdarzyć, że stężenie hCG nie jest jeszcze wystarczająco wysokie. Pierwszy poranny moc zawiera największe stężenie hCG.

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 zaleca stosowanie materiałów kontrolnych do oznaczania poprawnej wydajności zestawu testowego.

12. Ograniczenia testu

- Strumieniowy test NADAL® hCG Pregnancy przeznaczony jest wyłącznie do profesjonalnej diagnostyki *in-vitro* i do jakościowego oznaczania ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej (hCG).

- Mocno rozcieńczone próbki moczu, które wykazują niski ciężar właściwy, ewentualnie nie zawierają reprezentatywnego stężenia hCG. Jeżeli osiągnięty został wynik negatywny, jednak ciąża jest spodziewana, pobrana i przebadana powinna zostać próbka pierwszego porannego moczu 48-72 godziny później.
- Jeżeli test zostanie zastosowany wcześniej niż przed pierwszym dniem niepojawiającej się miesiączki, występuje prawdopodobieństwo fałszywie negatywnych wyników z powodu indywidualnych wahań stężenia hCG. W przypadku stosowania testów o czułości 10 mIU/ml 4 dni przed oczekiwaną miesiączką, wykrytych zostanie, według literatury tylko ok. 53-74% ciąży. Dlatego przy podejrzanej ciąży, należy przeprowadzić badanie w późniejszym momencie, stosując poranny moc. Alternatywnie można sprawdzić stężenie hCG również przy pomocy bardziej czulej metody ilościowej.
- U zdrowych mężczyzn oraz płodnych, zdrowych, niebędących w ciąży kobiet, zwykle nie oznacza się poziomu hCG przy pomocy testu NADAL® hCG Pregnancy. Podstawowe wartości hCG rosną podczas menopauzy tak, że w rzadkich przypadkach mogą występować fałszywie pozytywne wyniki, przy użyciu testów o czułości 10 mIU/ml.
- Bardzo niskie stężenia hCG (<50 mIU/mL) zawarte są bardzo często w moczu już krótko po implantacji zapłodnionej komórki jajowej w macicy. Ponieważ jednak znacząca liczba ciąży kończy się w pierwszym trymestrze z naturalnych powodów, słabo pozytywny wynik testu powinien zostać potwierdzony przy pomocy innych metod klinicznych. Ewentualnie test powinien zostać przeprowadzony ponownie później, z próbką porannego moczu. Podczas ponownego badania wynik powinien wypaść jednoznacznie pozytywny.
- Jeżeli po słabo pozytywnym wyniku, przy ponownym przeprowadzeniu testu z porannym moczem w późniejszym okresie, pojawi się wynik negatywny, może to prowadzić do spontanicznego przerwania ciąży. Ok. 22% klinicznie nie rozpoznanych ciąży, kończy się niezauważonym poronieniem i traktowane jest jako lekko opóźniona miesiączka.
- Wysokie stężenia hCG mogą być wywołane, oprócz ciąży, przez inne choroby, wraz z chorobami trofoblastycznymi, takimi jak np. zaśniady groniaste, rak kosmówki, nowotwory jąder, rak prostaty i rak płuc, jak również leki zawierające hCG, które przy pomocy testu zostaną zinterpretowane, jako pozytywne.
- Infekcje układu moczowo-płciowego mogą prowadzić do fałszywie pozytywnych wyników testu hCG. Na infekcje układu moczowo-płciowego może wskazywać między innymi zwiększona liczba leukocytów, zasadowe pH, podwyższone azotyny, erytrocyty lub obecność białka w moczu. W przypadku podejrzenia infekcji należy wykonać badanie moczu testem paskowym lub wymaz. Podejrzone próbki moczu powinny być poddane analizie laboratoryjnej. Podczas wyniku pozytywnego, nie powinna zostać zdiagnozowana ciąża, do momentu, w którym wyżej wymienione możliwości nie zostaną jednoznacznie wykluczone.
- Testy skalibrowane są pod kątem właściwego poziomu hCG. W zależności od stadium ciąży, odsetek nienaruszonego hCG oraz inne formy hCG mogą być różnić się w surowicy

i moczu. Szczególnie na początku ciąży, przy jeszcze niskich wartościach hCG, może to prowadzić do odmiennych wyników obydwoh rodzajów próbek. Również przy testach, które oparte są na beta-hCG, na początku ciąży, w pojedynczych przypadkach, zaobserwowane mogą być odmienne wyniki.

- Dla próbek moczu: W bardziej rozwiniętym stadium ciąży (ok. 5-8 tygodni ciąży), w pojedynczych przypadkach mogą się pojawić podwyższone ilości fragmentów hCG-beta-core w moczu, które utrudniają reakcję wykrywania i prowadzą do negatywnych wyników pomimo wysokich stężeń hCG. [7]
- Dla próbek surowicy: Jak przy wszystkich testach, używających przeciwciała przeciw mysie, istnieje możliwość interferencji z przeciwciałami przeciw mysimi (HAMA) w próbce. Próbkę pacjentek, które otrzymały dla diagnozy lub terapii preparaty z monoklonalnych przeciwciał, mogą zwierać HAMA (immunologicznie interferujące substancje). Takie próbki mogą wywoływać pozytywne lub fałszywie negatywne wyniki testów. Również heterofilne przeciwciała w surowicy mogą wywoływać negatywne wyniki.
- Jak przy wszystkich testach diagnostycznych, ostateczna kliniczna diagnoza nie powinna opierać się wyłącznie na wynikach pojedynczego testu, tylko być postawiona przez lekarza po ewaluacji wszystkich klinicznych i laboratoryjnych wyników. Dlatego zaleca się potwierdzić osiągnięte wyniki przy pomocy innej metody testowej lub interpretować je w połączeniu z klinicznymi wynikami.

Oczekiwane wartości:

Obszar referencyjny (surowica, 97,5 percentyle, beta-hCG) zdrowych płodnych, nie będących w ciąży kobiet, leży na poziomie <3 mIU/ml. U kobiet po menopauzie wartość ta wzrasta do <5 mIU/ml. W innej literaturze można jednak znaleźć pojedyncze wyższe wartości. Po zapłodnieniu dochodzi do silnego wzrostu, w taki sposób, że po około 10 dniach po zapłodnieniu (4 dni przed niepojawiającą się miesiączką) często osiągane są już wartości na poziomie ≥10 mIU/ml. Czas podawania różni się z przebiegiem ciąży i znajduje się na początku ciąży z ok. 2,5 dniami. W moczu znajduje się, uwarunkowane różnicami w absorpcji cieczy, wysokie, indywidualne rozproszenie. Podczas pierwszego trymestru znalezione zostają stężenia na poziomie 30.000-290.000, które następnie opadają w drugim i trzecim trymestrze na poziom 45.000-100.000 mIU/ml. Po porodzie wartości hCG surowicy opadają i po upływie ok. 11-17 dniach nie można ich już wykryć. [1], [6]

13. Charakterystyka testu

Granica wykrywalności i zakres pomiaru

Dolna granica wykrywalności testu NADAL® hCG Pregnancy znajduje się na poziomie 10 mIU/ml (przy testach 142000/142000N-10/152000), ew. 25 mIU/ml (przy testach 142002/152002) (Kalibracja 4. IRP hCG). Do maksymalnego stężenia 600.000 mIU/ml testy NADAL® hCG Pregnancy nie wykazują efektu prozyny.

Swoistość analityczna:

Reakcje krzyżowe

W badaniu dotyczącym reakcji krzyżowych ze strukturalnie pokrewnymi hormonami hLH (300 mIU/ml), hFSH

(1000 mIU/ml) i hTSH (1 mIU/ml), testy hCG nie wykazały żadnych reakcji krzyżowych. Zastosowane stężenia były wyższe, niż maksymalne fizjologiczne oczekiwane wartości zdrowych kobiet.

Interferencje

Próbki moczu wolne od hCG oraz próbki moczu o stężeniach hCG przy granicach wykrywalności zostały rozcieńczone z wieloma połączeniami. Wyniki testów nie zostały sfalszowane przez żadne z tych połączeń.

Substancja	Stężenie
Paracetamol	0,2 mg/ml
Kwas acetylosalicylowy	0,2 mg/ml
Kwas askorbinowy	0,2 mg/ml
Artropina	0,2 mg/ml
Bilirubina	0,2 mg/ml
EDTA	0,2 mg/ml
Etanol	1,0 %
Kofeina	0,2 mg/ml
Kwas gentyzynowy	0,2 mg/ml
Glukoza	20 mg/ml
Hemoglobina	10 µg/ml
Mocznik	20 mg/ml
Kwas moczowy	0,2 mg/ml
Kreatyna	0,2 mg/ml
Kwas szczawowy	0,4 mg/ml
THC	0,1 mg/ml

Diagnostyczne cechy wydajnościowe

W badaniach klinicznych, testy NADAL® hCG Pregnancy z klinicznym materiałem próbki, przebadane zostały w porównaniu do innego szybkiego testu z identyczną granicą wykrywalności lub w porównaniu z badaniem enzymów immunochromatograficznych (EIA). Na podstawie wyników obliczone zostały relatywne diagnostyczne cechy wydajnościowe. Wyniki przedstawione zostały w poniższej tabeli.

Nr prod. 142002 (test na moc 25 mIU/ml), Próbką: Moc

		Inny szybki test hCG		
Test NADAL® hCG Pregnancy		Pozytywny	Negatywny	Suma
	Pozytywny	66	0	66
	Negatywny	0	142	142
	Suma	66	142	208

Relatywna czułość diagnostyczna: >99,9%

Relatywna swoistość diagnostyczna: >99,9%

Ogólna zgodność: >99,9%

Nr prod. 142000/142000N-10 (test na moc 10 mIU/ml), Próbką: Moc

		Inny szybki test hCG		
Test NADAL® hCG Pregnancy		Pozytywny	Negatywny	Suma
	Pozytywny	79	0	79
	Negatywny	0	131	131
	Suma	79	131	210

Relatywna czułość diagnostyczna: >99,9%

Relatywna swoistość diagnostyczna: >99,9%

Ogólna zgodność: >99,9%

**Nr prod. 152002, (test na mocz/surowica 25 mIU/ml),
Próbka: Mocz**

Test NADAL® hCG Pregnancy	EIA			
		Pozy- tywny	Nega- tywny	Suma
	Pozy- tywny	130	0	130
	Nega- tywny	0	178	178
	Suma	130	178	308

Relatywna czułość diagnostyczna: >99,9%

Relatywna swoistość diagnostyczna: >99,9%

Ogólna zgodność: >99,9%

**Nr prod. 152002, (test na mocz/surowica 25 mIU/ml),
Próbka: Surowica**

Test NADAL® hCG Pregnancy	EIA			
		Pozy- tywny	Nega- tywny	Suma
	Pozy- tywny	169	0	169
	Nega- tywny	0	250	250
	Suma	169	250	419

Relatywna czułość diagnostyczna: >99,9%

Relatywna swoistość diagnostyczna: >99,9%

Ogólna zgodność: >99,9%

**Nr prod. 152000, (test na mocz/surowica 10 mIU/ml),
Próbka: Mocz**

Test NADAL® hCG Pregnancy	EIA			
		Pozy- tywny	Nega- tywny	Suma
	Pozy- tywny	94	0	94
	Nega- tywny	0	106	106
	Suma	94	106	200

Relatywna czułość diagnostyczna: >99,9%

Relatywna swoistość diagnostyczna: >99,9%

Ogólna zgodność: >99,9%

**Nr prod. 152000, (test na mocz/surowica 10 mIU/ml),
Próbka: Surowica**

Test NADAL® hCG Pregnancy	EIA			
		Pozy- tywny	Nega- tywny	Suma
	Pozy- tywny	94	0	94
	Nega- tywny	0	106	106
	Suma	94	106	200

Relatywna czułość diagnostyczna: >99,9%

Relatywna swoistość diagnostyczna: >99,9%

Ogólna zgodność: >99,9%

14. Bibliografia

1. Ed. Lothar Thomas, Labor und Diagnose (8th Edition, 2012) TH Books, Chapter 38.3, 1859 ff
2. Butler SA et al. (2001) Detection of Early Pregnancy Forms of Human Chorionic Gonadotropin by Home Pregnancy Test Devices, Clinical Chemistry 47(12): 2131-2136
3. Lenton EA et al. (1982) Plasma concentrations of human chorionic gonadotropin from the time of implantation until the second week of pregnancy, Fertility and Sterility, 37(6): 773-778

4. Fritz MA et al. (1987) Doubling time of human chorionic gonadotropin (hCG) in early normal pregnancy: relationship to hCG concentration and gestational age, Fertility and Sterility, 47(4): 584-589
5. Stenman U-H et al. (2006) The classification, functions and clinical use of different isoforms of HCG, Human Reproduction Update 12(6): 769-84
6. <http://americanpregnancy.org/while-pregnant/hcg-levels/from-15-8-19,2:08pm>
7. Gronowski AM et al. (2009) False-Negative Results in Point-of-Care Qualitative Human Chorionic Gonadotropin (hCG) Devices Due to Excess hCGβ Core Fragment, Clinical Chemistry, 55 (7): 1389-1394
8. Gronowski AM et al (2009) False-Negative Results from Point-of-Care Qualitative Human Chorionic Gonadotropin (hCG) Devices Caused by Excess hCG Core Fragment Vary with Device Lot Number; Clin Chem 55:10, 1885-1886

Rev. 0, 2016-12-22 AM

Este manual de instruções contém informações sobre os seguintes testes de gravidez NADAL® hCG Pregnancy:

Ref.	Valor Cut-off	Embalagem
142000	10 mIU/ml em urina (teste precoce)	Cassetes embaladas individualmente
142000N-10	10 mIU/ml em urina (teste precoce)	Cassetes embaladas em embalagem de transporte minigrip
152000	10 mIU/ml em urina ou soro (teste precoce)	Cassetes embaladas individualmente
142002	25 mIU/ml em urina	Cassetes embaladas individualmente
152002	25 mIU/ml em urina ou soro	Cassetes embaladas individualmente

1. Uso previsto

Os testes de gravidez NADAL® hCG Pregnancy (142002/ 152002) ou os testes precoces de gravidez (142000/ 152000/142000N-10) são imunoenaios rápidos, visuais, para a detecção qualitativa presumida da hormona da gravidez gonadotropina coriônica humana (hCG) em amostras de urina ou soro humanos. Este teste foi concebido como um auxílio na detecção precoce da gravidez e apenas para uso profissional.

2. Introdução e significância clínica

A gonadotropina coriônica humana (hCG) é uma hormona glicoproteica segregada pela placenta pouco após a fecundação, detectável na urina e no soro a partir de 7 dias após a mesma na urina e no soro humanos.

O nível de hCG continua a aumentar rapidamente, frequentemente atingindo um nível de 50mIU/mL logo no primeiro atraso da menstruação, culminando entre a 10ª e a 12ª semana de gravidez entre os 30000-290000 mIU/mL). O aparecimento da hCG tão pouco após a fecundação e o aumento do nível de concentração subsequente, tornam esta hormona um excelente marcador para a detecção precoce da gravidez.

Níveis elevados de hCG, similares aos de um início de gravidez, podem estar associados a tumores trofoblástico gestacionais ou coriocarcinomas, pelo que ambas as hipóteses devam ser excluídas antes de ser diagnosticada uma gravidez.

O teste cassete hCG é um rápido imunoenensaio cromatográfico que detecta a presença qualitativa de hCG em amostras de urina (ref. 142000/142000N-10/142002) em concentrações superiores ou iguais a 10 mIU/mL ou 25 mIU/mL, ou em amostras de soro (ref. 152000 e 152002).

O teste utiliza anticorpos monoclonais que selectivamente detectam elevados níveis de hCG em amostras de urina (ou soro). A especificidade imunológica deste ensaio exclui qualquer reacção cruzada com hormonas glicoproteicas estruturalmente similares (hFSH, hLH e hTSH).

3. Princípio do teste

O teste NADAL® hCG Pregnancy detecta a gonadotropina coriônica humana através da interpretação visual do desenvolvimento de cor na membrana de teste interna.

Anticorpos anti-hCG encontram-se imobilizados na região da linha de teste da membrana. Anticorpos anti-rato encontram-se imobilizados na região da linha de controlo. Durante o teste, a amostra reage com os anticorpos anti-hCG conjugados com partículas coloridas e revestidas na conjugado da membrana. A mistra migra ao longo da membrana por acção capilar e interage com reagentes na membrana. Se a concentração de hCG na amostra for suficiente, aparecerá uma linha colorida na região da linha de teste da membrana. A presença desta linha colorida indica um resultado positivo, enquanto que a sua ausência indica um resultado negativo. O aparecimento de uma linha de controlo na região da linha de control (C) serve como controlo procedimental, indicando que foi adicionado um volume correto da amostra e que a membrana foi embebida.

4. Reagentes e materiais fornecidos

- 30 testes cassete NADAL® hCG Pregnancy (incl. pipetas descartáveis)
- 1 manual de instruções

5. Materiais adicionais requeridos

- Recipientes para recolha de amostras
- Cronómetro

6. Armazenamento e estabilidade

O teste deverá ser conservado na embalagem a uma temperatura entre 2-30°C nunca para além da data de validade indicada. Não congelar os testes.

Devem ser tomadas precauções para evitar a contaminação dos componentes dos kits de teste. Não utilizar as cassetes se encontrar indícios de contaminação microbiológica ou precipitação. A contaminação biológica do equipamento, dos recipientes de recolha ou dos reagentes, pode levar a resultados erróneos.

7. Avisos e precauções

- Apenas para uso profissional de diagnóstico *in-vitro*.
- Ler atentamente as instruções antes do procedimento do teste.
- Não utilizar o teste após expirada a data de validade indicada na embalagem.
- Não utilizar se a embalagem se encontrar danificada.
- Não reutilizar os testes.
- Não verter a amostra sobre a zona de reacção (zona de resultados).
- Não tocar na zona de reacção (zona de resultados) de modo a evitar contaminações.
- Utilizar apenas amostras de urina (e/ou amostras de soro nas ref. 152000/152002) e nenhum outro líquido deverá ser usado no teste.
- As amostras devem encontrar-se à temperatura ambiente (15-30°C) antes da execução do teste.
- Evitar as contaminações cruzadas entre amostras, utilizando sempre recipientes diferentes para a sua colheita.
- Não comer, beber ou fumar na área de manuseamento de testes e amostras.
- Utilizar vestuário de proteção como batas, luvas descartáveis e proteção ocular enquanto as amostras estiverem a ser analisadas.

- Manusear todos as amostras como se contivessem agentes infecciosos. Observar as precauções estabelecidas relativas a riscos microbiológicos durante todos os procedimentos e as regulamentações relativas ao para a apropriada eliminação das amostras.
- O kit de teste contém componentes de origem animal. Mesmo o conhecimento certificado da origem ou estado dos animais não exclui completamente a ausência de agentes patogénicos transmissíveis, pelo que se recomenda especial precaução, considerando o teste como potencialmente infeccioso, manuseando-o de acordo com as precauções normatizadas (i.e. não ingerir, não inalar...).
- Humidade e temperaturas elevadas podem afetar o resultado dos testes.
- O teste utilizado deve ser descartado de acordo com as regulamentações locais.

8. Recolha de amostra e preparação

Amostras de urina:

- A amostra da urina deve ser colhida num recipiente próprio e seco de plástico ou vidro sem quaisquer substâncias conservantes. As amostras podem ser colhidas a qualquer hora do dia. No entanto, a urina matinal contém a mais forte concentração de hormonas e é preferível para a detecção da hormona hCG. Deve ser evitado o consumo excessivo de líquidos (efeito diluente).
- Se o teste for utilizado num momento muito precoce deve ser utilizada a primeira urina matinal, uma vez que +e esta que contém a mais elevada concentração de hCG. Com o teste de cut-off 25 mIU/ml, o teste pode ser realizado a partir de dois dias antes da menstruação esperada. Com testes de cut-off 10 mIU/ml, o teste funciona a partir do 4º dia antes da menstruação esperada. No entanto, o risco de resultados falso-negativos é superior quanto mais precocemente for realizado o teste (ver igualmente o capítulo 12 "Limitações").
- Todo o material se deve encontrar à temperatura ambiente antes da realização do teste. As amostras visivelmente turvas deverão ser centrifugadas, filtradas, ou deixadas em repouso até que a precipitação se deposite. Apenas a parte clara poderá ser utilizada para o teste.
- Quando não testadas imediatamente, as amostras de urina podem ser refrigeradas (2-8°C) durante um período máximo de 48 horas antes da execução do teste. Para uma utilização tardia, as amostras deverão ser congeladas a -20°C ou inferior.
- Antes de executar o teste, as amostras congeladas devem encontrar-se completamente descongeladas e bem misturadas. As amostras não devem ser congeladas e descongeladas repetidamente.

Amostras de soro (apenas para 152000 and 152002):

- Colher o sangue assepticamente, por punção venosa.
- Por forma a evitar a hemólise, separar o soro assim que possível. Utilizar apenas amostras claro e não hemolizadas. Amostras contendo precipitação deverão ser purificados por centrifugação antes da realização do teste.
- Amostras ictericas, lipémicas ou hemolizadas e soros contaminados poderão levar a resultados erróneos.

- A execução do teste deverá acontecer imediatamente após a colheita da amostra. Não deixar as amostras demasiado tempo à temperatura ambiente. As amostras de soro e plasma podem ser conservadas à temperatura de 2-8°C durante três dias. Para uma conservação mais longa, as amostras de soro e plasma deverão ser congeladas a temperaturas inferiores a -20°C.
- Levam as amostras à temperatura ambiente antes de realizar o teste. As amostras congeladas devem encontrar-se completamente descongeladas e bem misturadas antes da execução do teste. Não congelar e descongelar as amostras repetidamente.

9. Procedimento do teste

Levar os testes à temperatura ambiente (15-30°C) antes da execução do teste.

1. Retirar a cassete da embalagem, colocar sobre uma superfície plana e limpa. Rotular a amostra que será testada. Para melhores resultados, o teste deve ser realizado imediatamente.

2. Segurando a pipeta verticalmente, adicionar 3 gotas de amostra (aproximadamente 120 µL) directamente ao orifício para a amostra (S) a cassete de teste. Iniciar o cronómetro.

Se for utilizada uma micropipeta, uma micropipeta nova deve ser utilizada para cada amostra diferente.

Evitar o surgimento de bolhas de ar no orifício da amostra (S) e não adicionar qualquer solução à área de resultados.

Assim que o teste começar o desempenho, poderá ser observada a migração de líquido pela membrana.

3. Aguardar o aparecimento das linhas coloridas. **Tempo de leitura:** para os testes utilizados apenas com **amostras de urina** (142000/142000N-10/142002), o tempo de leitura comporta 3-5 minutos. Testes utilizados com **amostras de urina ou soro** (152000/152002) deverão ser lidos 5 minutos após adicionar a amostra, apesar de, em amostras com elevadas concentrações de hCG poderão ser evidenciados resultados positivos através deste teste, em apenas 3 minutos.

Para todos os testes, o tempo de leitura não deverá exceder os 5 minutos.

Nota: Se a leitura for efectuada muito tempo após adicionar a amostra ao teste, a possibilidade de surgirem resultados falsos positivos aumenta, uma vez que concentrações baixas serão detectadas devido ao maior tempo de incubação. Como resultado, em casos raros, podem ser detectados concentrações basais de mulheres não-grávidas, especialmente mulheres na menopausa.



ou



3-5 min



5 min

10. Interpretação de resultados

Positivo:

Surgem duas linhas coloridas na membrana. Uma linha surge na região da linha de controlo (C), outra na região da linha de teste (T).



Negativo:

Surge apenas uma linha colorida, na região da linha de controlo (C). Não surge qualquer linha na região da linha de teste (T).



Inválido:

Não surge a linha de controlo. Resultados de qualquer teste que não tenha produzido uma linha de controlo devem ser desconsiderados. Por favor rever o procedimento e repetir com uma nova casete de teste. Caso o problema persistir, interromper o kit de teste imediatamente e entrar em contacto com o distribuidor local.



Nota:

- A intensidade de cor na região da linha de teste (T) pode variar dependendo da concentração de analitos presente na amostra. Não esquecer que este teste é um teste qualitativo que não pode determinar a concentração de analitos na amostra.
- As causas mais prováveis para a falha no aparecimento da linha de controlo são: volume de amostra insuficiente; procedimento do teste incorreto ou testes cuja validade tenha expirado.
- No caso de uma linha de teste (T) de cor muito intensa, a linha de controlo (C), poderá surgir empalidecida. Contudo, o resultado deverá ser considerado válido.
- No caso de um resultado de teste negativo (possível com amostras muito diluídas) em que persista a suspeita de gravidez, o teste deverá ser repetido decorridas 48-72 horas ou, adicionalmente, poderá ser realizado um teste quantitativo, uma vez que a concentração de hCG possa não ser suficientemente elevada. A primeira urina da manhã contém a concentração de hCG mais elevada.

11. Controlo de qualidade

O teste contém um controlo interno. O aparecimento de uma linha de cor na zona de controlo (C) confirma a correcta execução e o bom funcionamento dos reagentes.

A *Boa Prática Laboratorial* recomenda o uso de materiais de controlo por forma a garantir o bom desempenho do kit de teste.

12. Limitações

- O teste NADAL® hCG Pregnancy foi concebido para o uso profissional de diagnóstico *in-vitro* e deverá ser utilizado apenas para a detecção qualitativa da hormona hCG.
- Amostras muito diluídas, exibindo uma gravidade específica baixa, poderão não conter níveis representativos de hCG. Caso a suspeita de gravidez persista apesar de um resultado

de teste negativo, deverá ser obtida uma colheita de primeira urina matinal 48-72 mais tarde e testada.

- Caso os testes sejam utilizados antes do primeiro dia de uma menstruação falhada, há sempre um risco de resultados falsos negativos devido às oscilações individuais dos níveis de hCG. De acordo com a literatura, se testes de cut-off 10 mIU/ml forem utilizados 4 dias antes da menstruação esperada, apenas 53-74% das gravidezes são inicialmente detectadas quando utilizadas amostras de urina. Caso a suspeita de gravidez persista, deverá ser testada a primeira urina matinal num dia ulterior. Alternativamente, a concentração de hCG poderá ser determinada utilizando um método de teste quantitativo mais sensível.
- No caso de homens saudáveis e mulheres saudáveis, férteis e não grávidas, nenhum hCG poderá ser detectado com os testes NADAL® hCG Pregnancy. Valores basais hCG aumentam na menopausa, de modo que, em casos raros e especialmente com os testes 10 mIU/ml, poderão ocorrer resultados falsos positivos.
- Níveis muito baixos de hCG (<50 mIU/mL) encontram-se presentes na urina ou no soro pouco tempo após a implantação de um óvulo fertilizado no útero. No entanto, uma vez que um número significativo de gravidezes é interrompido naturalmente durante o primeiro trimestre, um resultado positivo fraco deverá ser confirmado através de outros métodos clínicos. Caso necessário, poderá ser realizado um novo teste num momento posterior com uma primeira urina matinal. O resultado desse teste deverá ser claramente positivo.
- Se, após um resultado positivo fraco, o teste posterior com uma urina matinal apresentar um resultado negativo, poderá estar na origem uma interrupção espontânea da gravidez. Aproximadamente 22% de gravidezes não detectadas clinicamente terminam com interrupções espontâneas e são percebidas como menstruações atrasadas.
- Um número de condições que não a gravidez podem originar níveis elevados de hCG que podem ser detectados como positivos com o teste, como por exemplo doenças trofoblásticas, gravidez molar, coriocarcinoma, tumores testiculares, cancro da próstata e cancro do pulmão assim como medicação contendo hCG.
- Infeções geniturinárias podem conduzir a um resultado do teste hCG falso-positivo. Um aumento do número de leucócitos, um pH básico, um aumento da quantidade de nitrato, dos eritrócitos e de proteínas na urina, entre outros, são indicativos de infeções geniturinárias. Em caso de suspeita, por favor, verificar através de testes tira de urina ou de testes de esfregaço específicos. Amostras de urina suspeitas devem ser verificadas por meio de análises laboratoriais.
- Os testes encontram-se calibrados para hCG intacto. As proporções de hCG intacto e outras formas de hCG no soro e na urina pode variar de acordo com as várias fases da gravidez. Especialmente no início da gravidez, quando os valores de hCG são ainda baixos, isto pode levar, em raros casos, a resultados desviantes dos materiais de amostra. Em casos raros, no início da gravidez, podem também ser

oservados resultados desviantes com testes baseados na detecção de beta-hCG.

- Para amostras de urina: Em casos raros, num estado mais avançado da gravidez (aprox. 5-8 semanas), quantidades superiores de fragmentos de beta-hCG podem estar presentes na urina impedindo a reação de detecção e originando resultados falsos negativos apesar de uma elevada concentração de hCG. [7]
- Para amostras de soro: Como com todos os testes que utilizam anticorpos anti-rato, existe a possibilidade de interferência com anticorpos anti-rato (HAMA) na amostra. Amostras de pacientes a quem tenham sido administrados preparados de anticorpos monoclonais para diagnóstico ou terapia poderão conter HAMA (substâncias de interferência imunológica). Essas amostras podem causar resultados falsos negativos ou falsos positivos. Anticorpos heterófilos no soro podem igualmente originar resultados errôneos.
- Como com todos os testes de diagnóstico, um diagnóstico clínico final não deve ser efectuado tendo por base os resultados de um só teste, devendo ser confirmado por um especialista médico após análise de todos os resultados laboratoriais e clínicos. Recomenda-se, portanto, a confirmação dos resultados obtidos com outro método de teste ou a sua comparação em conjugação com outros conhecimentos clínicos.

Valores esperados:

A margem de referência (soro, 97.5 percentil, beta hCG) de mulheres saudáveis, férteis, não grávidas, é <3 mIU/ml. Em mulheres pós-menopausa este valor aumenta para <5 mIU/ml. Contudo, alguns valores elevados isolados podem ser encontrados noutras fontes literárias. Após a fecundação há um aumento grande de concentração de hCG. Tão grande que, aproximadamente 10 dias após a fecundação (4 dias antes da falha da menstruação), os valores de ≥10 mIU/ml são atingidos. O ritmo de multiplicação varia durante o curso da gravidez e comporta aproximadamente 2,5 dias no início da gravidez. Devido a variações na absorção líquida há uma grande diferença de concentrações de hCG na urina de cada indivíduo. No decorrer do primeiro trimestre são determinadas entre 30.000-290.000, decrescendo nos 2º e 3º trimestres para valores entre 45.000-100.000 mIU/ml. Após o parto os valores de hCG no soro diminuem e deixam de ser detectáveis após 11-17 dias. [1], [6]

13. Características de desempenho

Limite de detecção e margem de medição

O limite de detecção inferior da cassete encontra-se regulado nos 10 mIU/ml (nas referências 142000/142000N-10/152000) ou 25 mIU/ml (nas referências 142002/152002), calibrado de acordo com a 4ª PIR de hCG. Os testes NADAL® hCG Pregnancy não mostram qualquer efeito prozona até uma concentração de 600.000 mIU/ml.

Especificidade analítica

Reactividade cruzada

A especificidade do teste NADAL® hCG Pregnancy analisou-se através de estudos de reactividade cruzada com quantidades conhecidas de hLH (300 mIU/mL), hFSH (1000 mIU/mL) e hTSH (1 mIU/mL). Estas concentrações usadas são mais elevadas do

que a máxima concentração fisiologicamente a ser esperada em mulheres saudáveis. Não foi detectada nenhuma reactividade cruzada.

Interferência

Amostras de urina isentas de hCG e amostras de urina com concentrações no limite de detecção foram misturadas com vários componentes. Os resultados não sofreram alterações com qualquer um deles. Nenhum dos componentes afectou a formação de resultados.

Substância	Concentração
Acetaminofeno	0.2 mg/ml
Ácido acetilsalicílico	0.2 mg/ml
Ácido ascórbico	0.2 mg/ml
Atropina	0.2 mg/ml
Bilirrubina	0.2 mg/ml
EDTA	0.2 mg/ml
Etanol	1.0%
Cafeína	0.2 mg/ml
Ácido gentísico	0.2 mg/ml
Glucose	20 mg/ml
Hemoglobina	10 µg/ml
Ureia	20 mg/ml
Ácido úrico	0.2 mg/ml
Creatinina	0.2 mg/ml
Ácido oxálico	0.4 mg/ml
THC	0.1 mg/ml

Características de desempenho diagnóstico

Em estudos clínicos os testes NADAL® hCG Pregnancy foram testados em material de amostragem clínico em comparação com outro teste rápido com um cut-off idêntico ou EIA. Foram calculadas características de desempenho relativas tendo por base os resultados. Os resultados são apresentados nas tabelas seguintes.

Ref. 142002 (teste urina 25 mIU/ml), amostra: urina

		Outro teste rápido hCG		
Teste		Positivo	Negativo	Total
NADAL® hCG Pregnancy	Positivo	66	0	66
	Negativo	0	142	142
	Total	66	142	208

Sensibilidade de diagnóstico relativa: >99.9%

Especificidade de diagnóstico relativa: >99.9%

Concordância geral: >99.9%

Ref. 142000/142000N-10 (teste urina 10 mIU/ml), amostra: urina

		Outro teste rápido hCG		
Teste NADAL® hCG Pregnancy		Positivo	Negativo	Total
	Positivo	79	0	79
	Negativo	0	131	131
	Total	79	131	210

Sensibilidade de diagnóstico relativa: >99.9%

Especificidade de diagnóstico relativa: >99.9%

Concordância geral: >99.9%

Ref. 152002, teste urina/soro (25 mIU/ml), amostra: urina

		EIA		
Teste NADAL® hCG Pregnancy		Positivo	Negativo	Total
	Positivo	130	0	130
	Negativo	0	178	178
	Total	130	178	308

Sensibilidade de diagnóstico relativa: >99.9%

Especificidade de diagnóstico relativa: >99.9%

Concordância geral: >99.9%

Ref. 152002, teste urina/soro (25 mIU/ml), amostra: soro

Teste		EIA		
		Positivo	Negativo	Total
	Positivo	169	0	169
	Negativo	0	250	250
Total		169	250	419

Sensibilidade de diagnóstico relativa: >99.9%

Especificidade de diagnóstico relativa: >99.9%

Concordância geral: >99.9%

Ref. 152000, teste urina/soro (10 mIU/ml), amostra: urina

Teste		EIA		
		Positivo	Negativo	Total
	Positivo	94	0	94
	Negativo	0	106	106
Total		94	106	200

Sensibilidade de diagnóstico relativa: >99.9%

Especificidade de diagnóstico relativa: >99.9%

Concordância geral: >99.9%

Ref. 152000, teste urina/soro (10 mIU/ml), amostra: soro

Teste		EIA		
		Positivo	Negativo	Total
	Positivo	94	0	94
	Negativo	0	106	106
Total		94	106	200

Sensibilidade de diagnóstico relativa: >99.9%

Especificidade de diagnóstico relativa: >99.9%

Concordância geral: >99.9%

14. Referências

1. Ed. Lothar Thomas, Labor und Diagnose (8th Edition, 2012) TH Books, Chapter 38.3, 1859 ff
2. Butler SA et al. (2001) Detection of Early Pregnancy Forms of Human Chorionic Gonadotropin by Home Pregnancy Test Devices, Clinical Chemistry 47(12): 2131-2136
3. Lenton EA et al. (1982) Plasma concentrations of human chorionic gonadotropin from the time of implantation until the second week of pregnancy, Fertility and Sterility, 37(6): 773-778
4. Fritz MA et al. (1987) Doubling time of human chorionic gonadotropin (hCG) in early normal pregnancy: relationship to hCG concentration and gestational age, Fertility and Sterility, 47(4): 584-589
5. Stenman U-H et al. (2006) The classification, functions and clinical use of different isoforms of HCG, Human Reproduction Update 12(6): 769-84
6. <http://americanpregnancy.org/while-pregnant/hcg-levels/from-15-8-19,2:08pm>
7. Gronowski AM et al. (2009) False-Negative Results in Point-of-Care Qualitative Human Chorionic Gonadotropin (hCG) Devices Due to Excess hCGβ Core Fragment, Clinical Chemistry, 55 (7): 1389-1394
8. Gronowski AM et al (2009) False-Negative Results from Point-of-Care Qualitative Human Chorionic Gonadotropin (hCG) Devices Caused by Excess hCG Core Fragment Vary with Device Lot Number; Clin Chem 55:10, 1885-1886

Rev. 0, 2016-12-22 AL

Tento návod k použití obsahuje informace k následujícím testům NADAL® hCG Pregnancy:

Ref.	Cut-off	Balení
142000	10 mIU/ml v moči (raný test)	Testovací kazety, balené jednotlivě
142000N-10	10 mIU/ml v moči (raný test)	Testovací kazeta, v přepravních sáčcích minigrip
152000	10 mIU/ml v moči nebo séru (raný test)	Testovací kazety, balené jednotlivě
142002	25 mIU/ml v moči	Testovací kazety, balené jednotlivě
152002	25 mIU/ml v moči nebo séru	Testovací kazety, balené jednotlivě

1. Účel použití

Test NADAL® hCG Pregnancy (142002/152002) nebo NADAL® hCG Pregnancy raný test (142000/142000N-10/152000) je rychlý, vizuální imunotest k předběžné kvalitativní detekci choriogonadotropinu (hCG) ve vzorku lidské moči nebo séra. Test slouží k detekci raného stádia těhotenství je určen pouze k profesionálnímu použití.

2. Úvod a klinický význam

Choriogonadotropin (hCG) je glykoproteinový hormon vytvářený placentou krátce po oplodnění a může být detekován v moči nebo séru již v rané fázi těhotenství.

Při normálním těhotenství je hCG detekovatelné v séru i moči již 7 dní po početí. Hladina hCG poté stoupá velmi rychle, při první vynechané menstruaci často přesahuje 10 mIU/ml a dosáhne nejvyšší hodnoty v 10.-12. týdnu těhotenství v rozsahu 30,000-290,000 mIU/ml.

Vzhledem k tomu, že se hCG objeví v moči a v krvi již brzy po početí a jeho koncentrace následně rychle stoupá, je ideálním markerem pro včasnou detekci těhotenství.

Zvýšená hladina hCG porovnatelná s hladinou v rané fázi těhotenství může poukazovat na zasněť hroznovou nebo choriokarcinom. Tyto možnosti by proto měly být před stanovením diagnózy těhotenství vyloučeny.

Test NADAL® hCG Pregnancy je rychlý, vizuální imunotest sloužící k detekci hCG při koncentraci 10 mIU/ml nebo 25 mIU/ml v moči (142000/142000N-10/142002) nebo v séru (152000/152002).

Test detekuje hCG v moči (nebo séru) pomocí protilátek proti hCG. Specifická této imunitní reakce vylučuje křížovou reaktivitu se strukturálně příbuznými hormony (hFSH, hLH a hTSH) při výše než maximálně očekávaných hodnotách.

3. Princip testu

Test NADAL® hCG Pregnancy detekuje lidský choriogonadotropin pomocí vizuální interpretace barevného vývoje na vnitřním testovacím proužku. Protilátky proti hCG jsou imobilizovány na membráně v oblasti testovací linie. Proti myši protilátky jsou imobilizovány v oblasti kontrolní linie. Vzorek reaguje během testování s protilátkami proti hCG, které jsou konjugovány s barevnými částicemi a předem naneseny na konjugáčnickou podložku na membráně. Směs potom putuje dále membránou pomocí kapilárních sil a reaguje s činidly na membráně. Pokud je ve vzorku dostatečné množství hCG, zobrazí se na membráně v oblasti testovací linie barevná

linie. Zobrazení této barevné linie znamená pozitivní výsledek, zatímco její nezobrazení svědčí o výsledku negativním.

Zobrazení barevné linie v oblasti kontrolní linie (C) slouží jako procedurální kontrola a svědčí o tom, že bylo naneseno dostatečné množství vzorku, a že došlo k dostatečnému zvlhčení membrány.

4. Činidla a dodávané materiály

- 30 NADAL® hCG Pregnancy testovacích kazet (včetně jednorázových pipet)
- 1 návod k použití

5. Další potřebný materiál

- Nádobu na odběr vzorku
- Stopky

6. Skladování a trvanlivost

Testovací sady by měly být skladovány při 2-30°C do data expirace uvedeného na obalu. Testovací kazeta by měla zůstat v uzavřené ochranné fólii až do použití. Test nezmrazujte.

Dbejte na to, aby nedošlo ke kontaminaci komponentů testovací sady. Testovací kazety nepoužívejte pokud existuje podezření, že došlo k mikrobiální kontaminaci nebo sražení. Biologická kontaminace pipet, nádob na odběr vzorku nebo činidel může vést k nesprávným výsledkům.

7. Bezpečnostní opatření

- Pouze pro profesionální *in-vitro* diagnostiku.
- Před testováním si pečlivě přečtěte návod k použití.
- Nepoužívejte test po uplynutí data expirace, které je uvedeno na obalu.
- Test nepoužívejte je-li ochranná fólie poškozena.
- Pouze k jednorázovému použití.
- Nenanašujte vzorek do reakční oblasti (výsledková oblast).
- Aby se zamezilo kontaminaci, nedotýkejte se reakční oblasti (výsledková oblast).
- K testování nepoužívejte žádné jiné tekutiny než vzorky moči (a/nebo vzorky séra pro 152000/152002).
- Vzorky nechte před testováním dosáhnout pokojovou teplotu (15-30°C).
- Aby se zabránilo křížové kontaminaci vzorků, použijte novou nádobu pro každý nový vzorek.
- Nejezte, nepijte ani nekuřte v místě, kde se zachází se vzorky a testovacími sadami.
- Během testování vzorků používejte ochranný oděv jako je 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 proto doporučeno s těmito produkty zacházet jako s potencionálně infekčními a řídit se běžnými bezpečnostními opatřeními (např. nepolykejte nebo nevedechněte).
- Vlhkost a vysoká teplota mohou negativně ovlivnit výsledky testu.

- Použitě testovací materiály by měly být zlikvidovány v souladu s místními předpisy.

8. Odběr a příprava vzorku

Vzorky moči:

- Odeberte vzorek moči vždy do čisté a suché plastové nebo skleněné nádoby pro odběr vzorku bez konzervačních látek. Hladina hCG je od prvního dne po vynechání menstruace obvykle natolik vysoká, že mohou být použity vzorky moči odebrané kdykoliv během dne. Přesto by mělo být zamezeno nadměrnému příjmu tekutin (ředící efekt).
- Pokud je test proveden dříve, měla by být použita první ranní moč, protože obsahuje nejvyšší koncentraci hCG. V případě testů s hranicí detekce (cut-off) 25 mIU/ml může být test proveden již 2 dny před očekávanou menstruací. V případě testů s hranicí detekce (cut-off) 10 mIU/ml může být test proveden již 4 dny před očekávanou menstruací. Riziko falešně pozitivního testu se však zvyšuje, pokud je test proveden příliš brzy (viz. oddíl 12 "Omezení").
- K zaručení správného provedení testu by vzorky měly být přivedeny na pokojovou teplotu. Vzorky moči obsahující viditelné sraženiny by měly být odstředěny, přefiltrovány nebo by se sraženiny měly nechat usadit, aby se získal čistý supernatant vhodný pro testování. Pro testování může být použit pouze čistý supernatant.
- Pokud testování není provedeno ihned, měly by vzorky moči být skladovány při teplotě 2-8°C po dobu nejdéle 48 hodin. V případě dlouhodobého skladování udržujte vzorky při teplotě pod -20°C.
- Před testováním musí být vzorky zcela rozmrazeny a řádně promíchány. Vzorky opakovaně nezmrazujte a nerozmrazujte.

Vzorek séra (pouze pro 152000 a 152002)

- Asepticky odeberte krev z žíly.
- Oddělte sérum od krevního koláče co nejdříve, aby se zabránilo hemolýze. Používejte pouze čisté, nehemolyzované vzorky. Vzorky obsahující částice by měly být před testováním vyčištěny odstředěním.
- Ikerická, lipemická nebo hemolyzovaná a kontaminovaná séra mohou vést k nesprávným výsledkům.
- Testování by mělo být provedeno ihned po odebrání vzorku. Nenechávejte vzorek po delší dobu při pokojové teplotě. Vzorky séra by měly být skladovány při teplotě 2-8°C po dobu nejdéle 3 dnů. V případě dlouhodobého skladování udržujte vzorky při teplotě pod -20°C.
- Před testováním nechte vzorky dosáhnout pokojové teploty. Před testováním musí být vzorky zcela rozmrazeny a řádně promíchány. Vzorky opakovaně nezmrazujte a nerozmrazujte.

9. Provedení testu

Přiveďte testy a vzorky před testováním na pokojovou teplotu (15-30°).

- Vyjměte testovací kazetu z ochranného obalu a položte ji na čistou a rovnou plochu. Na kazetu vyznačte identifikaci pacienta nebo kontroly. K dosažení nej přesnějších výsledků by měl být test proveden bez prodloužení.
- Držte pipetu vswle a přidejte 3 kapky vzorku (cca 120 µL) přímo do otvoru pro

vzorek (S) na testovací kazetě. Spusťte stopky.

Pokud je použita mikropipeta, použijte novou špičku pro každý vzorek.

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

Když se spustí testovací proces, uvidíte barevnou kapalinu vzlínat podél membrány.

- Vyčkejte až se zobrazí barevná/barevné linie. **Doba pro odečet:** U testů, které lze provést pouze se **vzorky moči** (142000/ 142000N-10/142002) výsledek odečítejte po uplynutí 3-5 minut od nanesení vzorku. Testy, které lze provést se **vzorky moči nebo séra** (152000/ 152002) by měly být odečteny 5 minut po přidání vzorku. Vzorky s vysokou koncentrací hCG však mohou v případě těchto testů vykazat pozitivní výsledky již po 3 minutách.

Pro všechny testy platí, že odečítací doba by neměla přesáhnout 5 minut.

Poznámka: Při delší odečítací době se zvyšuje riziko falešně pozitivního výsledku vzhledem k tomu, že s narůstající inkubační dobou jsou detekovány stále nižší koncentrace hCG. Následkem tohoto jevu mohou být v ojedinělých případech detekovány také záporné koncentrace u netěhotných žen, obzvláště žen v menopauze.

10. Vyhodnocení výsledků

Pozitivní:

Na membráně se zobrazí dvě barevné linie. Jedna linie se zobrazí v oblasti kontrolní linie (C) a druhá linie se zobrazí v oblasti testovací linie (T).



Negativní:

Only one coloured line appears in the control line region (C). No coloured line appears in the test line region (T).



Neplatný:

Nezobrazí se kontrolní linie. Výsledky jakéhokoliv testu, na kterém se ve stanoveném čase nezobrazila kontrolní linie musí být znehodnoceny. Zkontrolujte, prosím, postup a test opakujte s novou testovací kazetou. Pokud problém přetrvává, přestaňte používat testovací sadu a kontaktujte svého distributora.



Poznámka:

- Intenzita barvy v oblasti testovací linie (T) se může lišit v závislosti na koncentraci analytu přítomného ve vzorku. Každý barevný odstín v oblasti testovací linie by proto měl být považován za pozitivní výsledek. Berte na vědomí, že se jedná pouze o kvalitativní test, který neurčuje koncentraci analytu ve vzorku.

- Nedostatečné množství vzorku, nesprávný postup při testování nebo prošlý test jsou nejčastějšími příčinami nezobrazení kontrolní linie.
- V případě velmi silné testovací linie (T) může být kontrolní linie (C) velmi slabá. Výsledek testu by však měl být považován za pozitivní.
- V případě negativního výsledku testu (příp. s velmi zředěným vzorkem), kde i přesto existuje podezření na těhotenství, by měl test být zopakován za 48-72 hodin nebo by měl být navíc proveden kvantitativní test vzhledem k tomu, že koncentrace hCG nemusí být dostatečně vysoká. První ranní moč obsahuje nejvyšší koncentraci hCG.

11. Kontrola kvality

Součástí testu je interní procedurální kontrola:

Barevná linie, která se objeví v oblasti kontrolní linie (C) je považována za interní procedurální kontrolu. Potvrzuje, že bylo přidáno dostatečné množství vzorku, že membrána funguje správně a že byl dodržen správný postup při testování.

Správná laboratorní praxe (SLP) doporučuje používání kontrolních materiálů k ověření správné funkce testovací sady.

12. Omezení

- Test NADAL® hCG Pregnancy je určen k profesionální *in-vitro* diagnostice a měl by být používán pouze pro kvalitativní detekci lidského choriogonadotropinu (hCG).
- Silně zředěné vzorky moči, vykazující nízkou specifickou hmotnost, nemusí obsahovat reprezentativní hladinu hCG. Pokud podezření na těhotenství zůstává i po negativním výsledku testu, odeberte po 48-72 hodinách první ranní moč a znovu otestujte.
- Pokud je test proveden dříve než první den vynechané menstruace, existuje riziko falešně negativního výsledku z důvodů individuálních výkyvů koncentrace hCG. V případě, že jsou použity testy s hranicí detekce 10 mIU/ml 4 dny před očekávanou menstruací, je detekováno pouze cca 53-74% těhotenství za použití vzorku moči. Pokud existuje podezření na těhotenství, měl by test být proveden znovu později s ranní močí. Alternativně může být koncentrace hCG stanovena pomocí citlivější kvantitativní metody.
- U zdravých mužů a zdravých, plodných, netěhotných žen nemůže být prokázáno hCG za použití testu NADAL® hCG Pregnancy. Bazální hodnoty hCG narůstají v menopauze, což má v ojedinělých případech, obzvláště u testů 10 mIU/ml, za následek falešně pozitivní výsledky.
- Velmi nízké koncentrace hCG (<50 mIU/mL) jsou přítomny v moči nebo séru krátce po implementaci oplodněného vajíčka do dělohy. Vzhledem k tomu, že značný počet těhotenství je přirozeně přerušeno během prvního trimestru, by však výsledek testu, který je slabě pozitivní, měl být potvrzen za použití jiných klinických metod. Pokud je to nezbytné, test by měl být proveden znovu s první ranní močí. Výsledek nového testu by měl být jasně pozitivní.
- V případě, že po slabém pozitivním výsledku je výsledek pozdějšího nového testu za použití první ranní moči negativní, je možné, že došlo ke spontánnímu potratu. Přibližně 22% klinicky nejištěných těhotenství končí nepovšimnutým potratem, který je považován za opožděnou menstruaci.

- Kromě těhotenství mohou i jiné okolnosti vč. trofoblastických onemocnění, jako např. zánět hroznová, choriokarcinom, nádory varlat, rakovina prostaty a plic jakož i léky obsahující hCG vyvolat zvýšenou koncentraci hCG, která může být testem detekována jako pozitivní.
- Infekce močopohlavního ústrojí mohou vést k falešně-pozitivním výsledkům testu hCG. Zvýšený počet leukocytů, bazické pH, zvýšené množství dusitanů, erytrocytů a proteinů v moči poukazuje na zánět močopohlavního ústrojí. Případná podezření prosím ověřte proužky na analýzu moči nebo výtěrovým testem. Velmi podezřelé vzorky moči by měly být ověřeny laboratorním testováním. V případě pozitivního výsledku by diagnóza těhotenství neměla být stanovena dokud výše zmíněná možnosti nejsou vyloučeny.
- Test je kalibrován pro intaktní hCG. V závislosti na fázi těhotenství se mohou podíly intaktního hCG a jiných forem hCG v séru a moči lišit. Tato skutečnost může v ojedinělých případech, především na začátku těhotenství, když jsou hodnoty hCG ještě nízké, vést k odchylným výsledkům u obou druhů vzorku. Na začátku těhotenství se mohou odchýlné výsledky v ojedinělých případech vyskytnout u testů založených na detekci beta hCG.
- Pro vzorky moči: V pokročilejší fázi těhotenství (cca 5.-8. týden těhotenství) mohou být v moči v ojedinělých případech přítomna zvýšená množství částic jádra beta-hCG, což zamezuje detekční reakci a vede k falešně negativním výsledkům navzdory vysoké koncentraci hCG. [7]
- Pro vzorky séra: Stejně jako u všech testů, které používají proti-mýši protilátky, je i zde možnost interference s proti-mýšimi protilátkami (HAMA) ve vzorku. Vzorky od pacientů, kteří obdrželi přípravky obsahující monoklonální protilátky pro diagnózu nebo léčbu, mohou obsahovat HAMA (imunologickyinterferující látky). Tyto vzorky mohou zapříčinit falešně pozitivní nebo falešně negativní výsledky testu. Heterofilní protilátky v séru mohou také zapříčinit chybné výsledky.
- Stejně jako u všech diagnostických testů by konečná diagnóza neměla být založena na výsledku jednoho testu, ale měla by být stanovena lékařem po zvážení všech klinických i laboratorních nálezů. Je proto doporučeno získané výsledky potvrdit jinou testovací metodou nebo je vyhodnotit v souvislosti s klinickými nálezy.

Očekávané hodnoty:

Referenční rozsah (sérum, 97,5 percentil, beta hCG) zdravé, plodné, netěhotné ženy je <3 mIU/ml. U žen po menopauze se tato hodnota zvyšuje na <5 mIU/ml. V jiné literatuře však mohou být nalezeny i ojedinělé vyšší hodnoty. Po oplodnění dojde ke strmému navýšení a přibližně 10 dní po oplodnění (4 dny před očekávanou menstruací) jsou již dosaženy hodnoty ≥ 10 mIU/ml. Doba zdvojení se mění v průběhu těhotenství a nastane přibližně 2,5 dne po začátku těhotenství. Z důvodů odlišností v absorpci tekutiny dochází k vysoké individuální variabilitě u koncentrací hCG v moči. V průběhu prvního trimestru jsou koncentrace hCG 30,000-290,000, které později ve 2. a 3. trimestru poklesnou na hodnoty 45,000-100,000 mIU/ml. Hodnoty séra hCG po porodu klesnou a po 11-17 dnech již nejsou detekovatelné. [1], [6]

13. Výkonnostní charakteristiky

Hranice detekce a rozsah měření.

Hranice detekce testu NADAL® hCG Pregnancy je nastavena na 10 mIU/ml (pro 142000/142000N-10/152000) nebo 25 mIU/ml (for 142002/ 152002) (Kalibrace s 4. IRP hCG). Testy NADAL® hCG Pregnancy nevykazují žádný prozónový efekt až do maximální koncentrace 600,000 mIU/ml.

Analytická specifita

Křížová reaktivita

Ve studii křížové reaktivity se strukturálně příbuznými hormony hLH (300 mIU/ml), hFSH (1000 mIU/ml) a hTSH (1 mIU/ml) neprokázal test NADAL® hCG Pregnancy žádnou křížovou reaktivitu. Použité koncentrace jsou vyšší než maximální fyziologické hodnoty očekávané u zdravých žen.

Interference

Vzorky moči neobsahující hCG a vzorky moči s koncentrací hCG na hranici detekce byly obohaceny několika různými sloučeninami. Žádná z těchto sloučenin nezfalšovala výsledky testu.

Látka	Koncentrace
Acetaminofen	0.2 mg/ml
Kyselina acetylsalicylová	0.2 mg/ml
Kyselina askorbová	0.2 mg/ml
Atropin	0.2 mg/ml
Bilirubin	0.2 mg/ml
EDTA	0.2 mg/ml
Ethanol	1.0%
Kofein	0.2 mg/ml
Kyselina gentisová	0.2 mg/ml
Glukóza	20 mg/ml
Hemoglobin	10 µg/ml
Močovina	20 mg/ml
Kyselina močová	0.2 mg/ml
Kreatinin	0.2 mg/ml
Kyselina šťavelová	0.4 mg/ml
THC	0,1 mg/ml

Diagnostické výkonnostní charakteristiky

V klinické studii byly testovány testy NADAL® hCG Pregnancy s klinickým vzorkovým materiálem v porovnáním s jiným rychlým testem s identickou hranicí detekce nebo enzymatickými imunotesty (EIA). Charakteristiky relativní diagnostické výkonnosti byly vypočítány na základě výsledků. Výsledky jsou shrnuty v následující tabulce:

Ref. 142002 (test z moči 25 mIU/ml), vzorek: moč

Test NADAL® hCG Pregnancy	Jiný rychlý test hCG		
	Pozitivní	Negativní	Celkem
	Pozitivní	66	0
	Negativní	0	142
Celkem	66	142	208

Relativní diagnostická senzitivita: >99.9%

Relativní diagnostická specifita: >99.9%

Celková shoda: >99.9%

Ref. 142000/142000N-10 (test z moči 10 mIU/ml), vzorek: moč

Test NADAL® hCG Pregnancy	Jiný rychlý test hCG		
	Pozitivní	Negativní	Celkem
	Pozitivní	79	0
	Negativní	0	131
Celkem	79	131	210

Relativní diagnostická senzitivita: >99.9%

Relativní diagnostická specifita: >99.9%

Celková shoda: >99.9%

Ref. 152002, test moč/sérum (25 mIU/ml), vzorek: moč

Test NADAL® hCG Pregnancy		EIA		Celkem
		Pozitivní	Negativní	
	Pozitivní	130	0	130
	Negativní	0	178	178
Celkem		130	178	308

Relativní diagnostická senzitivita: >99.9%

Relativní diagnostická specifita: >99.9%

Celková shoda: >99.9%

Ref. 152000, test moč/sérum (25 mIU/ml), vzorek: sérum

Test NADAL® hCG Pregnancy		EIA		Celkem
		Pozitivní	Negativní	
	Pozitivní	169	0	169
	Negativní	0	250	250
Celkem		169	250	419

Relativní diagnostická senzitivita: >99.9%

Relativní diagnostická specifita: >99.9%

Celková shoda: >99.9%

Ref. 152000, test moč/sérum (10 mIU/ml), vzorek: moč

Test NADAL® hCG Pregnancy	Výsledky	EIA		Celkem
		Pozitivní	Negativní	
	Pozitivní	94	0	94
	Negativní	0	106	106
Celkem		94	106	200

Relativní diagnostická senzitivita: >99.9%

Relativní diagnostická specifita: >99.9%

Celková shoda: >99.9%

Ref. 152000, test moč/sérum (10 mIU/ml), vzorek: serum

Test NADAL® hCG Pregnancy		EIA		Celkem
		Pozitivní	Negativní	
	Pozitivní	94	0	94
	Negativní	0	106	106
Celkem		94	106	200

Relativní diagnostická senzitivita: >99.9%

Relativní diagnostická specifita: >99.9%

Celková shoda: >99.9%

14. Reference

- Ed. Lothar Thomas, Labor und Diagnose (8th Edition, 2012) TH Books, Chapter 38.3, 1859 ff
- Butler SA et al. (2001) Detection of Early Pregnancy Forms of Human Chorionic Gonadotropin by Home Pregnancy Test Devices, Clinical Chemistry 47(12): 2131-2136
- Lenton EA et al. (1982) Plasma concentrations of human chorionic gonadotropin from the time of implantation until the second week of pregnancy, Fertility and Sterility, 37(6): 773-778
- Fritz MA et al. (1987) Doubling time of human chorionic gonadotropin (hCG) in early normal pregnancy: relationship to hCG concentration and gestational age, Fertility and Sterility, 47(4): 584-589
- Stenman U-H et al. (2006) The classification, functions and clinical use of different isoforms of HCG, Human Reproduction Update 12(6): 769-84
- http://americanpregnancy.org/while-pregnant/hcg-levels/from 15-8-19, 2:08 pm
- Gronowski AM et al. (2009) False-Negative Results in Point-of-Care Qualitative Human Chorionic Gonadotropin (hCG) Devices Due to Excess hCGβ Core Fragment, Clinical Chemistry, 55 (7): 1389-1394
- Gronowski AM et al. (2009) False-Negative Results from Point-of-Care Qualitative Human Chorionic Gonadotropin (hCG) Devices Caused by Excess hCG Core Fragment Vary with Device Lot Number; Clin Chem 55:10, 1885-1886

Rev. 0, 2016-12-22 TF

Tämä pakkauseloste sisältää tietoa seuraavista nal von mindenin NADAL® hCG Pregnancy -raskaustesteistä:

Tuotenumero:	Raja-arvo:	Pakkaus
142000	10 mIU/ml virtsasta (aikaisen vaiheen testi)	Yksittäispakutat testikasetit
142000N-10	10 mIU/ml virtsasta (aikaisen vaiheen testi)	Testikasetit, minigrip kuljetuspussissa
152000	10 mIU/ml virtsasta tai seerumista (aikaisen vaiheen testi)	Yksittäispakutat testikasetit
142002	25 mIU/ml virtsasta	Yksittäispakutat testikasetit
152002	25 mIU/ml virtsasta tai seerumista	Yksittäispakutat testikasetit

1. Käyttötarkoitus

NADAL® hCG Pregnancy -testi (142002/152002) tai NADAL® hCG Pregnancy aikaisen vaiheen testi (142000/142000N-10/152000) on nopea, visuaalinen immunologinen määrittäminen istukagonadotropiiniin (hCG) laadulliseen määrittämiseen ihmisen virtsa- tai seeruminäytteestä. Tämä testi on tarkoitettu apuvälineeksi raskauden toteamiseen. Testi on tarkoitettu vain ammattimaiseen käyttöön.

2. Johdanto ja Kliiniset merkitykset

Ihmisen istukagonadotropiini (hCG) on glykoproteiinihormoni, jota istukka alkaa tuottaa pian hedelmöityksen jälkeen. Hormonia voidaan havaita alkuraskauden aikana virtsassa ja seerumissa.

Normaalin raskauden aikana, hCG-hormonia voidaan havaita sekä seerumista, että virtsasta 7 päivää hedelmöityksen jälkeen. Raskaushormoni hCG:n pitoisuus nousee hyvin nopeasti. Se ylittää pitoisuuden 50 mIU/ml ensimmäisiin poisjääneisiin kuukautisiin mennessä, ja saavuttaa huippunsa raskauden kymmenennellä-tai kahdennella toista viikolla. Pitoisuus nousee huipussaan jopa 30,000-290,000 mIU/ml.

Virtsassa ja veressä pian hedelmöityksen jälkeen esiintyvä hCG on ihanteellinen merkkiaine varhaisen vaiheen raskauden havaitsemiseen.

Raskauden alkuvaihetta vastaavat, kohonneet hCG -tasot virtsassa voidaan yhdistää myös rypäleraskauteen tai istukasyöpään. Tämän vuoksi nämä mahdollisuudet tulisi sulkea pois ennen raskauden toteamista.

NADAL® hCG Pregnancy raskaustesti on nopea immunokromatografinen testi hCG:n havaitsemiseen raja-arvoilla 10 mIU/ml tai 25 mIU/ml virtsasta (142000/142000N-10/142002) tai seerumista (152000/152002).

Testi havaitsee hCG:n vasta-aineita hCG:n havaitsemiseen virtsasta (tai seerumista). Tarkka menetelmä sulkee pois ristikkäisreaktiot rakenteellisesti samankaltaisten hormonien kanssa (hFSH, hLH and hTSH) niiden esiintyessä normaaleilla fysiologisilla tasoilla.

3. Testiperiaate

NADAL® hCG -raskaustesti havaitsee istukagonadotropiinia visuaalisesti testtiin sisäänrakennetulle testiliuskalle muodostuvan värillisen viivan avulla. hCG:tä vastaava vasta-aine on sitoutunut testikalvon testialueelle. Hiiren vasta-aineet on immobilisoitu kontrollialueelle. Testauksen aikana,

näytteessä olevat hCG-vasta-aineet reagoivat kalvolla ennestään olevien värikonjugoituneiden partikkelien ja vasta-aineiden kanssa. Näyte imeytyy testikalvolle kapillaarireaktion vaikutuksesta ja toimii yhdessä kalvolla olevien reagenssien kanssa. Jos näytteessä oleva raskaushormonin määrä ylittää testin raja-arvon, muodostuu testiviiva alueelle värillinen viiva. Tämän viivan ilmestyttyä osoittaa tuloksen olevan positiivinen, viivan puuttuminen osoittaa negatiivisen tuloksen.

Kontrollialueelle (C) ilmaantuva värillinen viiva toimii testin sisäänrakennettuna kontrollina, ja varmistaa riittävän näytämäärän, sekä kalvon oikeanlaisen toiminnan.

4. Reagenssit ja toimitettavat materiaalit

- 30 NADAL® hCG Pregnancy testikasettia (sis. kertakäyttöisiä pipetteja)
- 1 pakkauseloste

5. Tarvittavat lisämateriaalit

- Näyteenkeräysastia
- Ajastin

6. Säilytys & Stabiilisuus

Testipakkaukset tulee säilyttää 2-30°C viimeiseen pakkauksessa lukevaan käyttöpäivään asti. Testiliuska tulee säilyttää pakkauksessaan testin suorittamiseen asti. Älä pakasta testiliuskoja.

Vältääksesi kontaminoitumisen, älä koske reaktioalueeseen. Älä käytä testiä, mikäli havaitset sen kontaminoituneen. Tarvikkeiden kontaminoituminen voi johtaa väärin testituloksiin.

7. Varoitukset ja varoitoimet

- Vain ammattimaiseen *in-vitro* käyttöön.
- Lue käyttöohjeet huolellisesti ennen testin suorittamista.
- Älä käytä pakkauksessa ilmoitetun viimeisen käyttöpäivän jälkeen.
- Älä käytä testejä, mikäli foliopakkaus on vahingoittunut.
- Älä uudelleenkäytä testejä.
- Älä lisää näytettä reaktioalueelle (tulosalue).
- Vältääksesi saastumisen, älä koske reaktioalueeseen (tulosalue).
- Muita kuin virtsanäytteitä (ja/tai seeruminäytteitä) testeille 152000/152002 ei pidä käyttää testaamiseen.
- Tuo testit ja näytteet huoneenlämpöön (15-30°C) ennen käyttöä.
- Vältä näytteiden ristiin kontaminoitumista käyttämällä uutta keräysastia jokaiselle kerätylle näytteelle.
- Älä syö, juo tai tupakoi alueella, jossa näytteitä käsitellään.
- Käytä suojavarusteita, kuten laboratorio vaatteita, kertakäyttöhanskoja ja silmäsuojuksia näytteiden käsittelyssä.
- Käsittele kaikkia näytteitä mahdollisesti tartuttavina. Käsittele kaikkia näytteitä 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 välttämättä täysin takaa tarttuvien taudinaiheuttajien puuttumista.

Virtsanäytteet voivat olla tartuntalähteitä: asianmukainen (hygieeninen) käsittely ja käytettyjen testien hävittäminen niille tarkoitettuihin laboratoriojäteastioihin on suositeltavaa. Älä niele tai hengitä).

- Kosteus ja korkeat lämpötilat saattavat vaikuttaa haitallisesti testin tuloksiin.
- Käytetyt testausmateriaalit tulee hävittää paikallisten säännösten mukaisesti.

8. Näytteen keräys ja valmistelu

Virtsanäytteet:

- Kerää virtsanäyte kuivaan ja puhtaaseen lasiseen tai muoviseen näytteenkeräysastiaan, jossa ei ole säilöntäaineita. Kuukautisten poisjäännistä ensimmäisenä päivänä hCG-pitoisuudet ovat niin korkeat, että näyte voidaan kerätä mihin tahansa aikaan päivästä. Liallisista jumoista tulee kuitenkin välttää (laimentava vaikutus virtsaan).
- Mikäli testiä käytetään aiemmassa vaiheessa, tulee käyttää aamun ensimmäistä virtsaa, sillä siinä on normaalisti korkein hCG-pitoisuus. Testit, joiden raja-arvo on 25 mIU/ml, testi voidaan tehdä kaksi päivää ennen kuukautisten oletettua alkamispäivää. Testit, joiden raja-arvo on 10 mIU/ml, testi voidaan tehdä neljä päivää ennen kuukautisten oletettua alkamispäivää. Mitä aikaisemmin testi tehdään, sitä suuremmaksi vääran negatiivisen tuloksen todennäköisyys kasvaa (Lue kohta 12 'Rajoitukset').
- Näytteiden ja testien tulee olla huoneenlämpöisiä ennen testaamista. Virtsanäytteet, joissa on näkyviä saostumia tulee sentrifugoida, suodattaa tai antaa asettua kunnes saavutetaan kirkas näyte testausta varten. Vain kirkasta näytettä tulee käyttää testaukseen.
- Mikäli testiä ei suoriteta välittömästi, virtsanäytteet tulee säilyttää 2-8°C enintään 48 tunnin ajan. Pidempiaikaisessa säilytyksessä näytteet tulee säilyttää alle -20°C asteessa.
- Ennen testausta, varmista, että näyte on täysin sulanut ja hyvin sekoitettu. Sulatettua näytettä ei saa pakastaa uudelleen.

Seeruminäyte (vain 152000 ja 152002)

- Kerää verinäyte aseptisesti laskimosta.
- Hemolyysejä välttääksesi, erota seerumi hyyytynestä verestä mahdollisimman pian. Käytä vain kirkkaita, ei hemolysoituneita näytteitä. Näytteet, joissa on havaittavissa hiukkasia, tulee kirkastaa sentrifugoimalla ennen testausta.
- Ikteerinen, lipeinen, hemolysoitunut tai saastunut näyte voi johtaa väärin tuloksiin.
- Ihanteellisesti testi tulee suorittaa heti näytteen keräämisen jälkeen. Älä jätä näytteitä huoneenlämpöön pitkäksi ajaksi. Seeruminäytteet tulee säilyttää 2-8°C enintään 3 päivän ajan. Pidempiaikaisessa säilytyksessä näytteet tulee säilyttää alle -20°C asteessa.
- Tuo näytteet huoneenlämpöön ennen testausta. Ennen testausta, varmista, että näyte on täysin sulanut ja hyvin sekoitettu. Sulatettua näytettä ei saa pakastaa uudelleen.

9. Testin suorittaminen

Tuo testit ja näytteet huoneenlämpöön (15-30°C) ennen käyttöä.

1. Avaa foliopakkaus ja ota testikasetti ulos. Aseta testikasetti puhtaalle ja tasaiselle pinnalle. Merkitse testikasettiin potilaan tai kontrollin tunnus. Parhaiden tulosten saavuttamiseksi, testi tulisi suorittaa mahdollisimman pian.

2. Pitele pipettiä pystysuorassa ja lisää 3 tippaa näytettä (n. 120 µL) testikasetin näytekalvoon (S). Käynnistä ajastin. Mikäli käytetään mikropipettiä, jokaiselle näytteelle tulee käyttää uutta pipettiä.

Vältä ilmakuplien syntymistä näytekalvoissa (S). Älä lisää näytettä tulosalueelle.

Testin alkaessa, voit havaita värillisen seoksen imeytyvän kalvoa pitkin.

3. Odota värillisten viivojen muodostumista. **Lukuaika:** **Virtsanäytteestä** tehtävien testien (142000/ 142000N-10/ 142002) lukuaika on 3-5 minuuttia, **Virts- tai seeruminäytteestä** tehtävien testien (152000/ 152002) lukuaika on 5 minuuttia näytteen lisäämisen jälkeen. Näytteet, joissa on korkea hCG-pitoisuus, saattavat näyttää positiivisen tuloksen jo 3 minuutin kuluttua. Testien tuloksia ei saa lukea 5 minuutin kuluttua.

Huom: Mitä pidempi lukuaika, sitä isompi riski vääraan positiiviseen tulokseen, sillä vain matalammat hCG-pitoisuudet voidaan havaita nostamalla vaikutusaikaa. Tämän vuoksi myös normaalit hCG-pitoisuudet ei-raskaana olevilla, etenkin vaihdevuosisista kärsivillä naisilla, voidaan havaita.

10. Tuloksien tulkinta

Positiivinen:

Kalvolle kehittyy kaksi värillistä viivaa. Sekä kontrollialueelle (C), että testialueelle (T), ilmestyy viiva.

Negatiivinen:

Only one coloured line appears in the control line region (C). No coloured line appears in the test line region (T).

Mitätön:

The control line 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 local distributor.



tai



3-5 min



5 min



Huom:

- Testiviivan (T) värin voimakkuus voi vaihdella eri vaiheissa olevan analyysin tason mukaan. Vaikka testiviiva olisi heikko, on testin tulos silti positiivinen. Huomioithan, että tämä testi on laadullinen, eikä sitä tule käyttää hCG-pitoisuuden määrittämiseen.
- Riittämätön näytteen määrä ja väärä testin tekotapa ovat yleisimpiä syytä kontrolliviivan puuttumiseen.
- Mikäli testiviiva (T) on erittäin voimakas, kontrolliviiva (C) saattaa olla haaleampi. Vaikka kontrolliviiva olisikin heikko, on testin tulos silti luotettava.
- Mikäli raskautta epäillään negatiivisesta tuloksesta huolimatta esimerkiksi laimentuneesta näytteestä johtuen, testi voidaan tehdä uudestaan 48-72 tunnin kuluttua, tai voidaan lisäksi suorittaa määrällinen testi, sillä hCG-pitoisuus saattaa olla liian matala. Aamun ensimmäinen virtsa sisältää korkeimman hCG-pitoisuuden.

11. Laaduntarkkailu

Testikasetti sisältää sisäänrakennetun laatukontrollin.

Kontrollialueelle (C) ilmestyvää värillistä viivaa pidetään testikasetin sisäänrakennettuna kontrollina. Sillä varmistetaan näytteen riittävyys, oikea tekniikka ja näytteen riittävä imeytyminen testikalvolle.

Hyvä laboratorio käytäntö (GLP) suosittelee käyttämään ulkoisia kontrollimateriaaleja oikeanlaisen testin suorituksen varmistamiseen.

12. Rajoitukset

- NADAL® hCG Pregnancy Testin on tarkoitettu vain ammattimaiseen *in-vitro* diagnostiikkaan ja niitä tulisi käyttää vain ihmisen istukagonadotropiinin (hCG) laadulliseen havaitsemiseen.
- Erittäin laimeat virtsanäytteet, joilla on matala ominaispaino, eivät välttämättä sisällä havaittavia määriä hCG:a. Mikäli raskautta epäillään negatiivisesta testituloksesta huolimatta, uusi näyte suositellaan keräämään aamun ensimmäisestä virtsasta 48-72 tunnin jälkeen.
- Jos testi tehdään ennen oletettua väliinääneiden kuukautisten alkamispäivää, mahdollisuus vääriin negatiiviseen tulokseen kasvaa yksilöllisistä ominaisuuksista riippuvien hCG-pitoisuuksien vaihtelun vuoksi. Tutkimukseen viitaten, mikäli 10 mIU/ml testiä tehdään 4 päivää ennen oletettua kuukautisten alkamista, vain noin 53-74% raskauksista havaitaan vain virtsanäytteestä. Mikäli raskautta epäillään, testaus tulee tämän vuoksi suorittaa vähän ajan kuluttua uudelleen aamun ensimmäisestä virtsasta otetusta näytteestä. Vaihtoehtoisesti hCG -pitoisuus voidaan määrittää tarkemmalla määrällisellä määrittelyllä.
- Terveiltä miehiltä ja terveiltä, hedelmällisiltä, ei raskaana olevilta naisilta ei normaalisti havaita hCG:tä NADAL® hCG Pregnancy käyttämällä. Normaalit hCG-tasot kohoavat menopaussin aikana, joten harvoissa tapauksissa, etenkin herkempiä, 10 mIU/ml testiä käytettäessä, väärät positiiviset tulokset ovat mahdollisia.
- Erittäin matalat hCG-pitoisuudet (<50 mIU/mL) ovat havaittavissa virtsasta tai seerumista pian hedelmöityksen

jälkeen munasolun kiinnittyttyä kohtuun. Koska merkittävä määrä raskauksista keskeytyy luonnollisista syistä ensimmäisellä kolmanneksella luonnollisista syistä, on heikko positiivinen tulos varmistettava muulla kliinisellä menetelmällä. Tarvittaessa testi voidaan tehdä myöhemmin uudelleen aamun ensimmäisestä virtsasta. Uusitun testin tuloksen pitäisi olla selkeästi positiivinen.

- Mikäli aamun ensimmäisestä virtsasta tehdyn uusitun testin tulos on negatiivinen, saattaa kyseessä olla spontaani keskenmeno. Noin 22% kliinisesti havaitsemattomista raskauksista päättyy huomaamattomaan keskenmenoon, jota pidetään usein myöhästyneinä kuukautisina.
- Raskauden lisäksi jotkin sairaudet, kuten trofoblastiset sairaudet, esim. molaarinen raskaus, istukkasyöpä, kiveskasvaimia, eturauhassyöpä ja keuhkasyöpä sekä hCT:tä sisältävät lääkkeet nostavat hCG-pitoisuutta ja voivat johtaa positiivisen testitulokseen.
- Urogenitaaliset infektiot voivat johtaa vääriin positiivisiin hCG testitulokseen. Muun muassa kohonneet leukosyyttiarvot, pH-arvo ja kohonnut määrä nitriittejä, punasoluja ja proteiineja virtsassa viittaavat urogenitaaliseen infektiin. Infektiota epäillessä on syytä varmistaa diagnoosi virtsatesteriä luotettavalla tai spesifisellä pyyhkäisytestillä. Erittäin epäilyttävää näytteen tulee tutkia laboratoriossa. Positiivisesta testistä huolimatta, raskautta ei tulisi todeta, ennenkuin edellämäinitut mahdollisuudet on suljettu pois.
- Testin on kalibroitu havaitsemaan vahingoittumatonta hCG-hormonia. Ehjien hCG-hormonien ja muiden hCG tyyppien pitoisuus seerumissa tai virtsassa vaihtelee raskauden etenemisestä riippuen. Etenkin raskauden alussa hCG-arvot ovat matalat, mikä voi johtaa eroaviin tuloksiin näyttemateriaalien välillä. Harvoissa tapauksissa, raskauden alkuvaiheissa, poikkeavat tulokset voivat johtua myös beta-hCG:n pitoisuudesta.
- Virtsanäytteistä: Harvoissa tapauksissa, raskauden edistyneemmässä vaiheessa (n. viikko 5-8), virtsasta saattaa löytyä kohonneita määriä hCG-beta-ytimen palasia, mikä saattaa häiritä testin toimintaa ja aiheuttaa negatiivisen tuloksen korkeasta hCG-pitoisuudesta huolimatta. [7]
- Seeruminäytteistä: Kuten kaikkien hiirestä peräisin olevia vasta-aineita käyttävien määrittysten kanssa, testin häiriintyminen näytteessä esiintyvien hiirestä peräisin olevien vasta-aineiden (HAMA) vaikutuksesta on mahdollista. Näytteet potilailta jotka ovat saaneet monoklonaalisia vasta-aineita valmistettua diagnoosin toteamiseksi tai hoitoon saattavat sisältää HAMA (immunologisesti häiritseviä aineita) Nämä näytteet saattavat aiheuttaa väärän positiivisen tai negatiivisen testituloksen. Heterofiiliset vasta-aineet seerumissa saattaa myös aiheuttaa virheellisiä tuloksia.
- Kuten kaikkien diagnostisten testien kanssa, lopullista kliinistä diagnoosia ei tule tehdä yhden testin tulosten perusteella. Lopullinen diagnoosi tulisi tehdä vasta, kun lääkäri on arvioinut myös kliiniset- ja laboratoriotutkimukset. Tämän vuoksi on suositeltavaa lukea tulokset yhdessä muiden kliinisten löydösten kanssa.

Odotetut arvot:

Viitearvo (seurumi, 97,5 prosenttia, beta hCG) terveillä, hedelmällisillä, ei-raskaana olevilla naisilla on <3 mIU/ml. Menopausin jälkeen arvo nousee <5 mIU/ml. Myös erillisiä tapauksia, joissa arvo on korkeampi, on esiintynyt. Hedelmöityksen jälkeen arvot kohoavat nopeasti, arviolta 10 päivää hedelmöityksen jälkeen (4 päivää ennen kuukautisten odotettua alkamispäivää), arvo ≥ 10 mIU/ml on jo ylittynyt. Arvojen kohoamiseen kuluva aika vaihtelee raskauden aikana. Raskauden alussa se on noin kaksi ja puoli päivää. Nesteen imeytymisnopeuden vaihtelun vuoksi hCG-arvot virtsassa vaihtelevat yksilöiden välillä. Ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana pitoisuudet 30,000-290,000 määritettiin. Pitoisuus laski raskauden 2. ja 3. kolmanneksella arvoihin 45,000-100,000 mIU/ml. Synnytyksen jälkeen hCG arvot seerumissa laskevat. Arvot eivät ole enää havaittavissa noin 11-17 päivän kuluessa. [1], [6]

13. Ominaisuudet**Havaitsemisraja ja mittausalue**

Matalampi NADAL® hCG Pregnancy -testien raja-arvo on 10 mIU/ml (testit 142000/142000N-10/152000) tai 25 mIU/ml (testit 142002/ 152002) (Kalibrointi 4. hCG:n IRP. NADAL® hCG Pregnancy -testeillä ei ole protsoni-vaikutusta 600,000 mIU/ml pitoisuuteen asti.

Analyttinen tarkkuus**Ristikkäisreaktiivisuus**

Ristikkäisreaktiivisuus-tutkimuksessa rakenteellisesti hCG:tä muistuttavien hormonien hLH (300 mIU/ml), hFSH (1000 mIU/ml) ja hTSH (1 mIU/ml) NADAL® hCG Pregnancy ei osoittanut ristikkäisreaktiivisuutta. Käytetyt pitoisuudet ovat korkeampiakin fysiologisesti suurimmat mahdolliset arvot terveillä naisilla.

Interferenssi

Sekä virtsanäytteitä, jotka eivät sisällä hCG:tä ja näytteitä, joiden hCG pitoisuus on testin havaitsemisrajalla terästettiin erilaisilla yhdisteillä. Yksikään yhdisteistä ei osoittanut interferenssiä tulosten kanssa.

Aine	Pitoisuus
Parasetamoli	0.2 mg/ml
Asetyylisalisyylihappo	0.2 mg/ml
Askorbiinihappo	0.2 mg/ml
Atropiini	0.2 mg/ml
Bilirubiini	0.2 mg/ml
EDTA	0.2 mg/ml
Etanoli	1,0%
Kofeiini	0.2 mg/ml
Gentisiinihappoliuos	0.2 mg/ml
Glukoosi	20 mg/ml
Hemoglobiini	10 µg/ml
Virtsa	20 mg/ml
Virtsa-happo	0.2 mg/ml
Kreatiniini	0.2 mg/ml
Oksaalihappo	0.4 mg/ml
THC	0.1 mg/ml

Diagnostiset toiminnalliset ominaisuudet

Kliinisissä tutkimuksissa NADAL® hCG Pregnancy -testit testattiin kliinisellä näyttemateriaalilla yhdessä toisen pikatestin kanssa, jonka raja-arvo oli identtinen tai entsyymi immunomäärityksellä (EIA). Suhteellinen diagnostinen

suoritusarvo laskettiin tulosten perusteella. Tulokset ovat luettavissa alla olevissa taulukoissa.

Viite 142002 (virtsa-testi 25 mIU/ml), näyte: virtsa

NADAL® hCG Pregnancy testi	Muu hCG pikatesti		
	Positiivinen	Negatiivinen	Yhteensä
	66	0	66
	0	142	142
Yhteensä		66	142
			208

Suhteellinen diagnostinen herkkyys: >99,9%

Suhteellinen diagnostinen tarkkuus: >99,9%

Yhdenmukaisuus: >99,9%

Viite. 142000/142000N-10 (virtsa-testi 10 mIU/ml), näyte: virtsa

NADAL® hCG Pregnancy Test	Muu hCG pikatesti		
	Positiivinen	Negatiivinen	Yhteensä
	79	0	79
	0	131	131
Yhteensä		79	131
			210

Suhteellinen diagnostinen herkkyys: >99,9%

Suhteellinen diagnostinen tarkkuus: >99,9%

Yhdenmukaisuus: >99,9%

Viite. 152002, virtsa/seurumi testi (25 mIU/ml), näyte: virtsa

NADAL® hCG Pregnancy Test	EIA		
	Positiivinen	Negatiivinen	Yhteensä
	130	0	130
	0	178	178
Yhteensä		130	178
			308

Suhteellinen diagnostinen herkkyys: >99,9%

Suhteellinen diagnostinen tarkkuus: >99,9%

Yhdenmukaisuus: >99,9%

Viite. 152002, virtsa/seurumitesti (25 mIU/ml), näyte: seurumi

NADAL® hCG Pregnancy Test	EIA		
	Positiivinen	Negatiivinen	Yhteensä
	169	0	169
	0	250	250
Yhteensä		169	250
			419

Suhteellinen diagnostinen herkkyys: >99,9%

Suhteellinen diagnostinen tarkkuus: >99,9%

Yhdenmukaisuus: >99,9%

Viite. 152000, virtsa/seurumitesti (10 mIU/ml), näyte: virtsa

NADAL® hCG Pregnancy Test	EIA		
	Positiivinen	Negatiivinen	Yhteensä
	94	0	94
	0	106	106
Yhteensä		94	106
			200

Suhteellinen diagnostinen herkkyys: >99,9%

Suhteellinen diagnostinen tarkkuus: >99,9%

Yhdenmukaisuus: >99,9%

Viite. 152000, virtsa/seerumitestit (10 mIU/ml), näyte:
seerumi

		EIA		
NADAL® hCG Pregnancy Test		Positiivinen	Negatiivinen	Yhteensä
	Positiivinen	94	0	94
	Negatiivinen	0	106	106
	Yhteensä	94	106	200

Suhteellinen diagnostinen herkkyys: >99,9%

Suhteellinen diagnostinen tarkkuus: >99,9%

Yhdenmukaisuus: >99,9%

14. Lähteet

1. Ed. Lothar Thomas, Labor und Diagnose (8th Edition, 2012) TH Books, Chapter 38.3, 1859 ff
2. Butler SA et al. (2001) Detection of Early Pregnancy Forms of Human Chorionic Gonadotropin by Home Pregnancy Test Devices, Clinical Chemistry 47(12): 2131-2136
3. Lenton EA et al. (1982) Plasma concentrations of human chorionic gonadotropin from the time of implantation until the second week of pregnancy, Fertility and Sterility, 37(6): 773-778
4. Fritz MA et al. (1987) Doubling time of human chorionic gonadotropin (hCG) in early normal pregnancy: relationship to hCG concentration and gestational age, Fertility and Sterility, 47(4): 584-589
5. Stenman U-H et al. (2006) The classification, functions and clinical use of different isoforms of HCG, Human Reproduction Update 12(6): 769-84
6. <http://americanpregnancy.org/while-pregnant/hcg-levels/from-15-8-19,2:08pm>
7. Gronowski AM et al. (2009) False-Negative Results in Point-of-Care Qualitative Human Chorionic Gonadotropin (hCG) Devices Due to Excess hCGβ Core Fragment, Clinical Chemistry, 55 (7): 1389-1394
8. Gronowski AM et al (2009) False-Negative Results from Point-of-Care Qualitative Human Chorionic Gonadotropin (hCG) Devices Caused by Excess hCG Core Fragment Vary with Device Lot Number; Clin Chem 55:10, 1885-1886

Rev. 0, 2016-12-22 BM

Denne indlægsseddel indeholder oplysninger om følgende NADAL® hCG Pregnancy Tests:

Ref.	Grænseværdi	Indpakning
142000	10 mIE/ml i urin (early test)	Testkassetter, individuelt forseglet
142000N-10	10 mIE/ml i urin (early test)	Testkassetter, i minigrp-transportpose
152000	10 mIE/ml i urin eller serum (early test)	Testkassetter, individuelt forseglet
142002	25 mIE/ml i urin	Testkassetter, individuelt forseglet
152002	25 mIE/ml i urin eller serum	Testkassetter, individuelt forseglet

1. Tilsigtet brug

NADAL® hCG Pregnancy Test (142002/152002) eller NADAL® hCG Pregnancy Early Test (142000/142000N-10/152000) er et hurtigt, visuelt immunoassay til kvalitativ, præsumptiv påvisning af humant choriongonadotropin (hCG) i prøver med human urin eller humant serum. Testen er beregnet til at anvendes som en hjælp til tidlig påvisning af graviditet og er udelukkende udviklet til professionel brug.

2. Indledning og klinisk signifikans

Humant choriongonadotropin (hCG) er et glykoprotein-hormon, som produceres af den voksende placenta kort efter befrugtning, og som allerede kan påvises i urin og serum på et tidligt stadie i graviditeten.

Ved en normal graviditet kan hCG påvises i både serum og urin helt ned til 7 dage efter undfangelsen. hCG-niveauet fortsætter med at stige hurtigt og overstiger ofte 50 mIE/ml ved den første udeblevne menstruation og toppe i 10.-12. graviditetsuge i området 30.000-290.000 mIE/ml.

Den tidlige forekomst af hCG i urin og blod hurtigt efter undfangelsen og den efterfølgende koncentrationsstigning gør hormonet yderst velegnet som markør ved en tidlig påvisning af graviditet.

Et forhøjet hCG-niveau, som er sammenligneligt med de tidlige stadier af graviditeten, kan være forbundet med mola hydatidosa eller koriokarcinom. Derfor skal disse muligheder udelukkes, inden graviditet diagnosticeres.

NADAL® hCG Pregnancy Test er et hurtigt, visuelt immunoassay til påvisning af hCG ved en koncentration på 10 mIE/ml eller 25 mIE/ml i urin (142000/142000N-10/142002) og/eller serum (152000/152002).

I testen anvendes anti-hCG-antistoffer til påvisning af hCG i urin (eller serum). Specificiteten af denne immunreaktion udelukker krydsreaktivitet med strukturelt beslægtede hormoner (hFSH, hLH og hTSH) ved et niveau, som er over det maksimalt antciperede fysiologiske niveau.

3. Testprincip

NADAL® hCG Pregnancy Test påviser humant choriongonadotropin gennem visuel fortolkning af farveudviklingen på den interne teststrimmel. Anti-hCG-antistoffer immobiliseres i membranens testlinjeområde. Anti-museantistoffer

immobiliseres i kontrollinjeområdet. Under testen reagerer prøven med anti-hCG-antistoffer, som er konjugeret til farvede partikler og påført membranens konjugatpude. Herefter vandrer blandingen langs membranen ved kapillærvirkning og interagerer med reagenser på membranen. Hvis der er en tilstrækkelig mængde hCG i prøven, kommer en farvet linje til syne i membranens testlinjeområde. Tilstedeværelsen af denne farvede linje viser, at resultat er positivt, mens fraværet af samme viser, at resultatet er negativt.

Fremkomsten af en farvet linje i kontrollinjeområdet (C) tjener som en procedurekontrol, som viser, at det korrekte prøvevolumen er blevet tilsat, og at membranen har opsuget det.

4. Medfølgende reagenser og materialer

- 30 NADAL® hCG Pregnancy Testkassetter (inkl. engangspipetter)
- 1 indlægsseddel

5. Yderligere nødvendige materialer

- Prøveopsamlingsbeholder
- Timer

6. Opbevaring og holdbarhed

Testsættene skal opbevares ved 2-30 °C indtil den udløbsdato, der er trykt på pakken. Testkassetten skal blive i den forseglede foliepose, indtil den skal bruges. Testene må ikke nedfryses.

Vær påpasselig med at beskytte testsættets komponenter mod kontaminering. Testkassetterne må ikke anvendes, hvis der er tegn på mikrobiel kontaminering eller udfældning. Biologisk kontaminering af dispenseringsudstyr, prøveopsamlingsbeholder eller reagenser kan medføre uøjagtige resultater.

7. Advarsler og forholdsregler

- Kun til professionel *in-vitro*-diagnostisk brug.
- Læs testproceduren grundigt igennem, inden testen udføres.
- Testen må ikke anvendes efter udløbsdatoen, som står på pakken.
- Testen må ikke anvendes, hvis folieposen er beskadiget.
- Testen må ikke genanvendes.
- Tilsæt ikke prøver til reaktionsområdet (resultatområdet).
- For at undgå kontaminering må reaktionsområdet (resultatområdet) ikke berøres.
- Der må ikke anvendes andre væsker end urin (og/eller serum til 152000/152002) til udførelse af testen.
- Prøverne skal have stuetemperatur (15-30 °C), inden testen udføres.
- Undgå krydskontaminering af prøver ved at bruge en ny prøveopsamlingsbeholder til hver udtagne prøve.
- Der må ikke indtages mad og drikke eller rygtes i det område, hvor prøverne og testsættene håndteres.
- Der skal anvendes beskyttelsestøj, såsom laboratoriekitler, engangshandsker og øjenværn, når prøverne analyseres.
- Alle prøver skal håndteres, som om de indeholder smitstoffer. Sørg for at følge de fastsatte forholdsregler vedrørende mikrobiologiske farer ved alle procedurer og de

almindelige retningslinjer for korrekt bortskaffelse af prøver.

- Testsåttet indeholder produkter af animalsk oprindelse. Dokumenteret viden om dyrenes oprindelse og/eller hygiejnetilstand garanterer ikke fuldstændigt, at der ikke er patogene stoffer, som kan overføres. Derfor anbefales det at behandle disse produkter som potentielt smitsomme og håndtere dem i henhold til de almindelige sikkerhedsforanstaltninger (f.eks. må de ikke indtages eller inhaleres).
- Luftfugtighed og høj temperatur kan have en negativ indvirkning på testresultatet.
- Brugte testmaterialer skal bortskaffes i henhold til de lokale bestemmelser.

8. Indsamling og klargøring af prøven

Urinprøve:

- Opsaml en urinprøve i en ren og tør prøveopsamlingsbeholder af plastik eller glas, som er fri for eventuelle konserveringsmidler. Fra første dag i den udeblevne menstruation er hCG-niveauet normalt så højt, at der kan anvendes en urinprøve, der er opsamlet når som helst i løbet af dagen. For stort væskeindtag skal dog undgås (fortyndende effekt).
- Hvis testen benyttes på et tidligere tidspunkt, skal den første morgenurin anvendes, da den generelt indeholder den højeste hCG-koncentration. Ved anvendelse af en test med en grænseværdi på 25 mIU/ml kan testen foretages tidligst 2 dage før den forventede menstruation. Ved anvendelse af en test med en grænseværdi på 10 mIU/ml er det tidligste testtidspunkt 4 dage før den forventede menstruation. Risikoen for falsk negative resultater øges dog, jo tidligere testen foretages (se også pkt. 12 "Begrænsninger").
- Prøver og tests skal have stuetemperatur, for at testproceduren kan udføres korrekt. Urinprøver, der udviser synligt præcipitat, bør centrifugeres, filtreres eller have lov til at stå og bundfælde sig, så der opnås en klar supernatant til testning. Kun klar supernatant må anvendes til testning.
- Hvis testen ikke udføres med det samme, skal urinprøverne opbevares ved 2-8 °C i op til 48 timer. Ved langtidsopbevaring skal prøverne holdes ved en temperatur på under -20 °C.
- Inden testning skal frosne prøver være helt optøet og godt blandet. Prøverne må ikke nedfryses og optøes gentagne gange.

Serumprøve (kun til 152000 og 152002):

- Udtag en blodprøve aseptisk med venepunktur.
- For at undgå hæmolyse skal serum adskilles fra blodkoagel hurtigst muligt. Brug kun klare, ikke-hæmolyserede prøver. Prøver, der indeholder partikler, skal klares ved centrifugering inden analyse.
- Hvis serumprøven er ikerisk, lipæmisk, hæmolysert eller kontamineret, kan det medføre ukorrekte resultater.
- Ideelt set bør testen foretages straks efter udtagning af prøven. Lad ikke prøven stå ved stuetemperatur i længere tid. Serumprøver kan opbevares ved en temperatur på 2-8 °C i op til 3 dage. Ved langtidsopbevaring skal prøverne holdes ved en temperatur på under -20 °C.

- Prøverne skal have stuetemperatur, inden testen udføres. Inden testning skal frosne prøver være helt optøet og godt blandet. Prøverne må ikke nedfryses og optøes gentagne gange.

9. Testprocedure

Testen og prøven skal have stuetemperatur (15-30 °C), inden testen udføres.

1. Fjern testkassetten fra den forseglede foliepose, og placer den på en ren og plan flade. Mærk testkassetten med et patient- eller kontrol-ID. For at opnå det bedste resultat skal assayet foretages med det samme.

2. Hold pipetten lodret, og tilsæt 3 dråber af prøven (ca. 120 µl) direkte til testkassetts prøvebrønd (S). Start timeren. Hvis der anvendes en mikropipette, skal der anvendes en ny pipettespids til hver prøve.

Undgå, at der kommer luftbobler i prøvebrønden (S), og undlad at tilsætte opløsning til resultatområdet.

Når testen begynder at køre, vil du se en farvet væske, der vandrer langs membranen.

3. Vent, indtil den eller de farvede linjer ses.

Aflæsningstid: Hvis der anvendes en **urinprøve** til testen (142000/142000N-10/ 142002), er aflæsningstiden 3-5 minutter. Hvis der anvendes en **urin- eller serumprøve** til testen (152000/ 152002), skal den aflæses 5 minutter efter tilsætning af prøven, selvom prøver med en høj hCG-koncentration kan udvise et positivt resultat inden for kun 3 minutter.

Uanset hvilken test der udføres, må aflæsningstiden ikke overstige 5 minutter.

Bemærk: Ved længere aflæsningstid øges risikoen for falsk positive resultater, eftersom en stadig lavere hCG-koncentration kan påvises, jo længere inkubationstiden er. Derfor kan der i sjældne tilfælde også påvises basalkoncentrationer hos ikke-gravide kvinder, særligt menopausale kvinder.

10. Fortolkning af resultatet

Positiv:

Der ses to farvede linjer på membranen. Den ene linje ses i kontrollinjeområdet (C), og den anden linje ses i testlinjeområdet (T).



Negativ:

Der ses kun én farvet linje i kontrollinjeområdet (C). Der er ingen farvet linje i testlinjeområdet (T).



Ugyldigt:

Kontrollinjen ses ikke. Hvis der ikke ses nogen kontrollinje på det specificerede aflæsningstidspunkt, skal testen kasseres. Gennemgå proceduren, og gentag testen med en ny testkassette. Hvis problemet varer ved, skal du straks holde op med at



bruge testsættet og kontakte din lokale forhandler.

Bemærk:

- Farvestyrken i testlinjeområdet (T) kan variere, afhængigt af koncentrationen af den analyt der er i prøven. Derfor skal alle farvenuancer i testlinjeområdet anses for at være et positivt resultat. Bemærk, at dette kun er en kvalitativ test, og den kan ikke bestemme koncentrationen af analyt i prøven.
- De mest sandsynlige årsager til, at der ikke vises noget på kontrollinjen, er, at prøvevolumenet er utilstrækkeligt, fremgangsmåden er forkert, eller testens udløbsdato er overskredet.
- Hvis testlinjen (T) har en kraftig farve, kan kontrollinjen (C) være meget bleg. Alligevel skal testresultatet anses for at være gyldigt.
- Hvis testresultatet er negativt (eventuelt ved meget fortyndede prøver), og der ikke desto mindre er mistanke om graviditet, bør testen gentages efter 48-72 timer, og der bør derudover foretages en kvantitativ test, eftersom hCG-koncentrationen muligvis ikke er høj nok. Den første morgenurin indeholder den højeste hCG-koncentration.

11. Kvalitetskontrol

Der er inkluderet en intern procedurekontrol i testkassetten:

Hvis der fremkommer en farvet linje i kontrollinjeområdet (C), anses det for at være en intern procedurekontrol. Den bekræfter, at der er et tilstrækkeligt prøvevolumen, at membranen suger tilstrækkeligt, og at fremgangsmåden er korrekt.

Ifølge god laboratoriepraksis (GLP) anbefales det at bruge kontrolmaterialer til at sikre, at testsættet fungerer ordentligt.

12. Begrænsninger

- NADAL® hCG Pregnancy Tests er til professionel *in-vitro*-diagnostisk brug og må kun anvendes til kvalitativ påvisning af humant choriongonadotropin (hCG).
- Meget fortyndede urinprøver med lav densitet indeholder muligvis ikke et repræsentativt niveau af hCG. Hvis der stadig er mistanke om graviditet efter et negativt testresultat, skal der opsamles og testes en prøve med den første morgenurin 48-72 timer efter.
- Hvis en test anvendes tidligere end den første dag i den udeblevne menstruation, er der risiko for et falsk negativt resultat på grund af individuelle fluktuationer i hCG-koncentrationen. Hvis der anvendes en test, hvor grænseværdien er 10 mIU/ml, 4 dage før den forventede menstruation, påvises ifølge litteraturen kun omkring 53-74 % af graviditeterne i første omgang, hvis der anvendes urinprøver. Hvis der er mistanke om graviditet, skal testen derfor udføres igen med morgenurin på et senere tidspunkt. Alternativt kan hCG-koncentrationen bestemmes ved hjælp af en mere følsom kvantitativ metode.
- Der kan normalt ikke påvises noget hCG hos raske mænd og raske, fertile, ikke-gravide kvinder ved brug af NADAL® hCG-graviditetstestene. hCG-basalværdien øges i menopausen, således at der i sjældne tilfælde, særligt ved brug af tests, hvor grænseværdien er 10 mIU/ml, kan forekomme falsk positive resultater.

- Der er et meget lavt hCG-niveau (< 50 mIU/ml) i urin eller serum kort efter implantation af et befrugtet æg i livmoderen. Eftersom et signifikant antal graviditeter af naturlige årsager ender i en abort inden for det første trimester, bør et testresultat, som er svagt positivt, bekræftes ved brug af andre kliniske metoder. Om nødvendigt skal testen udføres igen med den første morgenurin på et senere tidspunkt. Resultatet af den næste test bør være klart positivt.
- Hvis der, efter et svagt positivt resultat, på et senere tidspunkt foretages en ny test ved brug af den første morgenurin, og resultatet er negativt, kan det skyldes en spontan abort. Omkring 22 % af alle graviditeter, som ikke er påvist klinisk, ender med en ikke-konstatet abort og opfattes som en lidt forsinket menstruation.
- Ud over graviditet er der en række sygdomme, herunder trofoblastsygdomme som eksempelvis molagraviditet, koriokarcinom, testikeltumorer, prostatakræft og lungekræft, samt lægemidler indeholdende hCG, der medfører et forhøjet hCG-niveau, hvilket med testen kan påvises som et positivt resultat.
- Urogenitale infektioner kan føre til et falsk positivt hCG-testresultat. Blandt andet er et øget antal leukocytter, en alkalisk pH-værdi, en øget mængde nitrit, erythrocytter og proteiner i urinen tegn på urogenitale infektioner. Ved mistanke herom skal dette bekræftes ved hjælp af urinalysestrimler eller specifikke podninger. Meget mistænkelige urinprøver bør verificeres med laboratorietests. Hvis resultatet er positivt, bør der ikke diagnosticeres en graviditet, før ovennævnte muligheder er udelukket.
- Testen kalibreres med hensyn til intakt hCG. Andelen af intakt hCG og andre former for hCG i serum og urin kan variere alt efter graviditetsstadiet. Særligt i begyndelsen af graviditeten, hvor hCG-værdien stadig er lav, kan dette i sjældne tilfælde medføre afvigende resultater i forbindelse med begge prøvematerialer. I sjældne tilfælde kan der i starten af graviditeten også observeres afvigende resultater i forbindelse med tests, der er baseret på påvisning af beta-hCG.
- I forbindelse med urinprøver: På et mere fremskredent stadium af graviditeten (cirka 5.-8. graviditetsuge) kan der i sjældne tilfælde være en øget mængde hCG-beta-kernefragmenter i urinen, hvilket vanskeliggør påvisningsreaktionen og fører til falsk negative resultater til trods for en høj hCG-koncentration. [7]
- I forbindelse med serumprøver: Som med alle assays, der anvender anti-museantistoffer, er der mulighed for påvirkning af anti-museantistoffer (HAMA) i prøven. Prøver fra patienter, der har fået præparater med monoklonale antistoffer med henblik på diagnosticering eller terapi, kan indeholde HAMA (immunologisk interfererende stoffer). Sådanne prøver kan medføre falsk positive eller falsk negative testresultater. Heterofile antistoffer i serum kan også medføre forkerte resultater.
- Som med alle diagnostiske tests bør en endelig klinisk diagnose ikke baseres på resultatet af en enkelt test, men må kun stilles af lægen, når alle kliniske fund og laboratoriefund er blevet vurderet. Det anbefales derfor at

få de opnåede resultatet bekræftet med en anden testmetode eller at fortolke dem sammen med de kliniske fund.

Forventede værdier:

Referenceområdet (serum, 97,5 percentil, beta-hCG) for raske, fertile, ikke-gravide kvinder er < 3 mIE/ml. Hos postmenopausale kvinder stiger denne værdi til < 5 mIE/ml. Visse enkeltstående højere værdier kan dog findes i anden litteratur. Efter befrugtning sker der en kraftig stigning, således at der ofte allerede er nået en værdi på ≥ 10 mIE/ml cirka 10 dage efter befrugtning (4 dage før den udeblevne menstruation). Fordoblingstiden varierer i løbet af graviditeten og er ca. 2,5 dage i starten af graviditeten. På grund af variationer i væskeabsorptionen er der en høj individuel variabilitet for hCG-koncentrationen i urin. I løbet af første trimester påvises en koncentration på 30.000-290.000, hvilket derefter i 2. og 3. trimester falder til 45.000-100.000 mIE/ml. Efter fødslen falder mængden af hCG i serum og kan ikke længere påvises efter ca. 11-17 dage. [1], [6]

13. Ydelsesegenskaber

Påvisningsgrænse og måleområde

Den nedre påvisningsgrænse for NADAL® hCG Pregnancy Tests er 10 mIE/ml (for 142000/142000N-10/152000) eller 25 mIE/ml (for 142002/152002) (kalibrering med det fjerde internationale referencepræparat for hCG). NADAL® hCG Pregnancy Tests udviser ingen prozone-effekt ved en koncentration på op til maksimalt 600.000 mIE/ml.

Analytisk specificitet

Krydsreaktivitet

I et forsøg til undersøgelse af krydsreaktivitet med de strukturelt beslægtede hormoner hLH (300 mIE/ml), hFSH (1.000 mIE/ml) og hTSH (1 mIE/ml) udviste NADAL® hCG Pregnancy Tests ingen krydsreaktivitet. De anvendte koncentrationer er højere end de forventede fysiologiske maksimumværdier hos raske kvinder.

Interferens

Urinprøver uden hCG og urinprøver indeholdende en hCG-koncentration ved påvisningsgrænsen fik tilsat utallige forbindelser. Ingen af forbindelserne påvirkede resultatet.

Stof	Koncentration
paracetamol	0,2 mg/ml
acetylsalicylsyre	0,2 mg/ml
ascorbinsyre	0,2 mg/ml
atropin	0,2 mg/ml
bilirubin	0,2 mg/ml
EDTA	0,2 mg/ml
ethanol	1,0%
coffein	0,2 mg/ml
gentsinsyre	0,2 mg/ml
glucose	20 mg/ml
hæmoglobin	10 µg/ml
urinstof	20 mg/ml
urinsyre	0,2 mg/ml
creatinin	0,2 mg/ml
oxalsyre	0,4 mg/ml
THC	0,1 mg/ml

Diagnostiske egenskaber

NADAL® hCG Pregnancy Tests blev i kliniske forsøg testet med klinisk prøvemateriale og sammenlignet med en anden

hurtigst med samme grænseværdi eller enzym-immunoassay (EIA). De relative diagnostiske egenskaber blev beregnet ud fra resultaterne. Resultaterne er vist i følgende tabeller.

Ref. 142002 (urintest 25 mIE/ml), prøve: urin

NADAL® hCG Pregnancy Test	Anden hCG-hurtigstest		
	Positiv	Negativ	I alt
	66	0	66
	6	142	148
	I alt	142	208

Relativ diagnostisk sensitivitet: > 99,9 %

Relativ diagnostisk specificitet: > 99,9 %

Samlet overensstemmelse: > 99,9 %

Ref. 142000/142000N-10 (urintest 10 mIE/ml), prøve: urin

NADAL® hCG Pregnancy Test	Anden hCG-hurtigstest		
	Positiv	Negativ	I alt
	79	0	79
	0	131	131
	I alt	131	210

Relativ diagnostisk sensitivitet: > 99,9 %

Relativ diagnostisk specificitet: > 99,9 %

Samlet overensstemmelse: > 99,9 %

Ref. 152002, urin-/serumtest (25 mIE/ml), prøve: urin

NADAL® hCG Pregnancy Test	EIA		
	Positiv	Negativ	I alt
	130	0	130
	0	178	178
	I alt	178	308

Relativ diagnostisk sensitivitet: > 99,9 %

Relativ diagnostisk specificitet: > 99,9 %

Samlet overensstemmelse: > 99,9 %

Ref. 152002, urin-/serumtest (25 mIE/ml), prøve: serum

NADAL® hCG Pregnancy Test	EIA		
	Positiv	Negativ	I alt
	169	0	169
	0	250	250
	I alt	250	419

Relativ diagnostisk sensitivitet: > 99,9 %

Relativ diagnostisk specificitet: > 99,9 %

Samlet overensstemmelse: > 99,9 %

Ref. 152000, urin-/serumtest (10 mIE/ml), prøve: urin

NADAL® hCG Pregnancy Test	EIA		
	Positiv	Negativ	I alt
	94	0	94
	0	106	106
	I alt	106	200

Relativ diagnostisk sensitivitet: > 99,9 %

Relativ diagnostisk specificitet: > 99,9 %

Samlet overensstemmelse: > 99,9 %

Ref. 152000, urin-/serumtest (10 mIE/ml), prøve: serum

NADAL® hCG Pregnancy Test	EIA		
	Positiv	Negativ	I alt
	94	0	94
	0	106	106
	I alt	106	200

Relativ diagnostisk sensitivitet: > 99,9 %

Relativ diagnostisk specificitet: > 99,9 %

Samlet overensstemmelse: > 99,9 %

14. Referencer

1. Ed. Lothar Thomas, Labor und Diagnose (8th Edition, 2012) TH Books, Chapter 38.3, 1859 ff
2. Butler SA et al. (2001) Detection of Early Pregnancy Forms of Human Chorionic Gonadotropin by Home Pregnancy Test Devices, Clinical Chemistry 47(12): 2131-2136
3. Lenton EA et al. (1982) Plasma concentrations of human chorionic gonadotropin from the time of implantation until the second week of pregnancy, Fertility and Sterility, 37(6): 773-778
4. Fritz MA et al. (1987) Doubling time of human chorionic gonadotropin (hCG) in early normal pregnancy: relationship to hCG concentration and gestational age, Fertility and Sterility, 47(4): 584-589
5. Stenman U-H et al. (2006) The classification, functions and clinical use of different isoforms of HCG, Human Reproduction Update 12(6): 769-84
6. <http://americanpregnancy.org/while-pregnant/hcg-levels/from-15-8-19,2:08pm>
7. Gronowski AM et al. (2009) False-Negative Results in Point-of-Care Qualitative Human Chorionic Gonadotropin (hCG) Devices Due to Excess hCG β Core Fragment, Clinical Chemistry, 55 (7): 1389-1394
8. Gronowski AM et al (2009) False-Negative Results from Point-of-Care Qualitative Human Chorionic Gonadotropin (hCG) Devices Caused by Excess hCG Core Fragment Vary with Device Lot Number; Clin Chem 55:10, 1885-1886

Rev. 0, 2016-12-22 MM

Deze bijsluiter bevat informatie over de volgende NADAL® hCG Pregnancy Tests:

Ref.	Cut-off niveau	Verpakking
142000	10 mIU/ml in urine (vroeg test)	Testcassettes, individueel verpakt
142000N-10	10 mIU/ml in urine (vroeg test)	Testcassettes, in minigrip transporttas
152000	10 mIU/ml in urine of serum (vroeg test)	Testcassettes, individueel verpakt
142002	25 mIU/ml in urine	Testcassettes, individueel verpakt
152002	25 mIU/ml in urine of serum (vroeg test)	Testcassettes, individueel verpakt

1. Beoogd gebruik

The NADAL® hCG Pregnancy Test (142002/152002) of de NADAL® hCG Pregnancy Vroeg Test (142000/142000N-10/152000) is een snelle, visuele immuno-analyse voor de kwalitatieve en presumptieve detectie van humaan choriongonadotrofine (hCG) in een menselijk urine- of serummonster. Deze test is bedoeld als hulpmiddel voor de vroege detectie van zwangerschap en is enkel ontworpen voor professioneel gebruik.

2. Introductie en klinische betekenis

Humaan choriongonadotrofine (hCG) is een glycoproteïne hormoon wat kort na de bevruchting geproduceerd wordt door de placenta en kan al in een vroeg stadium van de zwangerschap worden gedetecteerd in urine en serum.

Bij normale zwangerschappen kan hCG al 7 dagen na de conceptie worden gedetecteerd in serum en urine. Het hCG-niveau blijft snel stijgen, waarbij 50 mIU/ml wordt overstegen na de eerste gemiste menstruatie, en culmineert in de 10e-12e week van de zwangerschap naar 30.000-290.000 mIU/ml.

De vroege verschijning van hCG en de snelle stijging van dit hormoon in urine en bloed, maken het een ideale marker voor de vroege detectie van zwangerschap.

Een verhoogd hCG-niveau, vergelijkbaar met de vroege stadia van zwangerschap, kan ook worden geassocieerd met mola hydatidosa of choriocarcinoom. Deze mogelijkheden moeten eerst worden uitgesloten voordat de zwangerschap kan worden bepaald.

De NADAL® hCG Pregnancy Test is een snelle, visuele immuno-analyse voor de detectie van hCG bij een concentratie van 10 mIU/ml of 25 mIU/ml in urine (142000/142000N-10/142002) en/of serum (152000/152002).

De test gebruikt anti-hCG antilichamen om hCG in urine of serum te detecteren. De specificiteit van deze immuunreactie sluit een kruisreactie met structureel verwante hormonen (hFSH, hLH and hTSH) boven de maximale geanticipeerde fysiologische niveaus uit.

3. Testprincipe

De NADAL® hCG Pregnancy Test detecteert humaan choriongonadotrofine door middel van visuele interpretatie van kleurontwikkeling op de teststrip. Anti-hCG antilichamen zijn geïmmobiliseerd in het testlijn-gedeelte van het membraan. Anti-muis antilichamen zijn geïmmobiliseerd in het controlelijn-gedeelte. Tijdens de test reageert het

testmonster met de anti-hCG antilichamen die geconjugeerd zijn met gekleurde deeltjes en gecoat op het conjugaatpad van het membraan. Deze mix trekt door de capillaire krachten over het membraan en gaat langs reagentia die hierin zijn opgenomen. Indien het testmonster voldoende hCG bevat, verschijnt er een gekleurde lijn in het testlijn-gedeelte van het membraan. Aanwezigheid van een gekleurde lijn geeft aan dat het resultaat positief is, bij de afwezigheid van deze lijn is het resultaat negatief.

De aanwezigheid van een gekleurde lijn in het controlelijn-gedeelte (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

- 30 NADAL® hCG Pregnancy testcassettes (incl. wegwerppipetten)
- 1 gebruiksaanwijzing

5. Overig benodigd materiaal

- Monsterverzamelcontainer
- Stopwatch

6. Opslag & stabiliteit

De tests kunnen het best worden bewaard bij 2-30°C tot de houdbaarheidsdatum vermeld op de verpakking. De testcassette dient in de dichte verpakking te blijven tot het moment van gebruik. De tests niet invriezen.

De verschillende onderdelen van de testkit dienen te worden beschermd tegen besmetting. Gebruik de testcassettes niet indien er een mogelijke micro-bacteriële besmetting of neerslag is. Biologische besmetting van monsterverzamelcontainers, 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 de test wordt gedaan.
- Niet gebruiken indien de houdbaarheidsdatum op de verpakking verlopen is.
- Niet gebruiken indien de verpakking beschadigd is.
- Uitsluitend bestemd voor eenmalig gebruik.
- Breng geen monster aan in het reactieve gedeelte (resultaatgedeelte).
- Om besmetting te voorkomen dient het reactieve gedeelte (resultaatgedeelte) niet aangeraakt te worden.
- Alleen urinemonsters (en/of serummonsters voor 152000/152002) en geen andere vloeistoffen dienen te worden gebruikt voor het testen.
- Monsters dienen op kamertemperatuur (15-30°C) te worden gebracht alvorens het testen.
- Vermijd kruisbesmetting van monsters, gebruik voor elk monster altijd een nieuwe monsterverzamelcontainer.
- 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 de monsters worden getest.
- Behandel monstermateriaal als zijnde besmettelijk. 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 behandeld worden als zijnde besmettelijk, en dienen deze te worden behandeld met standaard veiligheidsmaatregelen. Niet inslikken of inademen.
- Vochtigheid en temperatuur kunnen een negatief effect hebben op de testresultaten.
- Gebruikte testmaterialen dienen te worden vernietigd/ weggegooid volgens de plaatselijke voorschriften.

8. Monsterafname en voorbereiding

Urinemonsters:

- Verzamel een urinemonster in een schone, droge plastic of glazen monsterverzamelcontainer vrij van conserveermiddelen. Vanaf de eerste dag van de gemiste menstruatie zijn de hCG-niveaus meestal hoog genoeg om urinemonsters te gebruiken die op elk willekeurig moment van de dag zijn afgenomen. Echter dient overmatig vloeistofgebruik te worden vermeden (verdundingseffect).
- Indien de test eerder wordt gedaan, dient de eerste ochtendurine te worden te worden gebruikt vanwege het feit dat het hCG-niveau dan het hoogst is. Tests met een cut-off niveau van 25 mIU/ml kunnen 2 dagen voor de verwachte menstruatie worden uitgevoerd. Tests met een cut-off niveau van 10 mIU/ml kunnen op zijn vroegst 4 dagen voor de verwachte menstruatie worden uitgevoerd. Het risico op foutieve of negatieve resultaten kan toenemen naarmate de test eerder wordt uitgevoerd (zie 12 'Beperkingen').
- Monsters en tests dienen op kamertemperatuur te worden gebracht voor een correcte uitvoering van de testprocedure. Urinemonsters waarin neerslag te zien is, dienen eerst te worden gecentrifugeerd of gefilterd of er dient te worden gewacht tot het monster voldoende neergeslagen is. Alleen helder testmateriaal dient te worden gebruikt voor het testen.
- Indien er niet gelijk wordt getest, dienen urinemonsters te worden bewaard bij 2-8°C tot 48 uur. Voor langere opslagtijd dienen de monsters onder de -20°C te worden bewaard.
- Voorafgaand aan het testen moeten bevroren monsters volledig ontdooid en goed gemengd zijn. Monsters dienen niet opnieuw ingevroren en ontdooid te worden.

Serummonster (alleen voor 152000 en 152002):

- Verzamel een bloedmonster door steriele bloedafname.
- Om hemolyse te voorkomen dient het serum zo snel mogelijk gescheiden te worden van het bloed. Gebruik enkel heldere, niet-gehemolyseerde monsters. Monsters

die deeltjes bevatten dienen te worden gecentrifugeerd voor gebruik.

- Geelzuchtig, lipemisch en besmet serum kunnen leiden tot incorrecte resultaten.
- Idealiter wordt de test direct uitgevoerd nadat het monster is verkregen. Laat de monsters niet voor langere tijd bij kamertemperatuur staan. Serummonsters dienen 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. Voorafgaand aan het testen moeten bevroren monsters volledig ontdooid en goed gemengd zijn. Monsters dienen niet opnieuw ingevroren en ontdooid te worden.

9. Testprocedure

Breng tests en monsters op kamertemperatuur (15-30°C) voorafgaand aan het testen.

1. Haal de testcassette uit de dichte verpakking en leg deze op een schoon en recht oppervlakte. Label de testcassette met de patiënt- of controlegegevens. Voor het beste resultaat dient de analyse zonder vertraging te worden uitgevoerd.

2. Houd de pipet verticaal en voeg 3 druppels van het monster (ongeveer 120 µL) direct toe aan het monsterdeel (S) van de testcassette. Start de stopwatch.

Indien gebruikt wordt gemaakt van een micropipet, dient er voor elk monster een nieuwe pipetpunt te worden gebruikt.

Vermijd luchtballen in het monsterdeel (S) en voeg geen stoffen toe aan het resultaatgedeelte.

Tijdens de test verschijnt er een gekleurde vloeistof die langs het membraan loopt.

3. Wacht tot er een gekleurde lijn of lijnen verschijnen. **Afleestijd:** Tests die gebruikt worden met enkel **urinemonsters** (142000/142000N-10/ 142002) hebben een afleestijd van 3-5 minuten. Tests die gebruikt worden met **urine- of serummonsters** (152000/ 152002) dienen 5 minuten na het aanbrengen van het monster te worden afgelezen, al kunnen monsters met een hoog hCG-niveau al positief tonen na 3 minuten.

Voor alle tests geldt dat de afleestijd nooit langer dan 5 minuten mag bedragen.

Notitie: Door langere afleestijd neemt het risico op foutieve of negatieve resultaten toe, omdat toenemend lagere hCG concentraties worden gedetecteerd met toenemende incubatietijd. Als gevolg kunnen in zeldzame gevallen ook basale concentraties van niet-zwangere vrouwen,



of



3-5 min



5 min

voornamelijk vrouwen in de menopauze, worden gedetecteerd.

10. Analyse van de testresultaten

Positief:

Twee gekleurde lijnen verschijnen op het membraan. Eén lijn verschijnt in het controlelijn-gedeelte (C) en de andere lijn verschijnt in het testlijn-gedeelte (T).



Negatief:

Slechts één gekleurde lijn verschijnt in het controlelijn-gedeelte (C). Geen gekleurde lijn verschijnt in het testlijn-gedeelte (T).



Ongeldig:

De controlelijn 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 cassette. Indien het probleem zich blijft voordoen, stop dan met het gebruik van de testkits en neem contact op met uw leverancier.



Notitie:

- De kleurintensiteit in het testlijn-gedeelte (T) kan variëren, afhankelijk van de concentratie hCG in het monster. Hierdoor kan elk kleurniveau in het testlijn-gedeelte als positief worden beschouwd. Let wel op dat dit een kwalitatieve test is waarbij geen concentratie hCG in het monster kan worden bepaald.
- Onvoldoende monstermateriaal, incorrecte uitvoering of tests waarbij de houdbaarheidsdatum is verstreken zijn de meest voorkomende redenen voor een controlelijn-fout.
- In het geval van een sterke testlijn (T), kan de controlelijn (C) erg vaag zijn. Ondanks dit dient de test alsnog als valide te worden beschouwd.
- In het geval van een negatief testresultaat (mogelijk met sterk verdunde monsters) waarbij toch zwangerschap wordt vermoed, dient de test te worden herhaald na 48-72 uur. Ook dient er een kwantitatieve test te worden gedaan, omdat het hCG-niveau mogelijk niet hoog genoeg is. De eerste ochtendurine bevat het hoogste hCG-niveau.

11. Kwaliteitscontrole

Een interne procedurele controle is inbegrepen in de testcassette.

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

Correcte laboratoriumuitvoering (GLP) raadt het gebruik van controlemateriaal aan om correcte werking van de testkit te garanderen.

12. Bependingen

- De NADAL® hCG Pregnancy Tests zijn enkel voor professioneel *in-vitro* diagnostisch gebruik en dienen alleen te worden gebruikt voor kwalitatieve detectie van humaan choriongonadotrofine (hCG).
- Sterk verdunde urinemonsters kunnen niet representatieve hCG-niveaus bevatten. Indien zwangerschap toch wordt vermoed na een negatief testresultaat, dient een monster van eerste ochtendurine te worden verzameld en getest na 48-72 uur.
- Als tests worden gebruikt voor de eerste dag van de gemiste menstruatie, is er een risico dat er een foutief negatief resultaat ontstaat, door individuele schommelingen in het hCG-niveau. Literatuur stelt, dat indien 10 mIU/ml tests worden gebruikt 4 dagen voor de verwachte menstruatie, er slechts 53-74% van alle zwangerschappen wordt gedetecteerd bij het gebruik van urinemonsters. Indien zwangerschap wordt vermoed, dient testen op een later tijdstip met ochtendurine te worden uitgevoerd. Anders kan het hCG-niveau worden bepaald door een meer gevoelige, kwantitatieve methode toe te passen.
- Bij gezonde mannen en gezonde, vruchtbare niet-zwangere vrouwen kan normaal gesproken geen hCG worden gedetecteerd met NADAL® hCG Pregnancy Tests. Basale hCG-waarden nemen toe tijdens de menopauze, waardoor in zeldzame gevallen, vooral met de 10 mIU/ml tests, foutieve positieve resultaten kunnen ontstaan.
- Zeer lage hCG-niveaus (<50 mIU/mL) zijn aanwezig in urine of serum kort na de innesteling van een bevruchte eicel in de baarmoeder. Echter, omdat een aanzienlijk aantal zwangerschappen in het eerste trimester om natuurlijke redenen afgebroken wordt, dient een testresultaat dat zwak positief is bevestigd te worden door andere klinische methoden te gebruiken. Indien nodig dient testen opnieuw op een later tijdstip met eerste ochtendurine te worden uitgevoerd. Het resultaat van opnieuw testen moet dan duidelijk positief zijn.
- In het geval van een zwak positief resultaat, waarbij negatief resultaat optreedt na opnieuw testen met eerste ochtendurine, kan een spontane miskraam de oorzaak zijn. Ongeveer 22% van de klinisch onontdekte zwangerschappen eindigt met een onopgemerkte miskraam en wordt vaak gezien als een licht vertraagde menstruatie.
- Een aantal andere aandoeningen naast zwangerschap, waaronder trofoblastieken zoals mola-zwangerschap, choriocarcinoom, testiscarcinoom, prostaatkanker en longkanker alsmede medicatie die hCG bevat, kunnen zorgen voor verhoogde hCG-niveaus die als positief kunnen worden getest.
- Urogenitale infecties kunnen leiden tot een foutief positief hCG testresultaat. Een verhoogde waarde van leukocyten, een basische pH, een verhoogde nitriet-waarde en erythrocyten en proteïnen in urine zijn onder andere indicatoren van urogenitale infecties. Indien dit wordt vermoed, verifieer dit dan met urineanalysestrips of specifieke swab-tests. Zeer verdachte urinemonsters dienen te worden geverifieerd door laboratoriumtests. In het geval

van een positief resultaat dient zwangerschap niet te worden bevestigd tot eerdergenoemde mogelijkheden zijn uitgesloten.

- De tests zijn gekalibreerd voor intact hCG. De proporties van intact hCG en andere vormen van hCG in serum en urine kunnen variëren afhankelijk van het stadium van de zwangerschap. Vooral in het begin van de zwangerschap, wanneer de hCG-waardes nog laag zijn, kan dit in zeldzame gevallen leiden tot afwijkende resultaten bij beide monstermaterialen. In zeldzame gevallen kunnen in het begin van de zwangerschap afwijkende resultaten ook worden gemeten met tests gebaseerd op de detectie van beta-hCG.
- Voor urinemonsters: in zeldzame gevallen kunnen in een verder stadium van de zwangerschap (ongeveer 5-8 weken) verhoogde hCG-beta-core fragmenten in de urine aanwezig zijn, waardoor de detectie wordt verhinderd en er mogelijk foutieve negatieve resultaten kunnen optreden, ondanks een hoog hCG-niveau. [7]
- Voor serummonsters: zoals met alle analyses waarbij gebruik wordt gemaakt van anti-muis antilichamen, bestaat de mogelijkheid op interferentie met anti-muis antilichamen (HAMA) in het monster. Monsters van patiënten die preparaties van monoklonale antilichamen voor diagnose of therapie hebben gekregen, kunnen HAMA (immunologisch interfererende substanties) bevatten. Dit soort monsters kan zorgen voor foutieve positieve of foutieve negatieve testresultaten. Heterofiele antilichamen in serum kunnen ook leiden tot foutieve resultaten.
- Zoals bij alle diagnostische tests dient de definitieve diagnose niet gebaseerd te worden op de resultaten van een enkele test, maar te worden vastgesteld door een arts nadat alle klinische en laboratoriumresultaten zijn geëvalueerd. Daarom wordt aangeraden de bevonden resultaten met een andere testmethode te bevestigen of om ze te samen met klinische bevindingen te analyseren.

Verwachte waarden:

Het referentiekader (serum, 97,5%, beta hCG) van gezonde, vruchtbare niet-zwangere vrouwen is <3 mIU/ml. Bij postmenopauzale vrouwen neemt de waarde toe tot <5 mIU/ml. Echter, bepaalde geïsoleerde hogere waarden kunnen in andere literatuur worden gevonden. Na bevruchting is er een snelle stijging, waardoor ongeveer 10 dagen na bevruchting (4 dagen voor de gemiste menstruatie) de waarden al ≥10 mIU/ml hebben bereikt. De verdubbelingstijd varieert gedurende de zwangerschap en is ongeveer 2,5 dag in het begin van de zwangerschap. Vanwege variërende vloeistofopname is er een hoog individueel onderscheid in hCG-concentraties in urine. Gedurende het eerste trimester worden concentraties van 30.000-290.000 bepaald, welke dan dalen in het 2e en 3e trimester naar waarden van 45.000-100.000 mIU/ml. Na de geboorte dalen de waarden en zijn ze na ongeveer 11-17 dagen niet meer te detecteren. [1], [6]

13. Prestatiekenmerken

Detectielimiet en meetreeks

De laagste detectielimiet van de NADAL® hCG Pregnancy tests is vastgesteld op 10 mIU/ml (voor 142000/142000N-10/ 152000) of 25 mIU/ml (voor 142002/ 152002) (Kalibratie met

de 4e IRP van hCG). NADAL® hCG Pregnancy tests tonen geen prozone-effect tot een maximum concentratie van 600.000 mIU/ml.

Analytische specificiteit

Kruisreactiviteit

In een kruisreactiviteitsstudie met de structureel gerelateerde hormonen hLH (300 mIU/ml), hFSH (1000 mIU/ml) en hTSH (1 mIU/ml) toonden de NADAL® hCG Pregnancy tests geen kruisreactiviteit. De gebruikte concentraties zijn hoger dan de fysiologische maximaal verwachte waarden van gezonde vrouwen.

Interferentie

hCG-vrije urinemonsters en urinemonsters die hCG-concentraties op de detectielimiet bevatten, zijn verrijkt met talrijke verbindingen. Geen van de verbindingen interfereert met resultaatvorming.

Substantie	Concentratie
Paracetamol	0,2 mg/ml
Acetylsalicylzuur	0,2 mg/ml
Ascorbinezuur	0,2 mg/ml
Atropine	0,2 mg/ml
Bilirubine	0,2 mg/ml
EDTA	0,2 mg/ml
Ethanol	1,0%
Caféine	0,2 mg/ml
Gentisinezuur	0,2 mg/ml
Glucose	20 mg/ml
Hemoglobine	10 µg/ml
Ureum	20 mg/ml
Urinezuur	0,2 mg/ml
Creatinine	0,2 mg/ml
Oxaalzuur	0,4 mg/ml
THC	0,1 mg/ml

Diagnostische prestatiekenmerken

In klinische studies zijn NADAL® hCG Pregnancy tests getest met klinisch monstermateriaal in vergelijking met een andere sneltest met hetzelfde cut-off niveau of enzym immunoanalyse (EIA). Relatieve diagnostische prestatiekenmerken werden berekend op basis van resultaten. De resultaten worden in onderstaande tabel gepresenteerd.

Ref. 142002 (urine test 25 mIU/ml), monster: urine

NADAL® hCG Pregnancy Test	Andere hCG sneltest			
		Positief	Negatief	Totaal
	Positief	66	0	66
	Negatief	0	142	142
	Totaal	66	142	208

Relatieve diagnostische gevoeligheid: >99,9%

Relatieve diagnostische specificiteit: >99,9%

Algehele overeenkomst: >99,9%

Ref. 142000/142000N-10 (urine test 10 mIU/ml), monster: urine

NADAL® hCG Pregnancy Test	Andere hCG sneltest			
		Positief	Negatief	Totaal
	Positief	79	0	79
	Negatief	0	131	131
	Totaal	79	131	210

Relatieve diagnostische gevoeligheid: >99,9%

Relatieve diagnostische specificiteit: >99,9%

Algehele overeenkomst: >99,9%

Ref. 152002 (urine/serum test 25 mIU/ml), monster: urine

		EIA		
NADAL® hCG Pregnancy Test		Positief	Negatief	Totaal
	Positief	130	0	130
	Negatief	0	178	178
	Totaal	130	178	308

Relatieve diagnostische gevoeligheid: >99,9%

Relatieve diagnostische specificiteit: >99,9%

Algehele overeenkomst: >99,9%

Ref. 152002 (urine/serum test 25 mIU/ml), monster: serum

		EIA		
NADAL® hCG Pregnancy Test		Positief	Negatief	Totaal
	Positief	169	0	169
	Negatief	0	250	250
	Totaal	169	250	419

Relatieve diagnostische gevoeligheid: >99,9%

Relatieve diagnostische specificiteit: >99,9%

Algehele overeenkomst: >99,9%

Ref. 152000 (urine/serum test 10 mIU/ml), monster: urine

		EIA		
NADAL® hCG Pregnancy Test		Positief	Negatief	Totaal
	Positief	94	0	94
	Negatief	0	106	106
	Totaal	94	106	200

Relatieve diagnostische gevoeligheid: >99,9%

Relatieve diagnostische specificiteit: >99,9%

Algehele overeenkomst: >99,9%

Ref. 152000 (urine/serum test 10 mIU/ml), monster: serum

		EIA		
NADAL® hCG Pregnancy Test		Positief	Negatief	Totaal
	Positief	94	0	94
	Negatief	0	106	106
	Totaal	94	106	200

Relatieve diagnostische gevoeligheid: >99,9%

Relatieve diagnostische specificiteit: >99,9%

Algehele overeenkomst: >99,9%

14. Referenties

- Ed. Lothar Thomas, Labor und Diagnose (8th Edition, 2012) TH Books, Chapter 38.3, 1859 ff
- Butler SA et al. (2001) Detection of Early Pregnancy Forms of Human Chorionic Gonadotropin by Home Pregnancy Test Devices, Clinical Chemistry 47(12): 2131-2136
- Lenton EA et al. (1982) Plasma concentrations of human chorionic gonadotropin from the time of implantation until the second week of pregnancy, Fertility and Sterility, 37(6): 773-778
- Fritz MA et al. (1987) Doubling time of human chorionic gonadotropin (hCG) in early normal pregnancy: relationship to hCG concentration and gestational age, Fertility and Sterility, 47(4): 584-589
- Stenman U-H et al. (2006) The classification, functions and clinical use of different isoforms of HCG, Human Reproduction Update 12(6): 769-84
- <http://americanpregnancy.org/while-pregnant/hcg-levels/from-15-8-19,2:08pm>
- Gronowski AM et al. (2009) False-Negative Results in Point-of-Care Qualitative Human Chorionic Gonadotropin (hCG) Devices Due to Excess hCGβ Core Fragment, Clinical Chemistry, 55 (7): 1389-1394
- Gronowski AM et al (2009) False-Negative Results from Point-of-Care Qualitative Human Chorionic Gonadotropin (hCG) Devices Caused by Excess hCG Core Fragment Vary with Device Lot Number; Clin Chem 55:10, 1885-1886

Rev. 0, 2016-12-22 JD

NADAL® hCG Pregnancy Test
(Ref. 142000/ 142000N-10/ 152000/ 142002/ 152002)



NADAL® hCG Pregnancy Test
(Ref. 142000/ 142000N-10/ 152000/ 142002/ 152002)



NADAL® hCG Pregnancy Test
(Ref. 142000/ 142000N-10/ 152000/ 142002/ 152002)



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

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

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