



## INTENDED USE

The Triage<sup>®</sup> Cardiac Panel is a fluorescence immunoassay to be used with the Triage<sup>®</sup> Meter for the quantitative determination of Creatine Kinase MB, myoglobin and troponin I in EDTA whole blood and plasma specimens. The test is used as an aid in the diagnosis of myocardial infarction (injury).

## SUMMARY AND EXPLANATION OF THE TEST

The diagnosis of acute myocardial infarction (AMI) in a patient presenting with chest pain is difficult in many cases. The three major criteria outlined by the World Health Organization for differentiating chest pain associated with AMI from chest pain due to other non-cardiac reasons are: 1) patient history in addition to physical examination, 2) electrocardiographic data, and 3) changes in serum protein markers associated with myocardial infarction. At least two of these criteria must be fulfilled to appropriately diagnose an AMI.

Frequently, physical examination cannot differentiate AMI from other cardiac abnormalities. The electrocardiogram is useful in diagnosing AMI but is limited because it is diagnostic in only approximately 50% of AMI patients. Typically, Q wave formation and changes in the ST segment, elevation or depression, are indicative of AMI. However, the results of the electrocardiogram must be considered with the physical examination and clinical history of the patient. The electrocardiogram may be normal initially even though the patient is truly presenting with AMI.

Blood protein markers play an important role in the differential diagnosis of AMI when other indicators may be negative or questionable. Markers used in the diagnosis of myocardial infarction include: creatine kinase (CK), the MB isoenzyme of creatine kinase (CK-MB), lactate dehydrogenase, more specifically, LDH-1 and LDH-2, myoglobin, isoforms of the MM and MB isoenzymes of CK and the structural proteins of the troponin complex, i.e., troponin T and troponin I.

Following an AMI, the appearance of protein markers in the blood results from cellular necrosis initiated by an ischemic event. Those proteins that are present in the highest concentrations and those that are most soluble appear in the blood first, e.g., myoglobin. The structural and mitochondrial proteins of the myocytes appear later following infarction, e.g., CK-MB and proteins of the troponin complex, including troponin I.

Myoglobin is a cytoplasmic, soluble, heme protein present in muscle cells having a molecular weight of approximately 17,000 Daltons. Because of its relatively small size, high cellular concentration, and cytoplasmic location, myoglobin is released earlier than other cardiac markers following cellular necrosis or injury. Blood concentrations of myoglobin increase above the reference range within the first 2 hours following injury, reaching a peak between 6 and 8 hours after the onset of symptoms. Myoglobin returns to baseline or normal concentrations within 20-36 hours after tissue damage. Myoglobin is present in all types of muscle cells. Therefore, its appearance in blood is not necessarily associated with myocardial injury. Blood myoglobin concentrations may be elevated as a result of a variety of conditions that produce muscle damage. These include trauma, ischemia, surgery, exercise and a variety of degenerative muscular diseases. In this regard, myoglobin has its greatest value in the exclusion of myocardial infarction in the early hours following chest pain. Due to the rapid increase in blood myoglobin concentrations, followed by moderately sustained clearance, the utility of myoglobin is limited to the first 2-30 hours following tissue injury. Nevertheless, myoglobin is particularly useful when the clinical history of the patient is known.

Creatine Kinase MB (CK-MB) is an 82,000 Dalton cytosolic enzyme that is present in high concentrations in the myocardium. This isoenzyme of creatine kinase is frequently used in the diagnosis of acute myocardial infarction. Typically, CK-MB increases above normal within the first 4-8 hours following acute myocardial infarction, reaching maximum concentrations between 12 and 24 hours and returning to normal in approximately 3 days. CK-MB, like myoglobin, is not specifically localized in cardiac muscle. Blood concentrations of CK-MB can be elevated as a result of acute or chronic muscle damage, including strenuous exercise and trauma. Nonetheless, measurements of blood CK-MB concentrations are widely relied on for the management of patients having an AMI.

The contractile proteins of the myofibril have gained increased popularity as cardiac specific markers for acute myocardial infarction and myocardial damage. These include two specific proteins of the contractile regulatory

complex, troponin I and troponin T. Troponin I and troponin T isolated from cardiac muscle have unique amino acid sequences that enable the development of specific antibodies to the cardiac proteins.

The amino terminal amino acid sequence of the cardiac isotype of troponin I has 31 amino acid residues that are not present in either of the two isoforms of troponin I in skeletal muscle. Therefore, immunoassays specific for cardiac troponin I are used in the evaluation of patients suspected of experiencing an AMI. Blood troponin I concentrations become elevated between 4 and 8 hours following an AMI. The concentration peaks between 12 and 16 hours and remains elevated for 5-9 days following damage to the myocardium. Cardiac troponin I is primarily elevated as a result of myocardial infarction. However, cardiac troponin I also may be elevated as a result of minor cardiac injury that includes: unstable angina, cardiac contusions, cardiac transplant, coronary artery bypass graft surgery, physical trauma to the heart, congestive heart failure and other conditions that may damage the myocardium. Moreover, cardiac troponin I does not appear to be elevated as a result of skeletal muscle injury. Due to the increased analytical specificity and the increased duration of elevation, cardiac troponin I has become an important marker in the diagnosis and evaluation of patients suspected of having an AMI. Simultaneous quantification of myoglobin, CK-MB and cardiac troponin I following AMI can greatly assist the physician in the management of patients suspected of presenting with an AMI.

Troponin I concentrations also have been described in the scientific literature to provide prognostic information related to the risk of future cardiac events and mortality in patients with acute coronary syndromes. More recently, it has been demonstrated that a multimarker analysis including troponin I, CK-MB, and myoglobin provides better risk stratification than a single-marker approach.

## **PRINCIPLES OF PROCEDURE**

The Triage<sup>®</sup> Cardiac Panel is a fluorescence immunoassay for the quantitative determination of the cardiac proteins, CK-MB, myoglobin and troponin I in whole blood and plasma specimens using EDTA as the anticoagulant. After addition of the sample to the sample port, the cells are separated from the plasma via a filter contained in the device. A predetermined quantity of plasma is allowed to react with fluorescent antibody conjugates within the reaction chamber. After sufficient incubation has occurred, the reaction mixture flows down the device

detection lane. Complexes of the analytes and fluorescent antibody conjugates are captured on discrete zones resulting in binding assays that are specific for each analyte. The concentration of the analyte in the specimen is directly proportional to the fluorescence detected.

## REAGENTS

The Triage<sup>®</sup> Cardiac Panel contains all the reagents necessary for the simultaneous quantification of the cardiac proteins CK-MB, myoglobin and troponin I in plasma and whole blood.

The device contains:

- Murine monoclonal and polyclonal antibodies against CK-MB, murine monoclonal and polyclonal antibodies against myoglobin, and murine monoclonal and goat polyclonal antibodies against troponin I labeled with a fluorescent dye and immobilized on the solid phase, and stabilizers.

## WARNINGS AND PRECAUTIONS

- For In Vitro Diagnostic Use.
- Carefully follow the instructions and procedures described in this insert.
- Patient specimens, used test devices and transfer pipettes may be potentially infectious. Proper handling and disposal methods should be established by the laboratory director in accordance with local, state and federal regulations.
- Proper laboratory safety techniques should be followed at all times when working with blood specimens because they are potentially infectious.
- The Triage<sup>®</sup> Cardiac Panel, like all cardiac marker tests, does not provide a definitive diagnosis of myocardial infarction. As with all in vitro diagnostic tests, the test results should be interpreted by the physician in conjunction with other laboratory test results and patient clinical findings.
- The transfer pipette should be used for one specimen only. Discard after single use.
- Keep the device in the sealed pouch until ready to use. Discard after single use.

## STORAGE AND HANDLING REQUIREMENTS

The Triage<sup>®</sup> Cardiac Panel is stable (while in the sealed pouch) up to the expiration date when stored refrigerated at 2° - 8°C (35° - 46°F). Once removed from refrigeration, the pouched Triage<sup>®</sup> Cardiac Panel is stable for

up to 14 days, but not beyond the expiration date printed on the pouch. If not used on the same day of removal from refrigeration, gently write the date of removal from the refrigerator and the date to discard on the foil pouch and/or the kit box (use a soft, felt tip marker).

- Once removed from refrigeration, allow a minimum of 15 minutes for device to reach room temperature while in the sealed pouch.
- Do not remove the device from the pouch until ready for use.

### **SAMPLE COLLECTION AND PREPARATION**

Whole blood or plasma using EDTA as the anticoagulant is the specimen required for testing with this product. Other blood specimen types have not been evaluated.

- Test blood specimens on the Triage® Cardiac Panel immediately or within 4 hours of sample collection. If testing cannot be completed within 4 hours, the plasma should be separated and stored at -20 °C until it can be tested.
- Transport specimens at room temperature or chilled and avoid extreme temperatures.
- The specimen must be at room temperature and be homogeneous before testing.
- Mix the blood specimen by gently inverting the tube several times before transferring blood to the test device.
- It is recommended to avoid using severely hemolyzed specimens whenever possible. If a specimen appears to be severely hemolyzed, another specimen should be obtained and tested.

### **MATERIALS PROVIDED**

Biosite® Triage® Cardiac Panel Catalog No. 97000HS

Kit contains:

Test Devices	25
Transfer Pipettes	25
Reagent Code Chip®	1
Printer Paper	1 roll

### **MATERIALS REQUIRED BUT NOT PROVIDED**

Triage® Meter

Triage® Cardiac Controls

## PROCEDURE

### USING THE TRANSFER PIPETTE

1. Depress the larger (top) bulb completely and insert the tip into the specimen.
2. Release the bulb slowly. The tube should fill completely. Some fluid must remain in the smaller (lower) bulb.
3. Place the tip of the pipette into the sample port of the device and depress larger bulb completely. The entire amount of sample in the pipette tube must be dispensed. The sample in the smaller (lower) bulb will not be expelled.
4. Remove the tip from the sample port and then release the bulb.

### TEST PROCEDURE

#### STEP 1. Add Sample to Triage® Cardiac Panel Device

Open the pouch, write the patient ID number on the label of the device, and add EDTA-anticoagulated whole blood or plasma into the sample chamber using the transfer pipette provided (refer to pipette instructions).

#### STEP 2. Insert Device into Triage® Meter

Allowing a moment for the sample to absorb into the sample port of the device, insert the Triage® Cardiac Panel device into the Triage® Meter. This step must be completed no longer than 30 minutes after step 1.

#### STEP 3. Read the Results on the Triage® Meter Display Screen

The test results are displayed when the test is complete. After the device has been analyzed, it is released by the Triage® Meter.

## RESULTS

The results of the Triage® Cardiac Panel are calculated automatically by the Triage® Meter. The concentrations of all three analytes are displayed on the screen. The operator has the option to print the results. For additional information, refer to the User Guide for the Triage® Meter.

## STANDARDIZATION

The Triage® Cardiac Panel has been standardized using purified protein preparations of CK-MB, myoglobin and cardiac troponin I based on the mass (concentration) of analyte present in EDTA-anticoagulated plasma.

## QUALITY CONTROL AND ACCEPTABILITY OF RESULTS

The use of positive and/or negative controls is recommended to assess each shipment of product, and at least every 30 days, or whenever the laboratorian wishes to verify the performance of the controls or the test. Biosite provides two external control solutions for this purpose. One contains analyte concentrations near the diagnostic cut-off. The other contains concentrations of analytes that are observed in samples from patients experiencing an AMI. It is recommended that these controls be used to test each new shipment or lot of product and to verify the system integrity and operator proficiency.

Each Triage® Cardiac Panel contains two internal controls that satisfy routine quality control requirements. These controls indicate that sufficient sample was applied to the panel, the unbound fluorescent label was washed sufficiently from the detection zone, and the panel was inserted and read properly by the meter. An unacceptable result from either control causes the display of a warning message on the Triage® Meter indicating that the test should be repeated.

For further information regarding the complete quality control of the system refer to the User Guide for the Triage® Meter.

The QC Device (may also be named QC Simulator) provided with the Triage® Meter should be tested each day of patient testing to verify instrument performance. Alternately, the QC Device should be tested upon set-up of the Triage® Meter and whenever required by local, state and federal regulations. Refer to the User Guide for a description of the QC Device.

## LIMITATIONS OF THE PROCEDURE

The results of the Triage® Cardiac Panel should be evaluated in the context of all the clinical and laboratory data available. In those instances where the laboratory results do not agree with the clinical evaluation, additional tests should be performed accordingly.

This test has been evaluated with whole blood and plasma using EDTA as the anticoagulant. Serum and blood or plasma specimens obtained using other anticoagulants have not been evaluated and should not be used (e.g. heparin or citrate).

There is the possibility that factors such as technical or procedural errors, as well as additional substances in blood specimens that are not listed below, may interfere with the test and cause erroneous results.

## PERFORMANCE CHARACTERISTICS

### ANALYTICAL SENSITIVITY

The analytical sensitivity or lowest detectable concentration that is distinguishable from zero for the three analytes was determined by testing a zero calibrator 20 times each using 3 lots of reagents and 5 meters on 3 days. The analytical sensitivity of each assay on the Triage® Cardiac Panel is presented below:

Troponin I:	0.05 ng/mL
CK-MB:	1.0 ng/mL
Myoglobin:	5 ng/mL

### MEASURABLE RANGES

Troponin I:	0.05 - 30 ng/mL
CK-MB:	1.0 - 80 ng/mL
Myoglobin:	5 - 500 ng/mL

## INTERFERING SUBSTANCES

Hemoglobin (up to 1,000 mg/dL), lipids (cholesterol up to 1,000 mg/dL and triglycerides up to 1,000 mg/dL) or bilirubin (up to 20 mg/dL) added to EDTA-anticoagulated plasma containing the three analytes did not interfere with the recovery of the analytes. These substances failed to produce a positive response in a sample that did not contain any of the analytes of interest. However, severely hemolysed specimens should be avoided whenever possible. When a sample appears to be severely hemolyzed, another specimen should be obtained and tested.

The hematocrit was varied between 30% and 60% and with no significant effect on the recovery of troponin I, CK-MB or myoglobin.

### PHARMACEUTICALS

The following drugs were evaluated for potential cross-reactivity and interference in the Triage® Cardiac Panel. All drugs were tested at concentrations that represent the blood concentrations that would result from a maximal therapeutic dose and at least twice the maximal therapeutic dose. None of the drugs interfered with the recovery of CK-MB, myoglobin or troponin I. Additionally, these drugs did not produce a significant response when tested in a specimen containing none of the analytes of interest. There was no significant interference with the analyte, nor was there any assay cross-reactivity.

Acetaminophen	Dopa, 1-alpha-methyl	Nitrofurantoin
Acetylsalicylic acid	Dopamine	Nitroglycerin
Allopurinol	Enalapril maleate	Oxazepam
Amiodarone	Erythromycin	Oxytetracyclin
Ampicillin	Furosemide	Phenobarbital
Ascorbic acid	Heparin	Phenytoin
Atenolol	Hydrochlorothiazide	Probenecid
Caffeine	Indomethacin	Procainamide
Captopril	Isosorbide dinitrate	Propranolol
Chloramphenicol	Lisinopril	Quinidine
Cyclosporine	Lovastatin	Sulfamethoxazole
Diclofenac	L-thyroxine	Theophylline
Digoxin	Nicotine	Trimethoprim
Diltiazem	Nicotinic acid	Verapamil
Dipyridamole	Niphedipine	Warfarin

## PROTEINS

Protein	ng/mL	Reactivity with Related Protein		
		CK-MB % Cross-reactivity%	Troponin I Cross-reactivity %	Myoglobin % Cross-reactivity
<b>Control</b>				
Actin	500	0.0%	0.0%	0.0%
Actin	1000	0.0%	0.0%	0.0%
CK-BB	15.6	0.3%	0.0%	0.0%
CK-BB	31.2	0.8%	0.0%	0.0%
CK-BB	62.5	0.9%	0.0%	0.0%
CK-BB	125	1.5%	0.0%	0.0%
CK-BB	250	2.4%	0.0%	0.0%
CK-BB	500	3.3%	0.0%	0.0%
CK-MM	250	0.2%	0.0%	0.0%
CK-MM	500	0.0%	0.0%	0.0%
CK-MM	5000	0.0%	0.0%	0.0%
cTnC	2000	0.0%	0.0%	0.0%
cTnT	2000	0.0%	0.0%	0.0%
Myosin	2000	0.0%	0.0%	0.0%
sTnI	500	0.0%	0.0%	0.0%
sTnI	1000	0.0%	0.0%	0.0%
sTnT	500	0.0%	0.0%	0.0%
sTnT	1000	0.0%	0.0%	0.0%
Tropomyosin	2000	0.0%	0.0%	0.0%

In addition to the proteins tested above, the Triage® Cardiac Panel was tested with regard to the ability of the troponin I test to detect various complexes of cardiac troponin I. The results below demonstrate that the Triage® Cardiac Panel recognizes 5 forms of cardiac troponin I on an equimolar basis.

#### Reactivity with Various Forms of Cardiac Troponin I

Troponin Form	Troponin Recovery (ng/mL)	Troponin Recovery (%)
Troponin I, Oxidized	1.21	100
Troponin I, Reduced	1.12	93
Troponin I-C Complex	1.52	125
Troponin I-T Complex	1.39	115
Troponin C-T-I Complex	1.19	99

Recent reports show that cardiac troponin I is released as binary and ternary complexes, in addition to free troponin I from patients suffering from AMI.

In light of these reports it would seem that assays for cardiac troponin I should be able to detect the analyte in each of its forms on an equimolar basis (free and complex).

## IMPRECISION

Within-day and total imprecision were determined using the ANOVA model by testing control materials and human plasma pools that had the respective analytes added at concentrations near the decision points of the assay and throughout the range of the standard curve. The study was conducted over 10 days, testing each control 10 times per day.

**CK-MB****Average Within Day Precision**

Mean (ng/mL)	SD (ng/mL)	CV
4.8	0.5	11.4%
15.8	2.1	13.4%
38.4	5.5	14.3%

**Average Total Precision**

Mean	SD	CV
4.8	0.6	11.6%
15.8	2.2	14.2%
38.4	5.4	14.1%

Data reflects 10 measurements per day for 10 days, with each device read on 1 meter

**MYOGLOBIN****Average Within Day Precision**

Mean (ng/mL)	SD (ng/mL)	CV
77.4	7.8	10.1%
111.8	11.6	10.4%
217.6	23.5	10.8%

**Average Total Precision**

Mean	SD	CV
77.4	9.0	11.6%
111.8	13.7	12.2%
217.6	28.2	13.0%

Data reflects 10 measurements per day for 10 days, with each device read on 1 meter

**TROPONIN I****Average Within Day Precision**

Mean (ng/mL)	SD (ng/mL)	CV
0.12	0.02	16.3%
0.22	0.03	11.7%
0.39	0.05	12.0%
1.8	0.2	11.5%
15.2	1.6	10.3%

**Average Total Precision**

Mean	SD	CV
0.4	0.05	12.0%
1.8	0.2	12.8%
15.2	1.7	11.2%

Data reflects 10 measurements per day for 10 days, with each device read on 1 meter

## EXPECTED VALUES

**HEALTHY VOLUNTEERS**

CK-MB and myoglobin concentrations were determined using specimens obtained from 452 apparently healthy individuals (264 women and 188 men) The 95th percentiles of concentrations for each analyte are shown below.

Analyte	95th Percentile
CK-MB	< 4.3 ng/mL
Myoglobin	<107 ng/mL

Troponin I concentrations were determined using specimens obtained from 323 apparently healthy individuals (168 women and 155 men). The 95th, 97.5th and 99th percentiles are shown below.

Analyte	95th Percentile	97.5th Percentile	99th Percentile
Troponin I	< 0.05ng/mL	<0.05 ng/mL	<0.05 ng/mL

## PATIENTS WITH SKELETAL MUSCLE INJURY AND RENAL DISEASE

Two additional groups of patients were evaluated for the presence of the various analytes. Both myoglobin and CK-MB are known to be potentially elevated in these conditions and diseases. Most of the patients' analyte concentrations were evaluated at a single time. Those patients who were suffering from renal insufficiency were evaluated at the time they received their dialysis. Cardiac involvement was not considered during the initial screening of the patients in the study. Some patients were determined to have cardiac injury or contusions after the initial diagnosis. Twelve of the twenty-one specimens having elevated troponin I concentrations obtained from patients having a primary diagnosis of skeletal muscle trauma were elevated as a result of cardiac involvement.

### SKELETAL MUSCLE INJURY

	CK-MB (ng/mL)	Troponin-I (ng/mL)	Myoglobin (ng/mL)
Number of patients/samples	117/189	117/189	117/189
Cut-Off	4.3	0.4	107
No. Samples Above Cut-Off	121	21	165
No. Samples from Patients with Cardiac Involvement	15	12	15
Clinical Specificity	83/189 x 100 44%	180/189 x 100 95%	39/189 x 100 21%

## RENAL PATIENTS

	CK-MB (ng/mL)	Troponin-I (ng/mL)	Myoglobin (ng/mL)
Number of patients	80	80	80
Cut-Off	4.3	0.4	107
No. Samples Above Cut-Off	22	5	74
No. Samples from Patients with Cardiac Involvement	5	5	5
Clinical Specificity	63/80 x 100 79%	80/80 x 100 100%	11/80 x 100 16%

Those conditions that result in myocardial cell damage potentially can cause increased blood concentrations of any of these analytes. For example, troponin I concentrations have been reported to be elevated as a result of unstable angina, congestive heart failure, myocarditis, and cardiac surgery, including invasive cardiac testing and cardiac contusions. Additionally, both CK-MB and myoglobin have been reported to be elevated in both skeletal muscle injury and renal disease.

## INTERPRETATION OF RESULTS

Temporal elevations of CK-MB, myoglobin and troponin I are observed in patients diagnosed with myocardial infarction. However, CK-MB and myoglobin, but not cardiac troponin I, may be elevated in renal disease and skeletal muscle injury. Cardiac troponin I appears to be elevated only in those diseases that directly involve the heart. Collectively, the diagnosis of myocardial infarction should include measurement of these cardiac related proteins and other clinical information including patient history and electrocardiographic data. Other conditions that may result in elevated cardiac proteins are: cardiac contusions, myocarditis, invasive examination of the heart, coronary artery bypass surgery, congestive heart failure and unstable angina. Therefore, these data must be considered when interpreting the results.

These values are representative. Each laboratory should establish a reference range that is representative of the patient population to be evaluated. Additionally, each laboratory should consider the current practice in the evaluation of patients experiencing chest pain and AMI at their respective institution.

## **CLINICAL PERFORMANCE IN THE EVALUATION OF CHEST PAIN**

The Triage® Cardiac Panel was evaluated in studies at 4 sites. In addition to the ranges of expected concentrations in apparently healthy individuals, patients with renal disease and patients suffering from acute muscle injury, the clinical sites evaluated patients for whom a diagnosis of myocardial infarction was indicated. Clinical diagnosis of myocardial infarction was based on satisfying at least two of the three criteria outlined below:

- Chest pain (discomfort) for a duration of at least 20 minutes
- Electrocardiographic changes that are consistent with myocardial infarction
- Temporal changes in cardiac enzymes (markers)

Those patients who did not satisfy 2 of the 3 criteria listed above were classified in the rule-out group.

The diagnostic sensitivity and specificity were evaluated by comparing the marker concentration to the discharge diagnosis for each patient. Inasmuch as the WHO criteria used in the diagnosis of myocardial infarction does not encompass the diagnosis of minor myocardial injury, the diagnostic specificity of troponin I may appear to be less than CKMB when using these criteria.

## **CLINICAL SENSITIVITY AND SPECIFICITY BY TIME INTERVAL**

Temporal elevations of all three cardiac markers are useful in the management of patients with chest pain, to aid in the diagnosis myocardial infarction and assessment of patients exhibiting chest pain. Serial sampling of the patient's blood following myocardial infarction is recommended, as changes in the marker concentrations may also be diagnostic. In particular, it has been demonstrated that temporal changes in myoglobin concentration provide additional diagnostic information that would otherwise not be identified if using a single time point. It is recommended that each hospital establish a suitable sampling protocol in addition to establishing an appropriate reference range. The cut-off concentrations for troponin I

(0.4 ng/mL), CK-MB (4.3 ng/mL) and myoglobin (107 ng/mL) were used to calculate the clinical sensitivity and specificity.

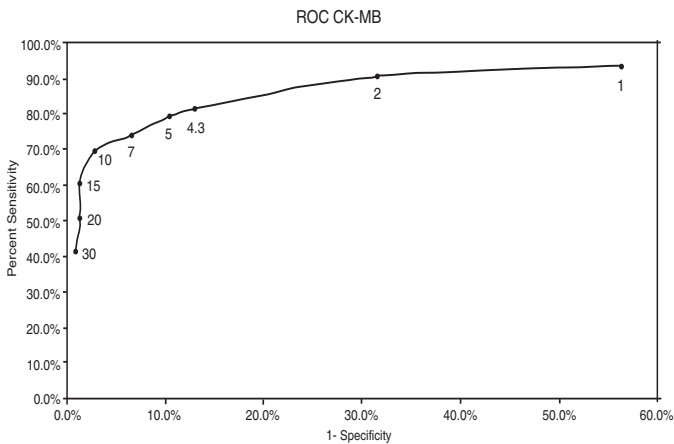
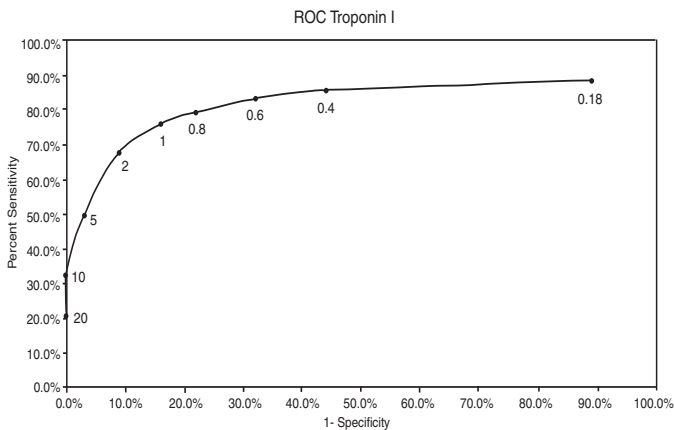
225 patients experiencing symptoms of acute myocardial infarction were evaluated. 207 specimens were obtained and evaluated from 72 patients diagnosed with myocardial infarction. An additional 316 samples from 153 patients were obtained and evaluated from patients for whom a diagnosis of AMI was excluded. Included were patients with unstable angina, coronary artery disease and other causes of chest pain but where AMI was ruled out.

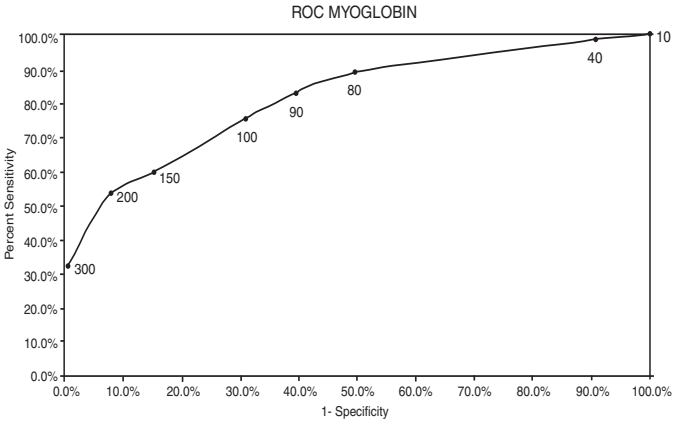
# of samples	Clinical Sensitivity			
	0-6 hrs.	6-12 hrs.	12-24 hrs.	> 24 hrs.
Cardiac Troponin I Sensitivity	40	32	44	91
95% Confidence Interval	65%	72%	93%	96%
CK-MB Sensitivity	50.2%-79.8%	56.3%-87.5%	85.7%-100%	91.4%-99.8%
95% Confidence Interval	78%	78%	80%	85%
Myoglobin Sensitivity	64.6%-90.4%	63.8%-92.4%	67.6%-91.5%	77.2%-92.0%
95% Confidence Interval	75%	75%	73%	74%
	61.1%-88.4%	60.0%-90.0%	59.6%-85.9%	64.6%-82.7%

# of samples	Clinical Specificity			
	0-6 hrs.	Time		
		6-12 hrs.	12-24 hrs.	> 24 hrs.
	89	66	90	71
Cardiac Troponin I Specificity	100%	97.00%	94.40%	90.10%
95% Confidence Interval	100%-100%	92.8%-100%	89.7%-99.2%	83.2%-97.1%
CK-MB Specificity	91.00%	86.40%	82.20%	88.70%
95% Confidence Interval	85.1%-97.0%	78.1%-94.6%	74.3%-90.1%	81.4%-96.1%
Myoglobin Specificity	74.20%	81.80%	67.80%	71.80%
95% Confidence Interval	65.1%-83.3%	72.5%-91.1%	58.1%-77.4%	61.4%-82.3%

## ROC ANALYSIS OF TROPONIN I, CK-MB AND MYOGLOBIN

The graph below depicts the clinical sensitivity and specificity of cardiac troponin I, CK-MB and myoglobin when using various cut-off concentrations. The upper end of normal values were used as the cut-off for CKMB (4.3 ng/mL), myoglobin (107 ng/mL), and troponin I (0.4 ng/mL). Additionally these values were used as the cut-off concentrations for the statistics provided above. Each laboratory should establish their own diagnostic cut-off concentrations based on the clinical practice at their respective institutions.





Biosite's express and implied warranties (including implied warranties of merchantability and fitness) are conditioned upon observance of Biosite's published directions with respect to the use of Biosite's products.

UNDER NO CIRCUMSTANCES WHATSOEVER SHALL BIOSITE INCORPORATED BE LIABLE FOR ANY INDIRECT OR CONSEQUENTIAL DAMAGES.

In the U.S. and Canada, for Technical Assistance call  
Biosite® Technical Services at  
1-888-BIOSITE (246-7483)



Manufacturer:  
Biosite Incorporated  
11030 Roselle St.  
San Diego, California 92121  
+1 (858) 455-4808  
[www.biosite.com](http://www.biosite.com)

Made in USA

Purchase of this product licenses its use under U.S. Patent Numbers 5458852, 5763189, 5885527, 6019944, 6057098, 6074616, 6143576, 6156270, 6194222, 6238931, and 6251687. Additional patents pending.

Triage® and Biosite® are registered trademarks of Biosite Incorporated.

© 2004, Biosite Incorporated

Part No. 22369 Rev. B

Date of last revision: 2004/01/16



## UTILISATION

Le réactif Triage® Cardiac Panel est un test immunologique, avec lecture de fluorescence, destiné à être utilisé avec le Triage® Meter pour la détermination quantitative de la CK-MB, de la myoglobine et de la troponine I dans le sang total et le plasma humains recueillis sur EDTA. Ce test est utilisé comme aide au diagnostic de l'infarctus du myocarde (lésion).

## RÉSUMÉ ET PRINCIPE DU TEST

Le diagnostic de l'infarctus du myocarde (IDM) chez un patient présentant des douleurs thoraciques est souvent difficile à établir. Les trois principaux critères retenus par l'Organisation Mondiale de la Santé pour différencier les douleurs thoraciques associées à l'IDM des douleurs thoraciques dues à d'autres causes sont : 1) les antécédents du patient associés à l'examen clinique, 2) les modifications de l'électrocardiogramme (ECG) et 3) l'augmentation des concentrations des marqueurs cardiaques circulants. Au moins 2 de ces 3 critères doivent être confirmés pour poser le diagnostic de l'IDM.

Il n'est pas rare que l'examen clinique ne permette pas de différencier l'IDM d'autres troubles cardiaques. L'ECG, bien que fondamental pour le diagnostic de l'IDM, n'est cependant contributif que pour environ 50 % des patients développant un IDM. Généralement, l'apparition d'ondes Q et les modifications du segment S-T, qu'il s'agisse d'une augmentation ou d'une diminution, sont des indicateurs de l'IDM. Il convient cependant, pour avoir un tableau clinique complet, de prendre en compte, en plus des résultats de l'ECG, l'examen clinique et les antécédents du patient. L'ECG peut être initialement normal pour un patient développant un IDM.

Les marqueurs protéiques sanguins jouent un rôle fondamental dans le diagnostic différentiel de l'IDM, en particulier lorsque les autres indicateurs sont non contributifs ou difficilement interprétables. Les marqueurs généralement utilisés pour le diagnostic de l'infarctus du myocarde sont : la créatine kinase (CK), l'isoenzyme MB de la créatine kinase (CK-MB), la lactate déshydrogénase, plus précisément LDH-1 et LDH-2, la myoglobine,

les isoformes des isoenzymes MM et MB de la CK et les protéines structurales du complexe troponine : troponine T et troponine I.

Après un IDM, la libération des marqueurs protéiques dans le sang résulte d'une nécrose cellulaire initiée par un événement ischémique. Les protéines présentes aux concentrations les plus élevées, ainsi que les plus solubles, comme la myoglobine, apparaissent d'abord dans le sang. Les protéines structurales et mitochondriales des myocytes, comme la CK-MB et les protéines du complexe troponine, dont la troponine I, apparaissent un peu plus tard.

La myoglobine est une protéine cytoplasmique soluble possédant un groupe héminique et présente dans les cellules musculaires. Sa masse moléculaire est d'environ 17 000 daltons. En raison de son poids relativement faible, de sa concentration cellulaire élevée et de sa situation cytoplasmique, la myoglobine est libérée plus tôt que les autres marqueurs cardiaques après une nécrose ou une lésion cellulaire. Les concentrations sanguines de myoglobine augmentent au-delà des valeurs normales au cours des 2 premières heures suivant l'incident cardiaque et atteignent leurs valeurs maximales entre 6 et 8 heures après l'apparition des symptômes. La myoglobine revient à des concentrations normales ou initiales entre 20 et 36 heures après les lésions tissulaires. La myoglobine est présente dans tous les types de cellules musculaires. Par conséquent, son apparition dans le sang n'est pas nécessairement associée à une lésion myocardique. Les concentrations sanguines de myoglobine peuvent être élevées à la suite de différents types de lésions musculaires : traumatisme, ischémie, intervention chirurgicale, exercice et différentes affections musculaires dégénératives. Dans ce contexte, l'utilité de la myoglobine est plus grande pour le diagnostic d'exclusion de l'IDM, au cours des toutes premières heures suivant l'apparition des douleurs thoraciques. En raison de l'augmentation rapide des concentrations de myoglobine dans le sang et de sa clairance, la myoglobine est contributive au diagnostic de l'IDM dans les 2 à 30 heures suivant la lésion cellulaire.

IDM dans les 2 à 30 heures suivant la lésion cellulaire. Néanmoins, la myoglobine est particulièrement utile lorsque les antécédents cliniques du patient sont connus.

La créatine kinase MB (CK-MB) est une enzyme cytosolique de 82 000 daltons présente en concentrations élevées dans le myocarde. Cette isoenzyme de la créatine kinase est fréquemment utilisée pour établir le diagnostic de l'IDM. En général, la CK-MB augmente au-dessus de la normale dans les 4 à 8 premières heures après l'IDM, atteint des

concentrations maximales entre 12 et 24 heures et revient à la normale en 3 jours environ. La CK-MB, comme la myoglobine, n'est pas spécifiquement localisée dans le muscle cardiaque. Les concentrations sanguines en CK-MB peuvent augmenter à la suite d'une lésion musculaire chronique ou aiguë, d'un exercice intense ou d'un traumatisme. Les mesures des concentrations sanguines de CK-MB sont néanmoins largement utilisées pour la prise en charge des patients présentant un IDM.

Les protéines contractiles de la myofibrille, telles la troponine I et la troponine T sont de plus en plus utilisées comme marqueurs cardiaques spécifiques de l'IDM et de la souffrance myocardique. Ces deux protéines sont spécifiques au complexe de régulation de la contraction musculaire. La troponine I et la troponine T, isolées du muscle cardiaque, présentent des séquences d'acides aminés uniques qui ont permis le développement d'anticorps spécifiques des protéines cardiaques.

L'extrémité N-terminale de la séquence d'acides aminés de l'isoforme cardiaque de la troponine I compte 31 résidus d'acides aminés que l'on ne retrouve dans aucune des deux autres isoformes de la troponine I des muscles squelettiques. En conséquence, les tests immunologiques spécifiques de la troponine I cardiaque sont utilisés dans les cas de suspicions d'IDM. Les concentrations sanguines de troponine I augmentent entre 4 à 8 heures après le début de l'IDM. Les concentrations atteignent leur maximum entre 12 et 16 heures et demeurent élevées pendant 5 à 9 jours après l'accident myocardique. L'IDM est la principale cause d'augmentation de la troponine I cardiaque. Cependant, la troponine I cardiaque peut également être élevée à la suite d'atteintes myocardiques mineures comme l'angor instable. Des contusions cardiaques, une transplantation cardiaque, un pontage coronarien, un traumatisme mécanique du cœur, une insuffisance cardiaque congestive et toute autre pathologie susceptible d'endommager le myocarde peuvent aussi engendrer une élévation de la troponine I cardiaque. Par ailleurs, la troponine I cardiaque ne semble pas augmenter à la suite de lésion des muscles squelettiques. En raison de sa spécificité analytique et de sa durée d'augmentation, la troponine I cardiaque est devenue un marqueur important pour le diagnostic et l'évaluation de suspicions d'IDM. Une quantification simultanée de la myoglobine, de la CK-MB et de la troponine I cardiaque peut considérablement aider les médecins à prendre en charge les patients pour lesquels il y a suspicion d'IDM.

La littérature scientifique décrit également des concentrations de troponine I fournissant des informations pronostiques associées au risque de futurs événements cardiaques et de mortalité chez des patients présentant des

syndromes coronariens aigus. Il a été démontré plus récemment qu'une analyse de plusieurs marqueurs dont la troponine I, la CK-MB et la myoglobine fournit une meilleure stratification des risques qu'une méthode utilisant un seul marqueur.

## PRINCIPE DE LA MÉTHODE

Le réactif Triage® Cardiac Panel est un test immunologique, avec lecture de fluorescence, destiné à être utilisé avec le Triage® Meter pour la détermination quantitative de la CK-MB, de la myoglobine et de la troponine I dans le sang total et le plasma humains recueillis sur EDTA (anticoagulant). Après dépôt de l'échantillon dans l'emplacement prévu à cet effet, les éléments cellulaires sont séparés du plasma via un filtre contenu dans le dispositif du test. Une quantité prédéterminée de plasma peut alors réagir avec des anticorps conjugués fluorescents à l'intérieur de la chambre de réaction. Après une incubation suffisante, le mélange réactionnel migre le long de la ligne de détection du système. Les complexes analytes-conjugués fluorescents sont capturés par des anticorps préimmobilisés sur des zones déterminées pour chaque analyte. La concentration de l'analyte présent et dosé dans l'échantillon est directement proportionnelle à la fluorescence détectée.

## RÉACTIFS

Le Triage® Cardiac Panel contient tous les réactifs nécessaires à la quantification simultanée des protéines cardiaques : CK-MB, myoglobine et troponine I cardiaque dans le plasma et le sang total.

Le système d'analyse (cassette-test) contient :

- Des anticorps monoclonaux et polyclonaux de souris anti-CK-MB, des anticorps monoclonaux et polyclonaux de souris anti-myoglobine et des anticorps monoclonaux de souris et polyclonaux de chèvre anti-troponine I cardiaque, marqués par un agent fluorescent et immobilisés sur la phase solide (présence d'agents de stabilisation).

## REMARQUES ET PRÉCAUTIONS

- Pour usage diagnostique in vitro.
- Respecter rigoureusement les directives et les méthodes décrites dans cette notice.

- Les échantillons patients, les dispositifs de test et les pipettes de transfert sont potentiellement infectieux. Il appartient donc aux directeurs des laboratoires d'établir des méthodes de manipulation et d'élimination conformes aux règlements locaux et nationaux.
- La manipulation d'échantillons sanguins potentiellement infectieux implique un respect systématique des techniques de laboratoire en vigueur en matière de sécurité.
- Le Triage® Cardiac Panel, comme tous les tests de dosage de marqueurs cardiaques, ne permet pas d'établir un diagnostic définitif d'infarctus du myocarde. Comme pour tous les tests diagnostiques in vitro, les résultats doivent être interprétés par le clinicien en fonction des autres tests biologiques et des données cliniques relatives au patient.
- Utiliser une pipette de transfert par échantillon. Jeter après une seule utilisation.
- Conserver le Triage® Cardiac Panel (cassette-test) dans son enveloppe scellée jusqu'au moment de son utilisation. Jeter après une seule utilisation.

### **CONDITIONS DE CONSERVATION ET DE MANIPULATION**

Le réactif Triage® Cardiac Panel reste stable (dans son emballage hermétique) jusqu'à la date de péremption indiquée s'il est conservé au réfrigérateur entre 2 et 8 °C. Une fois sorti du réfrigérateur, le panel Triage® Cardiac dans son sachet conserve sa stabilité pendant 14 jours, mais en aucun cas au-delà de la date de péremption figurant sur l'emballage. Si celui-ci n'est pas utilisé le jour de son retrait du réfrigérateur, inscrire la date de son retrait et la date à laquelle il convient de le jeter sur l'emballage et/ou le coffret contenant le kit (utiliser un feutre doux).

- Une fois hors du réfrigérateur, attendre au minimum 15 minutes afin que le système revienne à température ambiante, à l'intérieur de son enveloppe fermée.
- Ne retirer le système de son enveloppe qu'au moment de son utilisation.

### **PRÉLÈVEMENT ET PRÉPARATION DES ÉCHANTILLONS**

L'utilisation de ce produit implique l'utilisation de sang total ou de plasma recueilli sur EDTA (anticoagulant). Les autres types d'échantillons sanguins n'ont pas été évalués.

- Passer immédiatement les échantillons sanguins à analyser au Triage® Cardiac Panel ou dans les 4 heures suivant leur prélèvement. Si le test ne

peut pas être effectué dans les 4 heures, séparer le plasma et le conserver à -20 °C jusqu'à réalisation du test.

- Transporter les échantillons à température ambiante ou sur glace et éviter les températures extrêmes.
- L'échantillon doit être homogène et à température ambiante avant le dosage.
- Mélanger l'échantillon sanguin en retournant doucement le tube plusieurs fois avant de déposer l'échantillon sur la cassette-test.
- Si possible, éviter les échantillons très hémolysés. Lorsqu'un spécimen apparaît très hémolysé, il est préférable d'obtenir un autre échantillon.

### **MATÉRIEL FOURNI**

Le Triage® Cardiac Panel Biosite® Référence 97000HS

Contenu du kit:

Système d'analyse	25
Pipettes de transfert	25
Puce codée réactif (Code Chip®)	1
Papier imprimante	1 rouleau

### **MATÉRIEL NÉCESSAIRE MAIS NON FOURNI**

Triage® Meter

Contrôles Triage® Cardiac

### **PROCÉDURE**

#### **UTILISATION DE LA PIPETTE DE TRANSFERT**

1. Presser complètement la poire de la pipette (partie supérieure bombée) et introduire l'embout dans l'échantillon.
2. Relâcher lentement la poire. Le corps de la pipette doit se remplir complètement. Un peu de liquide doit rester dans la poire inférieure (plus petite) de la pipette.
3. Placer l'embout de la pipette dans l'emplacement échantillon de la cassette et presser complètement la plus grosse poire. La totalité de l'échantillon contenu dans le corps de la pipette doit être déposée. L'échantillon présent dans la petite poire (inférieure) ne sera pas expulsé.
4. Retirer l'embout de l'emplacement échantillon et relâcher la poire.

## PROCÉDURE

### ÉTAPE 1. Dépôt de l'échantillon dans le système Triage® Cardiac Panel

Ouvrir l'enveloppe, inscrire le numéro du patient sur l'étiquette du système d'analyse (cassette-test) et ajouter le sang total ou le plasma EDTA (anticoagulant) dans l'emplacement échantillon à l'aide de la pipette de transfert fournie (consulter les instructions relatives à la pipette).

### ÉTAPE 2. Introduction du système dans le Triage® Meter

Après absorption de l'échantillon dans l'emplacement échantillon de la cassette, introduire la cassette Triage® Cardiac Panel dans le Triage® Meter. Procéder à cette étape dans les 30 minutes qui suivent l'exécution de l'étape 1.

### ÉTAPE 3. Lecture des résultats sur l'écran du Triage® Meter

Les résultats du test s'affichent à l'écran lorsque le test est terminé. Après analyse de la cassette, celle-ci est libérée par le Triage® Meter.

## RÉSULTATS

Les résultats du Triage® Cardiac Panel sont calculés automatiquement par le Triage® Meter. Les concentrations des 3 analytes s'affichent sur l'écran. L'opérateur peut alors imprimer les résultats. Pour obtenir plus d'informations, consulter le Manuel d'utilisation du Triage® Meter.

## NORMALISATION

Le Triage® Cardiac Panel a été étalonné à partir de préparations protéiques purifiées de CK-MB, de myoglobine et de troponine I cardiaque, en tenant compte des concentrations massiques de l'analyte présent dans le plasma EDTA (anticoagulant).

## CONTRÔLE QUALITÉ ET VALIDATION DES RÉSULTATS

L'utilisation de contrôles positifs et/ou négatifs est recommandée pour évaluer initialement chaque livraison de produit, puis au moins tous les 30 jours, ou chaque fois que le laboratoire souhaite vérifier la qualité des contrôles ou du réactif. Biosite® fournit à cet effet 2 solutions de contrôle externes. L'une d'elles contient des concentrations d'analytes proches de la valeur seuil de diagnostic. L'autre contient des concentrations d'analytes observées dans des échantillons de patients développant un IDM. Il est

conseillé d'utiliser ces contrôles pour tester chaque nouvelle livraison ou nouveau lot de produit, ainsi que pour vérifier l'intégrité et la manipulation correcte du système d'analyse.

Chaque Triage® Cardiac Panel contient 2 contrôles internes conformes aux exigences de qualité de routine. Ces contrôles indiquent que le système a reçu une quantité suffisante d'échantillon, que le marqueur fluorescent non lié a été suffisamment éliminé de la zone de détection, que le système a été correctement introduit dans le Meter et lu par celui-ci. Lorsque le résultat de l'un des contrôles est insatisfaisant, un message d'avertissement s'affiche sur le Triage® Meter et indique que le test doit être recommencé.

Pour obtenir davantage d'informations concernant le contrôle qualité global du système, consulter le Manuel d'utilisation du Triage® Meter.

Il est nécessaire de tester le QC Device (peut être aussi appelé le QC Simulator) fourni avec le Triage® Meter chaque jour où des tests patients ont lieu afin de vérifier le bon fonctionnement de l'instrument. Il est également nécessaire de tester le QC Device lors de l'installation du Triage® Meter et lorsque les réglementations locales et nationales l'exigent. Consulter le Manuel d'utilisation pour obtenir la description du QC Device.

### **LIMITES DE LA MÉTHODE**

Il convient d'évaluer les résultats du Triage® Cardiac Panel à la lumière de l'ensemble des données cliniques et biologiques disponibles. Lorsque les résultats biologiques sont en désaccord avec l'évaluation clinique, des examens complémentaires sont alors requis.

Ce test a été évalué en utilisant du sang total et du plasma prélevés sur EDTA (anticoagulant). Les échantillons sériques, sanguins ou plasmatiques recueillis sur d'autres anticoagulants n'ont pas été évalués et ne doivent donc pas être utilisés (par exemple héparine ou citrate).

Il est possible que des facteurs, comme des erreurs techniques ou de procédure, ainsi que l'ajout de substances non énumérées ci-après dans les échantillons sanguins, interfèrent avec le test et faussent les résultats.

### **CARACTÉRISTIQUES DE PERFORMANCE**

#### **SENSIBILITÉ ANALYTIQUE**

La sensibilité analytique définie comme étant la plus faible concentration détectable différente de zéro, pour les 3 analytes, a été déterminée en testant 20 fois un calibre de zéro et en utilisant à chaque fois 3 lots de réactifs et

5 Meters sur une période de 3 jours. La sensibilité analytique de chaque dosage du Triage® Cardiac Panel est présentée ci-dessous :

Troponine I :	0,05 ng/ml
CK-MB :	1,0 ng/ml
Myoglobine :	5 ng/ml

## FOURCHETTES DE MESURE

Troponine I :	0,05 - 30 ng/ml
CK-MB :	1,0 - 80 ng/ml
Myoglobine :	5 - 500 ng/ml

## SUBSTANCES INTERFÉRENTES

L'hémoglobine (jusqu'à 1 000 mg/dl), les lipides (cholestérol jusqu'à 1 000 mg/dl et les triglycérides jusqu'à 1 000 mg/dl) ou la bilirubine (jusqu'à 20 mg/dl) ajoutés à du plasma EDTA (anticoagulant) contenant les 3 analytes ne perturbent pas la bonne détection de ces derniers. Ces substances ne génèrent pas de réponse positive dans un échantillon ne contenant aucun des analytes recherchés. Cependant, il est conseillé, dans la mesure du possible, d'éviter d'utiliser des échantillons fortement hémolysés. Lorsqu'un spécimen apparaît très hémolysé, il est préférable d'obtenir un autre échantillon.

Les variations de 30 % à 60 % de l'hématocrite n'affectent pas de façon significative la détection de la troponine I, de la CK-MB et de la myoglobine.

## MÉDICAMENTS

Les médicaments suivants ont été évalués quant à leur réactivité croisée et interférence potentielles sur le dosage Triage® Cardiac Panel. Tous les médicaments ont été testés à des concentrations correspondant aux concentrations sanguines qui résulteraient d'une dose thérapeutique maximale et d'au moins 2 fois la dose thérapeutique maximale. Aucun de ces produits n'a interféré avec la détection de la CK-MB, de la myoglobine ou de la troponine I. De plus, ces médicaments n'engendrent pas de réponse significative lorsqu'ils sont testés dans un échantillon ne contenant aucun des analytes concernés. Aucune interférence significative, ni réactivité croisée n'ont été observées avec les analytes.

1-alpha méthyl dopa	Diltiazem	Nitrofurantoïne
Acétominophène	Dinitrate d'isosorbide	Nitroglycérine
Acide acétylsalicylique	Dipyridamole	Oxazépam
Acide ascorbique	Dopamine	Oxytétracycline
Acide nicotinique	Érythromycine	Phénobarbital
Allopurinol	Furosémidé	Phénytoïne
Amiodarone	Héparine	Probenécide
Ampicilline	Hydrochlorothiazide	Procaïnamide
Aténolol	Indométhacine	Propanolol
Caféine	Lisinopril	Quinidine
Captopril	Lovastatine	Sulfaméthoxazole
Chloramphénicol	L-thyroxine	Théophylline
Cyclosporine	Maléate d'énalapril	Triméthoprime
Diclofénac	Nicotine	Vérapamil
Digoxine	Niphédipine	Warfarine

## PROTÉINES

### Réactivité croisée avec les protéines apparentées

Protéine	ng/ml	CK-MB	Troponine I	Myoglobine
		% réactivité croisée	% réactivité croisée	% réactivité croisée
<b>Contrôle</b>				
Actine	500	0,0 %	0,0 %	0,0 %
Actine	1000	0,0 %	0,0 %	0,0 %
CK-BB	15,6	0,3 %	0,0 %	0,0 %
CK-BB	31,2	0,8 %	0,0 %	0,0 %
CK-BB	62,5	0,9 %	0,0 %	0,0 %
CK-BB	125	1,5 %	0,0 %	0,0 %
CK-BB	250	2,4 %	0,0 %	0,0 %
CK-BB	500	3,3 %	0,0 %	0,0 %
CK-MM	250	0,2 %	0,0 %	0,0 %
CK-MM	500	0,0 %	0,0 %	0,0 %
CK-MM	5000	0,0 %	0,0 %	0,0 %
TnC-c	2000	0,0 %	0,0 %	0,0 %
TnC-c	2000	0,0 %	0,0 %	0,0 %
Myosine	2000	0,0 %	0,0 %	0,0 %
TnI-s	500	0,0 %	0,0 %	0,0 %
TnI-s	1000	0,0 %	0,0 %	0,0 %
TnT-s	500	0,0 %	0,0 %	0,0 %
TnT-s	1000	0,0 %	0,0 %	0,0 %
Tropomyosine	2000	0,0 %	0,0 %	0,0 %

En plus des protéines testées ci-dessus, le Triage® Cardiac Panel a été testé pour la capacité de la troponine I à détecter différents complexes de troponine I cardiaque. Les résultats ci-dessous montrent que le Triage® Cardiac Panel reconnaît 5 formes de troponine I cardiaque sur une base équimolaire.

#### Reconnaissance des différentes formes de troponine I cardiaque

Forme de troponine	Détection de la troponine (ng/ml)	Détection de la troponine (%)
Troponine I, oxydée	1,21	100
Troponine I, réduite	1,12	93
Complexe troponine I-C	1,52	125
Complexe troponine I-T	1,39	115
Complexe troponine C-T-I	1,19	99

Des études récentes montrent que la troponine I cardiaque est libérée chez les patients souffrant d'IDM sous forme de complexes binaires et ternaires, en plus de la forme libre.

À la lumière de ces études, il semblerait que les tests de détection de la troponine I cardiaque doivent être capables de détecter l'analyte sous chacune de ses formes sur une base équimolaire (libre et complexe).

### IMPRÉCISION

L'imprécision sur une journée ainsi que l'imprécision totale ont été déterminées à l'aide du modèle ANOVA en testant des matériels de contrôle et des pools de plasma humain contenant les analytes respectifs ajoutés à des concentrations proches des seuils décisionnels et réparties sur le domaine de mesure de la courbe standard. L'étude s'est déroulée sur 10 jours, chaque contrôle étant dosé 10 fois par jour.

**CK-MB****Précision moyenne sur une journée**

Moyenne (ng/ml)	SD (ng/ml)	CV
4,8	0,5	11,4 %
15,8	2,1	13,4 %
38,4	5,5	14,3 %

**Précision moyenne totale**

Moyenne	SD	CV
4,8	0,6	11,6 %
15,8	2,2	14,2 %
38,4	5,4	14,1 %

Les données proviennent de 10 mesures par jour pendant 10 jours, chaque cassette-test étant lue sur un seul Meter

**MYOGLOBINE****Précision moyenne sur une journée**

Moyenne (ng/ml)	SD (ng/ml)	CV
77,4	7,8	10,1 %
111,8	11,6	10,4 %
217,6	23,5	10,8 %

**Précision moyenne totale**

Moyenne	SD	CV
77,4	9,0	11,6 %
111,8	13,7	12,2 %
217,6	28,2	13,0 %

Les données proviennent de 10 mesures par jour pendant 10 jours, chaque cassette-test étant lue sur un seul Meter

**TROPONINE I****Précision moyenne sur une journée**

Moyenne (ng/ml)	SD (ng/ml)	CV
0,12	0,02	16,3 %
0,22	0,03	11,7 %
0,39	0,05	12,0 %
1,8	0,2	11,5 %
15,2	1,6	10,3 %

**Précision moyenne totale**

Moyenne	SD	CV
0,4	0,05	12,0 %
1,8	0,2	12,8 %
15,2	1,7	11,2 %

Les données proviennent de 10 mesures par jour pendant 10 jours, chaque cassette-test étant lue sur un seul Meter

**VALEURS ATTENDUES****SUJETS SAINS**

Les concentrations de CK-MB et de myoglobine ont été déterminées en utilisant des échantillons provenant de 452 sujets apparemment sains (264 femmes et 188 hommes). Les concentrations du 95<sup>e</sup> percentile pour chaque analyte sont indiquées ci-dessous.

Analyte

CK-MB

Myoglobine

95<sup>e</sup> percentile

&lt; 4,3 ng/ml

&lt; 107 ng/ml

Les concentrations de troponine I ont été déterminées en utilisant des échantillons provenant de 323 sujets apparemment sains (168 femmes et 155 hommes). Les 95<sup>e</sup>, 97,5<sup>e</sup> et 99<sup>e</sup> percentiles sont indiqués ci-dessous.

Analyte	95 <sup>e</sup> percentile	97,5 <sup>e</sup> percentile	99 <sup>e</sup> percentile
Troponine I	< 0,05 ng/ml	< 0,05 ng/ml	< 0,05 ng/ml

## PATIENTS PRÉSENTANT DES ATTEINTES DES MUSCLES SQUELETTIQUES ET PATIENTS SOUFFRANT D'INSUFFISANCE RÉNALE

Deux groupes de patients supplémentaires ont été testés afin de déceler la présence des différents analytes. La myoglobine et la CK-MB sont connues pour être potentiellement élevées au cours de ces pathologies. Les concentrations des 3 analytes ont donc été évaluées chez ces patients, en général, sur un seul prélèvement. Les patients souffrant d'insuffisance rénale ont été évalués au moment de leur dialyse. Lors du dépistage initial des patients admis dans l'étude, les atteintes cardiaques n'ont pas été prises en compte. Quelques patients souffrant de lésions ou de contusions cardiaques ont été identifiés après le diagnostic initial. Ainsi, 12 des 21 échantillons, provenant de patients pour lesquels le diagnostic initial était limité à une atteinte des muscles squelettiques, présentaient des concentrations de troponine I élevées provenant d'une atteinte cardiaque.

## ATTEINTES DES MUSCLES SQUELETTIQUES

	CK-MB (ng/ml)	Troponine I (ng/ml)	Myoglobine (ng/ml)
Nbr. de patients/échantillons	117/189	117/189	117/189
Valeur seuil	4,3	0,4	107
Nbr. d'échantillons au-dessus du seuil	121	21	165
Nbr. d'échantillons issus de patients avec atteinte cardiaque	15	12	15
Spécificité clinique	83/189 x 100 44 %	180/189 x 100 95 %	39/189 x 100 21 %

## INSUFFISANCE RÉNALE

	CK-MB (ng/ml)	Troponine I (ng/ml)	Myoglobine (ng/ml)
Nbr. de patients/échantillons	80	80	80
Valeur seuil	4,3	0,4	107
Nbr. d'échantillons au-dessus du seuil	22	5	74
Nbr. d'échantillons issus de patients avec atteinte cardiaque	5	5	5
Spécificité clinique	63/80 x 100 79 %	80/80 x 100 100 %	11/80 x 100 16 %

Toutes les pathologies associées à des lésions des cellules myocardiques peuvent entraîner une augmentation des concentrations sanguines de l'un ou l'autre des analytes. Par exemple, les concentrations de troponine I peuvent être élevées à la suite d'un angor instable, d'une insuffisance cardiaque congestive, d'une myocardite et d'une chirurgie cardiaque, ainsi qu'à la suite de tests cardiaques invasifs et de contusions cardiaques. De plus, la CK-MB et la myoglobine peuvent être élevées chez les patients présentant une atteinte des muscles squelettiques ou une pathologie rénale.

## INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS

Les cinétiques d'élévations de la CK-MB, de la myoglobine et de la troponine I ont été décrites chez les patients développant un infarctus du myocarde. Toutefois, la CK-MB et la myoglobine, à l'inverse de la troponine I cardiaque, peuvent aussi être élevées au cours de pathologie rénale ou d'atteinte des muscles squelettiques. La troponine I cardiaque ne semble, quant à elle, n'augmenter qu'au cours des pathologies directement associées à une atteinte cardiaque. Il est de plus en plus admis que le diagnostic de l'infarctus du myocarde devrait, en plus des informations cliniques (historique du patient, électrocardiogramme), prendre en considération l'évaluation des marqueurs cardiaques. D'autres situations comme les contusions cardiaques, les myocardites, les examens cardiaques invasifs, les pontages coronariens, les insuffisances cardiaques congestives et les angors instables sont aussi susceptibles de provoquer une augmentation des marqueurs cardiaques ; en conséquence, il est nécessaire de prendre en compte ces données lors de l'interprétation des résultats.

Ces valeurs sont données à titre indicatif ; il appartient à chaque laboratoire d'établir son propre intervalle de référence représentatif de la population de

patients à évaluer. En outre, chaque laboratoire doit tenir compte des pratiques courantes utilisées au sein de son établissement pour la prise en charge des patients souffrant de douleurs thoraciques et d'IDM.

## **PERFORMANCES CLINIQUES POUR L'ÉVALUATION DE LA DOULEUR THORACIQUE**

Le Triage® Cardiac Panel a été évalué lors d'études menées dans 4 centres d'évaluation. En plus des intervalles de concentration attendus chez les sujets apparemment sains, les patients présentant une pathologie rénale et les patients souffrant d'une atteinte musculaire aiguë, les services cliniques ont évalué des patients pour lesquels le diagnostic d'infarctus du myocarde était indiqué. Le diagnostic clinique de l'infarctus du myocarde a été établi lorsqu'au moins 2 des 3 critères mentionnés ci-après étaient remplis.

- Douleur (gêne) thoracique pendant au moins 20 minutes.
- Modifications de l'ECG compatible avec un IDM.
- Modifications dans le temps des enzymes cardiaques (marqueurs).

Le diagnostic de l'IDM a été exclu pour les patients ne remplissant pas 2 des 3 critères énumérés ci-dessus.

La sensibilité et la spécificité diagnostiques ont été évaluées, pour chaque patient, en comparant la concentration des marqueurs avec le diagnostic de sortie. Dans la mesure où les critères de l'OMS utilisés pour diagnostiquer l'IDM n'incluent pas le diagnostic des atteintes myocardiques mineures, la spécificité diagnostique de la troponine I peut sembler inférieure à celle de la CK-MB, quand on utilise ces critères.

## **SENSIBILITÉ CLINIQUE ET SPÉCIFICITÉ PAR INTERVALLE DE TEMPS**

Les cinétiques d'élévations des 3 marqueurs cardiaques sont utiles pour la prise en charge des patients présentant des douleurs thoraciques ; elles contribuent à l'établissement du diagnostic de l'IDM et à l'évaluation des risques pour les patients présentant des douleurs thoraciques. Les séries de prélèvements sanguins sont donc recommandées pour les patients développant un IDM car des modifications de concentration des marqueurs peuvent avoir une utilité diagnostique. En particulier, il a été démontré que des modifications dans le temps de la concentration de myoglobine fournissent des informations diagnostiques complémentaires qui ne seraient pas identifiées lors d'une évaluation sur un seul prélèvement. Il est souhaitable que chaque hôpital établisse un protocole de prélèvement en plus de la détermination des valeurs de référence. Les concentrations seuils

pour la troponine I (0,4 ng/ml), la CK-MB (4,3 ng/ml) et la myoglobine (107 ng/ml) ont été utilisées pour calculer la sensibilité et la spécificité cliniques.

L'étude comptait au total 225 patients présentant des symptômes d'IDM. 207 échantillons provenant de 72 patients, pour lesquels un diagnostic d'infarctus du myocarde avait été établi, ont été dosés. 316 échantillons provenant de 153 patients, pour lesquels le diagnostic d'IDM avait été exclu, ont également été dosés. Ces patients présentaient notamment un angor instable, une pathologie de l'artère coronaire et différentes causes de douleurs thoraciques.

### Sensibilité clinique

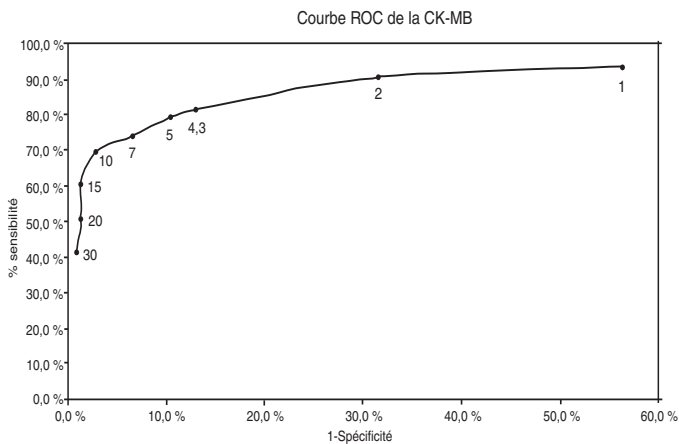
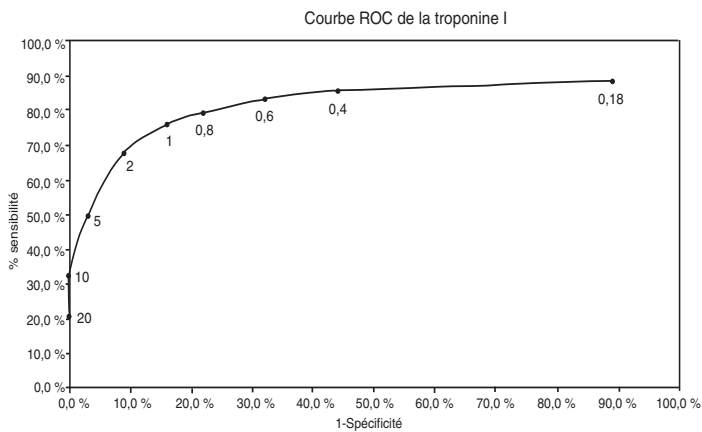
Nbr. d'échantillons	Temps			
	0 à 6 heures	6 à 12 heures	12 à 24 heures	> 24 h
	40	32	44	91
Sensibilité Troponine I cardiaque	65 %	72 %	93 %	96 %
Intervalle de confiance 95 %	50,2 %-79,8 %	56,3 %-87,5 %	85,7 %-100 %	91,4 %-99,8 %
Sensibilité CK-MB	78 %	78 %	80 %	85 %
Intervalle de confiance 95 %	64,6 %-90,4 %	63,8 %-92,4 %	67,6 %-91,5 %	77,2 %-92,0 %
Sensibilité myoglobine	75 %	75 %	73 %	74 %
Intervalle de confiance 95 %	61,0 %-88,4 %	60,0 %-90,0 %	59,6 %-85,9 %	64,6 %-82,7 %

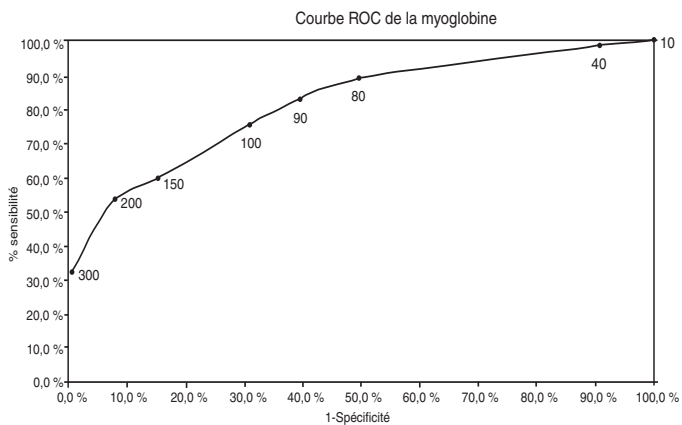
## Spécificité clinique

Nbr. d'échantillons	Temps			
	0 à 6 heures	6 à 12 heures	12 à 24 heures	> 24 h
	89	66	90	71
Spécificité Troponine I cardiaque	100 %	97,00 %	94,40 %	90,10 %
Intervalle de confiance				
95 %	100 %-100 %	92,8 %-100 %	89,7 %-99,2 %	83,2 %-97,1 %
Spécificité CK-MB	91,00 %	86,40 %	82,20 %	88,70 %
Intervalle de confiance				
95 %	85,1 %-97,0 %	78,1 %-94,6 %	74,3 %-90,1 %	81,4 %-96,1 %
Spécificité myoglobine	74,20 %	81,80 %	67,80 %	71,80 %
Intervalle de confiance				
95 %	65,1 %-83,3 %	72,5 %-91,1 %	58,1 %-77,4 %	61,4 %-82,3 %

### ANALYSE DE LA COURBE ROC POUR LA TROPONINE I, LA CK-MB ET LA MYOGLOBINE

Le graphique ci-dessous représente la sensibilité et la spécificité cliniques de la troponine I cardiaque, de la CK-MB et de la myoglobine lorsqu'on utilise différentes concentrations seuils. Les limites supérieures de l'intervalle de référence ont été utilisées comme seuil pour la CK-MB (4,3 ng/ml), la myoglobine (107 ng/ml) et la troponine I (0,4 ng/ml). De plus, ces valeurs ont été utilisées comme concentrations seuils pour calculer les résultats statistiques présentés ci-dessus. Il appartient cependant à chaque laboratoire de déterminer ses propres valeurs seuils en fonction des pratiques cliniques utilisées au sein de son établissement.





Les garanties de Biosite (notamment les garanties de conformité) sont conditionnées par le strict respect des instructions données par Biosite quant à l'utilisation des produits Biosite.

EN AUCUN CAS LA RESPONSABILITÉ DE BIOSITE INCORPORATED NE SAURAIT ÊTRE ENGAGÉE POUR DES DOMMAGES DIRECTS OU INDIRECTS.

Pour toute assistance technique ou information, depuis les États-Unis et le Canada, appeler Biosite® au : 1-888-246-7483 (1-888-BIO-SITE). Depuis la France, appeler la filiale Biosite France SAS (n° vert: 0800 246 800) pour toute assistance technique ou information.



Fabricant :  
Biosite Incorporated  
11030 Roselle Street  
San Diego, California 92121 USA  
+1 (858) 455-4808  
[www.biosite.com](http://www.biosite.com)

Fabriqué aux États-Unis

Distribué en France par:  
Biosite France SAS  
41/41 bis avenue de l'Europe  
BP 264 - 78 147 Vélizy Cedex FRANCE  
N° vert: 0800 246800

L'achat de ce produit autorise son utilisation en vertu des brevets américains N° 5458852, 5763189, 5885527, 6019944, 6057098, 6074616, 6143576, 6156270, 6194222, 6238931, et 6251687. Autres brevets en instance.

Triage® et Biosite® sont des marques déposées de Biosite Incorporated.

© 2004, Biosite Incorporated

N° de réf. 22369 Rév. B

Date de la dernière révision : 2004/01/16



## VERWENDUNGSZWECK

Bei dem Triage® Kardiologie-Panel handelt es sich um einen Immunoassay zum Gebrauch mit dem Triage® Meter zur quantitativen Bestimmung von Kreatinkinase MB, Myoglobin und Troponin I in EDTA enthaltenden Vollblut- bzw. Plasmaprobe. Der Test wird als Hilfsmittel bei der Diagnose eines Myokardinfarkts (Herzschadens) verwendet.

## ZUSAMMENFASSUNG UND ERLÄUTERUNG DES TESTS

Die Diagnose des akuten Myokardinfarkts (AMI) bei einem Patienten mit Brustschmerzen ist in vielen Fällen nicht einfach. Die Weltgesundheitsorganisation geht zur Unterscheidung zwischen infarktbedingten Brustschmerzen und anderen, nicht kardiologisch bedingten Brustschmerzen von den folgenden drei Hauptkriterien aus: 1) Patientenanamnese plus klinische Untersuchung, 2) elektrokardiographische Daten sowie 3) Änderungen in der Konzentration von infarktanzeigenden Serum-Markerproteinen. Zur hinreichenden Diagnose eines akuten Myokardinfarkts müssen mindestens zwei dieser Kriterien erfüllt sein.

Anhand der klinischen Untersuchung allein ist es oft nicht möglich, den Myokardinfarkt von anderen kardiologischen Störungen zu unterscheiden. Das Elektrokardiogramm kann zur AMI-Diagnose herangezogen werden, ist jedoch nur von beschränktem Nutzen, da es lediglich in ca. 50% aller Fälle diagnostisch aussagekräftig ist. Im Allgemeinen sind die Form der Q-Welle und Änderungen im ST-Segment, ob Spitzen oder Täler, als Hinweise auf einen AMI interpretierbar. Die EKG-Ergebnisse müssen jedoch stets im Licht der klinischen Untersuchung und der Anamnese des Patienten interpretiert werden. Das Elektrokardiogramm kann selbst bei einem Patienten mit einem echten akuten Myokardinfarkt zu Beginn normal aussehen.

In der Differenzialdiagnose des AMI, besonders dann, wenn andere Indikatoren negativ sind oder fragwürdig erscheinen, spielen Markerproteine im Blut eine besonders wichtige Rolle. Zur Diagnose des

Myokardinfarkts werden folgende Markerproteine bestimmt: Kreatinkinase (CK), das MB-Isoenzym der Kreatinkinase (CK-MB), Laktatdehydrogenase, und dabei insbesondere LDH-1 und LDH-2, Myoglobin, Isoformen der MM- und MB-Isoenzyme von CK sowie die Strukturproteine des Troponinkomplexes, Troponin T und Troponin I.

Nach einem Myokardinfarkt treten die Markerproteine im Blut infolge der durch die Ischämie verursachten Zellnekrose auf. Die in den höchsten Konzentrationen auftretenden sowie die am leichtesten löslichen Proteine erscheinen im Blut zuerst, z.B. Myoglobin. Zeitlich später nach dem Infarkt folgen die strukturellen und mitochondrialen Proteine der Myozyten, z.B. CK-MB, sowie die Proteine des Troponinkomplexes einschließlich Troponin I.

Beim Myoglobin handelt es sich um ein lösliches Häm-Protein des Cytoplasmas mit einem Molekulargewicht von ca. 17.000 Dalton. Es kommt in Muskelzellen vor. Auf Grund seiner relativ geringen Größe, seiner hohen Konzentration in der Zelle und seines Vorkommens im Cytoplasma wird Myoglobin nach der Zellverletzung oder Zellnekrose vor allen anderen kardiologischen Markerproteinen freigesetzt. Der Myoglobinspiegel im Blut steigt nach der Verletzung innerhalb von zwei Stunden schnell über den Normalbereich an und erreicht 6 bis 8 Stunden nach Eintreten der Symptome einen Spitzenwert. Innerhalb von 20 bis 36 Stunden nach der Zellschädigung ist Myoglobin wieder auf den Ausgangswert oder Normalbereich zurückgefallen. Myoglobin findet sich in allen Typen von Muskelzellen. Sein Auftreten im Blut steht daher nicht notwendigerweise mit einer Myokardverletzung in Zusammenhang. Der Myoglobinblutspiegel kann als Folge einer Reihe verschiedener, muskelschädigender Vorgänge erhöht sein; dazu gehören beispielsweise Trauma, Ischämie, Operationen, körperliche Belastung und verschiedene degenerative Muskelerkrankungen. In dieser Hinsicht liegt der größte Nutzen der Myoglobinbestimmung im möglichen Ausschluss eines Myokardinfarkts in den ersten Stunden nach dem Auftreten von Brustschmerzen. Auf Grund des schnellen Anstiegs des Myoglobinblutspiegels mit nachfolgender, mäßig anhaltender Clearance hat eine Myoglobinbestimmung nur innerhalb der ersten 2 bis 30 Stunden nach der Gewebeerletzung einen Sinn. Bei unbekannter klinischer Anamnese des Patienten ist der Myoglobinwert jedoch trotzdem nützlich.

Bei Kreatinkinase MB (CK-MB) handelt es sich um ein cytosolisches Enzym mit einem Molekulargewicht von 82.000 Dalton, das in hohen Konzentrationen im Myokard vorliegt. Dieses Isoenzym der Kreatinkinase

wird oft zur Diagnose des akuten Myokardinfarkts herangezogen. In der Regel steigt der CK-MB-Wert innerhalb der ersten 4-8 Stunden nach dem akuten Myokardinfarkt über den Normalbereich an und erreicht nach 12 bis 24 Stunden ein Maximum. Nach ca. 3 Tagen ist der Normalbereich wieder erreicht. Wie Myoglobin kommt auch CK-MB nicht nur in Herzmuskelgewebe vor. Der CK-MB-Blutspiegel kann im Gefolge einer akuten oder chronischen Muskelschädigung, beispielsweise durch starke körperliche Belastungen und Trauma, erhöht sein. Trotzdem findet der CK-MB Blutspiegel bei der Behandlung des akuten Herzinfarkts weit verbreitete Verwendung.

Als herzspezifische Indikatoren für akuten Myokardinfarkt und Schädigung des Myokards haben die kontraktilen Proteine der Myofibrillen stark an Bedeutung gewonnen. Dazu gehören zwei spezifische Proteine des kontraktilen Regulationskomplexes, Troponin I und Troponin T. Aus Herzmuskelzellen isoliertes Troponin I und Troponin T haben beide bestimmte eindeutige Aminosäuresequenzen, auf deren Grundlage sich spezifische Antikörper gegen diese Herzproteine entwickeln lassen.

Die aminoterminale Aminosäuresequenz des Herz-Isotyps von Troponin I umfasst 31 Aminosäurereste, die in keinem der beiden Isotypen des Troponin I der Skelettmuskulatur vorkommen. Daher werden bei Verdacht auf Myokardinfarkt für Diagnosezwecke Immunoassays eingesetzt, die spezifisch auf den Herz-Isotyp von Troponin I reagieren. Die Blutspiegel von Troponin I zeigen zwischen 4 und 8 Stunden nach Eintreten des AMI erhöhte Werte. Der Spitzenwert wird 12 bis 16 Stunden nach der Schädigung des Myokards erreicht; die Blutspiegel können nach der Myokardschädigung 5-9 Tage lang erhöht bleiben. Der Herz-Isotyp von Troponin I ist hauptsächlich als Folge eines Myokardinfarkts erhöht. Das kardiale Troponin I kann allerdings auch bei leichteren Myokardschäden wie bei instabiler Angina pectoris, Herzkontusionen, Herztransplantaten, Koronararterien-Bypass-Transplantaten, Herzverletzungen, dekompensierter Herzinsuffizienz sowie Myokardschäden anderer Ursachen erhöht sein. Das kardiale Troponin I scheint darüber hinaus im Gefolge von Skelettmuskelverletzungen nicht anzusteigen. Auf Grund der höheren analytischen Spezifität und des längeren Auftretens erhöhter Blutspiegel hat sich das kardiale Troponin I zu einem wichtigen Markerprotein bei der Diagnose und Beurteilung von Patienten mit Verdacht auf Myokardinfarkt entwickelt. Die gleichzeitige Bestimmung von Myoglobin, CK-MB und kardialem Troponin I nach einem akuten Myokardinfarkt kann dem Arzt die Diagnose und Behandlung von Patienten mit Verdacht auf AMI wesentlich erleichtern.

In der wissenschaftlichen Literatur wird auch beschrieben, dass Troponin-I-Konzentrationen prognostische Hinweise in Bezug auf das Risiko eines weiteren kardialen Ereignisses und die Mortalität bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom liefern können. Vor Kurzem konnte gezeigt werden, dass eine Multimarker-Analyse (Troponin I, CK-MB und Myoglobin) eine bessere Risikostratifikation liefert als die Bestimmung eines einzelnen Markers.

## VERFAHRENSGRUNDLAGEN

Beim Triage® Kardiologie-Panel handelt es sich um einen Fluoreszenz-Immunoassay zur quantitativen Bestimmung der Herzproteine CK-MB, Myoglobin und Troponin I in Vollblut und Plasma, das mit EDTA antikoaguliert wurde. Nach Eingabe der Probe in den Probenport werden die Zellen über einen im Testgerät enthaltenen Filter vom Plasma getrennt. Eine vorbestimmte Menge Plasma kann dann in der Reaktionskammer mit dem fluoreszierenden Antikörperkonjugat reagieren. Nach einer ausreichenden Inkubationszeit fließt die Reaktionsmischung in den Detektionskanal des Testgerätes ein. In diskreten Zonen werden Komplexe aus Analyten und Fluoreszenz-Antikörperkonjugaten festgehalten und ermöglichen dadurch einen für jeden Analyten spezifischen Bindungsassay. Die Konzentration des Analyten in der Probe ist direkt proportional zur Stärke der gemessenen Fluoreszenz.

## REAGENZIEN

Das Triage® Kardiologie-Panel enthält alle zur gleichzeitigen quantitativen Bestimmung der Herzproteine CK-MB, Myoglobin und Troponin I in Plasma und Vollblut erforderlichen Reagenzien.

Das Testgerät enthält:

- Murine monoklonale und polyklonale Antikörper gegen CK-MB, murine monoklonale und polyklonale Antikörper gegen Myoglobin, murine monoklonale Antikörper und polyklonale Ziegenantikörper gegen Troponin I, die mit fluoreszierendem Farbstoff markiert und in der festen Phase immobilisiert wurden, sowie Stabilisatoren.

## WARNUNGEN UND VORSICHTSHINWEISE

- Zur In-Vitro-Diagnostik.
- Die in dieser Packungsbeilage beschriebenen Anleitungen und Verfahren genau befolgen.

- Patientenproben, gebrauchte Testgeräte und Transferpipetten stellen mögliche Infektionsquellen dar. Der Laborleiter muss entsprechend den gültigen Vorschriften und Gesetzen geeignete Maßnahmen zur sachgerechten Handhabung und Entsorgung festlegen.
- Auf Grund der Infektionsgefahr muss bei der Arbeit mit Blutproben im Labor streng auf Einhaltung entsprechender Sicherheitsmaßnahmen geachtet werden.
- Wie alle Bestimmungen kardiologischer Markersubstanzen erlaubt auch das Triage® Kardiologie-Panel allein keine definitive Diagnose eines Myokardinfarkts. Wie bei allen In-Vitro-Diagnostiktests müssen auch hier die Testergebnisse vom Arzt in Kombination mit anderen Laborwerten und dem klinischen Befund des Patienten interpretiert werden.
- Die Transferpipette darf nur für eine einzelne Probe verwendet werden. Nach einmaliger Verwendung entsorgen.
- Das Testgerät erst unmittelbar vor Gebrauch aus dem versiegelten Beutel nehmen. Nach einmaliger Verwendung entsorgen.

### **HANDHABUNG UND LAGERUNG**

Das Triage® Kardiologie-Panel ist im versiegelten Beutel bei 2 - 8 °C bis zum Verfallsdatum stabil. Nach Entnahme aus dem Kühlschrank ist das Triage® Kardiologie-Panel im Beutel bis zu 14 Tage stabil, jedoch nicht über das auf dem Beutel angegebene Verfallsdatum hinaus. Wird das Produkt nicht am Tag der Entnahme aus dem Kühlschrank verwendet, vorsichtig das Entnahmedatum und die Verwendbarkeitsdauer auf den Beutel und/oder Karton schreiben (mit einem weichen Filzstift).

- Nach Entnahme aus dem Kühlschrank das Testgerät mindestens 15 Minuten in dem versiegelten Beutel auf Raumtemperatur erwärmen lassen.
- Das Testgerät erst unmittelbar vor Gebrauch aus dem Beutel entnehmen.

### **PROBENNAHME UND VORBEREITUNG**

Mit diesem Test kann nur mit EDTA antikoaguliertes Vollblut oder Plasma untersucht werden. Andere Blutprobenarten wurden nicht untersucht.

- Blutproben sofort oder höchstens 4 Stunden nach der Probenentnahme mit dem Triage® Kardiologie-Panel untersuchen. Wenn der Test nicht innerhalb von 4 Stunden durchgeführt werden kann, sollte Plasma separiert und bei -20 °C bis zur Untersuchung aufbewahrt werden.
- Die Proben müssen bei Raumtemperatur oder gekühlt transportiert werden. Extreme Temperaturen sind zu vermeiden.

- Vor dem Test muss die Probe Raumtemperatur haben und homogen sein.
- Bevor die Blutprobe dem Gerät beigefügt wird, das Röhrchen mit der Blutprobe mehrmals vorsichtig umwenden.
- Es wird empfohlen, stark hämolytische Proben nach Möglichkeit nicht zu verwenden. Wenn die Probe stark hämolytisch ist, sollte nochmals Blut abgenommen werden.

## GELIEFERTE MATERIALIEN

Biosite® Triage® Kardiologie-Panel

Bestell-Nr. 97000HS

Die Testpackung enthält:

Testgeräte	25
Transferpipetten	25
Reagenz-Codechip (Codechip®)	1
Druckerpapier	1 Rolle

## ERFORDERLICHE, NICHT GELIEFERTE MATERIALIEN

Triage® Meter

Triage® Kardiologie-Kontrollen

## VERFAHREN

### VERWENDUNG DER TRANSFERPIPETTE

1. Die größere (obere) Blase ganz zusammendrücken und die Spitze in die Probe einführen.
2. Die Blase langsam freigeben. Das Pipettenrohr sollte sich vollständig füllen. In der kleineren (unteren) Blase muss etwas Flüssigkeit zurückbleiben.
3. Die Spitze der Pipette in den Probenport des Testgeräts geben und die größere Blase ganz zusammendrücken. Die gesamte Probenmenge in der Pipette muss abgegeben werden. Die Probe in der kleineren (unteren) Blase wird nicht abgegeben.
4. Die Spitze aus dem Probenport entfernen und die Blase freigeben.

### TESTDURCHFÜHRUNG

#### SCHRITT 1. Probe zum Triage® Kardiologie-Panel hinzugeben

Den Beutel öffnen, die ID-Nummer des Patienten auf dem Etikett des Instruments notieren und mit EDTA antikoaguliertes Vollblut oder Plasma mit der in der

Packung befindlichen Transferpipette in die Probenkammer übertragen (siehe Anleitungen für Pipetten).

### **SCHRITT 2. Testgerät in das Triage® Meter einschieben**

Die Probe kurz in den Probenport des Testgerätes eindringen lassen und dann das Triage® Kardiologie-Panel in das Triage® Meter einschieben. Dieser Schritt muss innerhalb von 30 Minuten nach Schritt 1 durchgeführt werden.

### **SCHRITT 3. Die Ergebnisse von der Anzeige des Triage® Meters ablesen**

Die Test-Ergebnisse werden angezeigt, sobald die Analyse abgeschlossen ist. Nach abgeschlossener Analyse wird das Testgerät vom Triage® Meter freigegeben.

## **ERGEBNISSE**

Die Ergebnisse des Triage® Kardiologie-Panels werden vom Triage® Meter automatisch berechnet. Auf der Anzeige erscheint die Konzentration aller drei Analyten. Der Bediener kann die Ergebnisse auch ausdrucken lassen. Die Bedienungsanleitung zum Triage® Meter enthält weitere Informationen.

## **STANDARDISIERUNG**

Das Triage® Kardiologie-Panel wurde unter Verwendung gereinigter Proteinpräparate von CK-MB, Myoglobin und kardialem Troponin I auf Basis der Masse (Konzentration) an vorhandenem Analyt in EDTA-antikoaguliertem Plasma standardisiert.

## **QUALITÄTSKONTROLLE UND ERGEBNISAKZEPTANZ**

Jede Produktlieferung sollte zu Beginn und mindestens alle 30 Tage mit positiven und/oder negativen Kontrollen überprüft werden. Dies kann auch immer dann geschehen, wenn das Labor die Leistungsfähigkeit der Kontrollen oder des Tests verifizieren will. Biosite stellt zu diesem Zweck zwei externe Kontrolllösungen zur Verfügung. Eine dieser Kontrolllösungen enthält Analytkonzentrationen in der Nähe des diagnostischen Schwellenwerts. Die Analytkonzentrationen in der anderen Lösung entsprechen den Konzentrationen, die in der Regel in Proben von Patienten mit einem akuten Myokardinfarkt zu finden sind. Diese Kontrollen sollten zur Überprüfung jeder Produktlieferung bzw. jeder Produktcharge sowie zur Sicherstellung der einwandfreien Funktion des Systems und der richtigen Handhabung durch den Bediener verwendet werden.

Jedes Triage® Kardiologie-Panel enthält zwei interne Positivkontrollen, die den Erfordernissen einer routinemäßigen Qualitätskontrolle genügen. Diese Kontrollen zeigen an, dass das Testgerät ausreichend Probenmaterial enthält, dass ungebundener Fluoreszenzmarker ausreichend aus der Detektionszone ausgewaschen wurde und dass das Testgerät sachgerecht eingeführt und vom Messgerät gelesen wird. Bei unzureichendem Ergebnis einer der Kontrollen erscheint eine diesbezügliche Warnmeldung auf der Anzeige des Triage® Meters und fordert zur Wiederholung des Tests auf.

Die Bedienungsanleitung zum Triage® Meter enthält weitere Informationen zur vollständigen Qualitätskontrolle des Systems.

Zur Sicherstellung der einwandfreien Funktion des Instruments sollte das mit dem Triage® Meter gelieferte QC Device (auch QC Simulator genannt) an allen Tagen, an denen Patientenproben untersucht werden, eingesetzt werden. Alternativ kann dies bei der anfänglichen Einrichtung des Triage® Meters und später immer dann geschehen, wenn dies entsprechend den behördlichen und gesetzlichen Vorschriften erforderlich ist. Das QC Device wird in der Bedienungsanleitung beschrieben.

## **VERFAHRENSBESCHRÄNKUNGEN**

Die Ergebnisse des Triage® Kardiologie-Panels sollten unter Einbeziehung aller verfügbaren klinischen Daten und Labordaten bewertet werden. Wenn die Laborergebnisse nicht dem klinischen Bild entsprechen, sind weitere Tests erforderlich.

Dieser Test wurde mit Vollblut oder Plasma bewertet, mit EDTA als Antikoagulans. Mit einem anderen Antikoagulans (z.B. Heparin oder Citrat) behandeltes Serum, Blut oder Plasma wurde nicht untersucht und sollte nicht verwendet werden.

Technische Fehler, Verfahrensfehler und andere, nachfolgend nicht aufgeführte Substanzen in der Blutprobe können den Test stören und zu fehlerhaften Ergebnissen führen.

## **LEISTUNGSDATEN**

### **ANALYTISCHE EMPFINDLICHKEIT**

Die analytische Empfindlichkeit, d.h. die kleinste nachweisbare Konzentration der drei Analyten, die noch gegen Null abgegrenzt werden kann, wurde durch Verwendung eines Nullkalibrators (20 Bestimmungen) mit jeweils drei Reagenzienchargen und 5 Messgeräten an 3 verschiedenen

Tagen bestimmt. Die analytische Empfindlichkeit aller Assays des Triage® Kardiologie-Panels ist nachfolgend angegeben:

Troponin I:	0,05 ng/ml
CK-MB:	1,0 ng/ml
Myoglobin:	5 ng/ml

## **MESSBARE BEREICHE**

Troponin I:	0,05 - 30 ng/ml
CK-MB:	1,0 - 80 ng/ml
Myoglobin:	5 - 500 ng/ml

## **STÖRENDE SUBSTANZEN**

Hämoglobin (bis zu 1.000 mg/dl), Lipide (Cholesterin bis zu 1.000 mg/dl und Triglyzeride bis zu 1.000 mg/dl) und Bilirubin (bis zu 20 mg/dl) wurden EDTA-antikoagulierte Plasma beigefügt und beeinträchtigen die Bestimmung der drei Analyten im Plasma nicht. Diese Substanzen ergaben in einer Probe, die keinen der interessierenden Analyten enthielt, ein negatives Ergebnis. Stark hämolytische Proben sollten jedoch nach Möglichkeit vermieden werden. In diesem Fall eine andere Probe zum Test verwenden.

Für den Hämatokrit wurden Werte zwischen 30% und 60% verwendet, ohne dass ein signifikanter Einfluss auf die Bestimmung von Troponin I, CK-MB oder Myoglobin festzustellen war.

## **PHARMAZEUTIKA**

Die nachfolgend aufgeführten Medikamente wurden auf Kreuzreaktivität und störende Einflüsse auf den Test mit dem Triage® Kardiologie-Panel untersucht. Die für alle Medikamente verwendeten Konzentrationen entsprachen den Blutspiegeln, die sich nach Verabreichung einer maximalen therapeutischen Dosis und des mindestens zweifachen Wertes der maximalen therapeutischen Dosis ergeben würden. Keines der verwendeten Arzneimittel wirkte sich negativ auf die Wiederfindung von CK-MB, Myoglobin und Troponin I aus. Darüber hinaus ergaben diese Medikamente bei Analyse einer jeweils vollkommen analytfreien Probe keine signifikante Reaktion. Es lag weder eine signifikante Wechselwirkung mit einem der Analyten noch irgendeine Kreuzreaktivität im Test vor.

1-alpha-methyl-Dopa	Dopamin	Nitrofurantoin
Acetylsalicylsäure	Enalaprilmaleat	Nitroglycerin
Allopurinol	Erythromycin	Oxazepam
Amiodaron	Furosemid	Oxytetryzolin
Ampicillin	Heparin	Paracetamol
Askorbinsäure	Hydrochlorothiazid	Phenobarbital
Atenolol	Indomethacin	Phenytoin
Captopril	Isosorbiddinitrat	Probenecid
Chinin	Koffein	Procainamid
Chloramphenicol	Lisinopril	Propranolol
Cyclosporin	Lovastatin	Sulfamethoxazol
Diclofenac	L-Thyroxin	Theophyllin
Digoxin	Nifedipin	Trimethoprim
Diltiazem	Nikotin	Verapamil
Dipyridamol	Nikotinsäure	Warfarin

## PROTEINE

### Reaktivität mit verwandten Protein

Protein	ng/ml	Reaktivität mit verwandten Protein		
		CK-MB % Kreuzreaktivität	Troponin I % Kreuzreaktivität	Myoglobin % Kreuzreaktivität
<b>Kontrolle</b>				
Actin	500	0,0%	0,0%	0,0%
Actin	1000	0,0%	0,0%	0,0%
CK-BB	15,6	0,3%	0,0%	0,0%
CK-BB	31,2	0,8%	0,0%	0,0%
CK-BB	62,5	0,9%	0,0%	0,0%
CK-BB	125	1,5%	0,0%	0,0%
CK-BB	250	2,4%	0,0%	0,0%
CK-BB	500	3,3%	0,0%	0,0%
CK-MM	250	0,2%	0,0%	0,0%
CK-MM	500	0,0%	0,0%	0,0%
CK-MM	5000	0,0%	0,0%	0,0%
cTnC	2000	0,0%	0,0%	0,0%
cTnT	2000	0,0%	0,0%	0,0%
Myosin	2000	0,0%	0,0%	0,0%
sTnI	500	0,0%	0,0%	0,0%
sTnI	1000	0,0%	0,0%	0,0%
sTnT	500	0,0%	0,0%	0,0%
sTnT	1000	0,0%	0,0%	0,0%
Tropomyosin	2000	0,0%	0,0%	0,0%

Das Triage® Kardiologie-Panel wurde nicht nur mit den oben beschriebenen Proteinen getestet, es wurde auch untersucht, in wie weit der Troponin I-Test zum Nachweis verschiedener Komplexe des kardialen Troponin I geeignet ist. Aus den unten stehenden Ergebnissen geht hervor, dass das Triage® Kardiologie-Panel 5 Formen des kardialen Troponin I auf einer äquimolaren Basis detektieren kann.

#### Reaktivität mit verschiedenen Formen des kardialen Troponin I

Troponinform	Troponinbestimmung (ng/ml)	Troponinbestimmung (%)
Troponin I, oxidiert	1,21	100
Troponin I, reduziert	1,12	93
Troponin I-C-Komplex	1,52	125
Troponin I-T-Komplex	1,39	115
Troponin-C-T-I-Komplex	1,19	99

Neuere Untersuchungen zeigen, dass kardiales Troponin I bei einem akuten Myokardinfarkt nicht nur als freies Troponin I, sondern auch als binärer und ternärer Komplex freigesetzt wird.

Angesichts dieser Befunde sollten Assays für kardiales Troponin I in der Lage sein, den Analyten auf einer äquimolaren Basis in jeder seiner Formen nachzuweisen (frei und komplexiert).

### UNGENAUIGKEIT

Zur Bestimmung der 24-Stunden-Ungenauigkeit und der Gesamtungenauigkeit wurden unter Verwendung des ANOVA-Modells Kontrollmaterialien und Humanplasma-Pools untersucht, denen der betreffende Analyt in Konzentrationen in der Nähe der Entscheidungspunkte des Assays sowie über den gesamten Bereich der Standardkurve zugesetzt war. Die Untersuchung wurde über einen Zeitraum von 10 Tagen durchgeführt, wobei jede Kontrolle 10 Mal pro Tag getestet wurde.

**CK-MB****Mittlere 24-Stunden-Genauigkeit**

Mittelwert (ng/ml)	SD (ng/ml)	CV
4,8	0,5	11,4%
15,8	2,1	13,4%
38,4	5,5	14,3%

**Mittlere Gesamtgenauigkeit**

Mittelwert	SD	CV
4,8	0,6	11,6%
15,8	2,2	14,2%
38,4	5,4	14,1%

Die Daten beziehen sich auf 10 Messungen pro Tag über einen Zeitraum von 10 Tagen, wobei ein Messgerät für alle Testgeräte verwendet wurde.

**MYOGLOBIN****Mittlere 24-Stunden-Genauigkeit**

Mittelwert (ng/ml)	SD (ng/ml)	CV
77,4	7,8	10,1%
111,8	11,6	10,4%
217,6	23,5	10,8%

**Mittlere Gesamtgenauigkeit**

Mittelwert	SD	CV
77,4	9,0	11,6%
111,8	13,7	12,2%
217,6	28,2	13,0%

Die Daten beziehen sich auf 10 Messungen pro Tag über einen Zeitraum von 10 Tagen, wobei ein Messgerät für alle Testgeräte verwendet wurde.

**TROPONIN I****Mittlere 24-Stunden-Genauigkeit**

Mittelwert (ng/ml)	SD (ng/ml)	CV
0,12	0,02	16,3%
0,22	0,03	11,7%
0,39	0,05	12,0%
1,8	0,2	11,5%
15,2	1,6	10,3%

**Mittlere Gesamtgenauigkeit**

Mittelwert	SD	CV
0,4	0,05	12,0%
1,8	0,2	12,8%
15,2	1,7	11,2%

Die Daten beziehen sich auf 10 Messungen pro Tag über einen Zeitraum von 10 Tagen, wobei ein Messgerät für alle Testgeräte verwendet wurde.

<b>ERWARTETE WERTE</b>
------------------------

**GESUNDE PROBANDEN**

CK-MB- und Myoglobin-Konzentrationen wurden bei 452 offensichtlich gesunden Probanden (264 Frauen und 188 Männern) bestimmt. Die 95. Perzentile der Analytkonzentrationen werden weiter unten angegeben.

Analyt

CK-MB

Myoglobin

95. Perzentil

&lt; 4,3 ng/ml

&lt; 107 ng/ml

Troponin-I-Konzentrationen wurden bei 323 offensichtlich gesunden Probanden (168 Frauen und 155 Männern) bestimmt. Die 95., 97,5. und 99. Perzentile werden weiter unten angegeben.

<u>Analyt</u>	<u>95. Perzentil</u>	<u>97,5. Perzentil</u>	<u>99. Perzentil</u>
Troponin I	< 0,05 ng/ml	< 0,05 ng/ml	< 0,05 ng/ml

## PATIENTEN MIT SKELETTMUSKELVERLETZUNGEN UND NIERENERKRANKUNGEN

Zwei weitere Patientengruppen wurden hinsichtlich des Auftretens der einzelnen Analyten untersucht. Sowohl Myoglobin als auch CK-MB können bei Skelettmuskelverletzungen und Nierenerkrankungen in erhöhten Konzentrationen auftreten. Die Analytkonzentrationen wurden in den meisten Fällen nur zu einem einzelnen Zeitpunkt bestimmt. Bei Patienten mit Niereninsuffizienz geschah dies zum Zeitpunkt der Dialyse. Eine Beteiligung des Herzens wurde beim anfänglichen Screening der Patienten in der Studie nicht berücksichtigt. Nach der Erstdiagnose zeigte sich, dass einige Patienten Herzverletzungen oder -kontusionen hatten. Bei zwölf der einundzwanzig Proben mit erhöhten Troponin I-Blutspiegeln, die von Patienten mit der Hauptdiagnose Skelettmuskeltrauma erhalten wurden, war die Erhöhung auf den Einfluss von Herzverletzungen zurückzuführen.

### SKELETTMUSKELVERLETZUNG

	<b>CK-MB (ng/ml)</b>	<b>Troponin-I (ng/ml)</b>	<b>Myoglobin (ng/ml)</b>
Anzahl der Patienten/Proben	117/189	117/189	117/189
Schwellenwertkonzentration	4,3	0,4	107
Anzahl der Proben über dem Schwellenwert	121	21	165
Anzahl der Proben von Patienten mit Herzschäden	15	12	15
Klinische Spezifität	83/189 x 100 44%	180/189 x 100 95%	39/189 x 100 21%

## PATIENTEN MIT NIERENERKRANKUNGEN

	CK-MB (ng/ml)	Troponin-I (ng/ml)	Myoglobin (ng/ml)
Anzahl der Patienten	80	80	80
Schwellenwertkonzentration	4,3	0,4	107
Anzahl der Proben über dem Schwellenwert	22	5	74
Anzahl der Proben von Patienten mit Herzschäden	5	5	5
Klinische Spezifität	63/80 x 100 79%	80/80 x 100 100%	11/80 x 100 16%

Zu einer Schädigung der Myokardzellen führende Störungen können zu erhöhten Blutspiegeln dieser Analyten führen. So ist beispielsweise bekannt, dass bei instabiler Angina, dekompensierter Herzinsuffizienz, Myokarditis und Herzoperationen einschließlich invasiver Herztests und Herzkontusionen die Troponin I-Blutspiegel ansteigen können. Weiterhin wurden nach Skelettmuskelverletzungen und bei Nierenerkrankungen erhöhte CK-MB- und Myoglobin-Blutspiegel gemessen.

## INTERPRETATION DER ERGEBNISSE

Bei Patienten mit diagnostiziertem Myokardinfarkt werden vorübergehend erhöhte CK-MB-, Myoglobin- und Troponin I-Werte beobachtet. Bei Nierenerkrankungen und Skelettmuskelverletzungen können CK-MB und Myoglobin zwar ebenfalls erhöht sein; dies trifft auf kardiales Troponin I jedoch nicht zu. Kardiales Troponin I scheint nur bei Krankheiten anzusteigen, bei denen das Herz direkt betroffen ist. Zur Diagnose des Myokardinfarkts sollten neben einer Messung dieser herzbezogenen Proteine auch andere klinische Informationen einschließlich der Patientenanamnese und elektrokardiographischer Daten herangezogen werden. Folgende Gesundheitsstörungen oder Eingriffe können ebenfalls zu erhöhten Blutspiegeln der Herzproteine führen: Herzkontusionen, Myokarditis, invasive Herzuntersuchungen, Bypass-Operation, dekompensierte Herzinsuffizienz und instabile Angina. Bei der Interpretation der Ergebnisse müssen daher diese Punkte ebenfalls berücksichtigt werden.

Diese Werte sind repräsentativ. Jedes Labor muss seinen eigenen Referenzbereich entsprechend der zu untersuchenden Patientenpopulation erstellen. Das Labor sollte darüber hinaus die gegenwärtigen Praktiken bei der Beurteilung von Patienten mit Brustschmerzen und akutem Herzinfarkt in der eigenen Institution in Betracht ziehen.

## **KLINISCHES LEISTUNGSVERMÖGEN BEI DER BEURTEILUNG VON BRUSTSCHMERZEN**

Das Triage® Kardiologie-Panel wurde in Studien in vier verschiedenen Zentren bewertet. Dabei wurden nicht nur Erwartungswerte für offensichtlich gesunde Probanden, Patienten mit Nierenerkrankungen sowie Patienten mit akuter Muskelverletzung bestimmt, sondern auch Patienten mit diagnostiziertem Myokardinfarkt untersucht. Zur klinischen Diagnose des Myokardinfarkts mussten zwei der drei folgenden Kriterien erfüllt sein:

- Brustschmerzen (Beschwerden) über mindestens 20 Minuten
  - Auf einen Myokardinfarkt hinweisende elektrokardiographische Änderungen
  - Vorübergehende Änderungen bei den Herzenzymen (Markerproteine)
- Patienten, die nicht mindestens zwei der drei oben genannten Kriterien erfüllten, wurden der Ausschlussgruppe zugeordnet.

Durch Vergleich der Markerproteinkonzentrationen mit der Entlassungsdiagnose jedes Patienten wurden die diagnostische Empfindlichkeit und Spezifität bewertet. Da die zur Diagnose des Myokardinfarkts verwendeten WHO-Kriterien eine Abgrenzung gegen die Diagnose leichterer Myokardschäden nicht vorsehen, kann bei Verwendung dieser Kriterien die diagnostische Spezifität hinsichtlich Troponin I geringer als hinsichtlich CK-MB sein.

## **KLINISCHE EMPFINDLICHKEIT UND SPEZIFITÄT NACH ZEITPUNKT**

Vorübergehend auftretende höhere Blutspiegel aller drei Herzmarkerproteine können bei der Behandlung von Patienten mit Brustschmerzen als Hilfsmittel zur Diagnose eines Myokardinfarkts und zur Beurteilung der Brustschmerzen von Nutzen sein. Nach einem Myokardinfarkt werden Serienuntersuchungen empfohlen, da Änderungen der Markerkonzentrationen auch zur Diagnose beitragen können. Insbesondere konnte gezeigt werden, dass Änderungen der Myoglobinkonzentration zusätzliche diagnostische Informationen bieten,

die bei einmaligen Bestimmungen nicht erfasst werden. Jede Klinik sollte ihr eigenes Probennahmeprotokoll sowie einen dazugehörigen, spezifischen Referenzbereich ausarbeiten. Die unten genannten Werte zur klinischen Empfindlichkeit und Spezifität wurden mit den Schwellenwertkonzentrationen berechnet: Troponin I 0,4 ng/ml, CK-MB 4,3 ng/ml und Myoglobin 107 ng/ml.

Insgesamt wurden 225 Patienten mit Symptomen eines akuten Myokardinfarkts untersucht. Von 72 Patienten mit diagnostiziertem Myokardinfarkt wurden 207 Proben erhalten und analysiert. Von 153 Patienten, bei denen ein akuter Myokardinfarkt auszuschließen war, wurden weitere 316 Proben erhalten und ausgewertet. Dazu gehörten Patienten mit instabiler Angina, koronarer Herzkrankheit und anderen Ursachen für Brustschmerzen, jedoch ausgeschlossenen AMI.

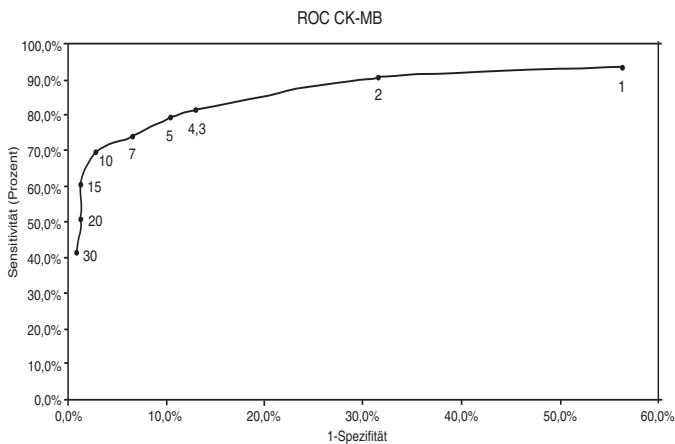
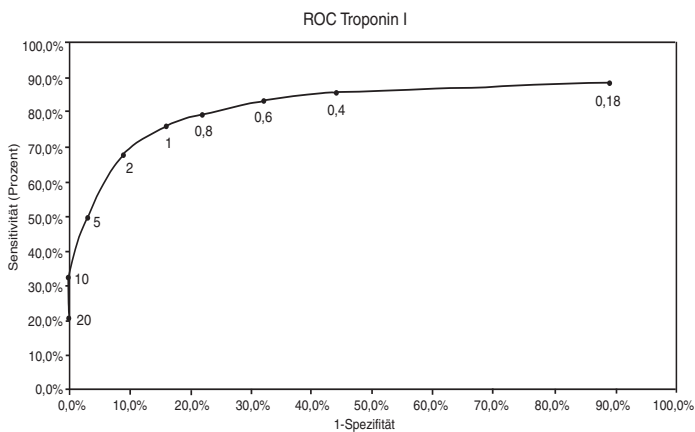
### Klinische Empfindlichkeit

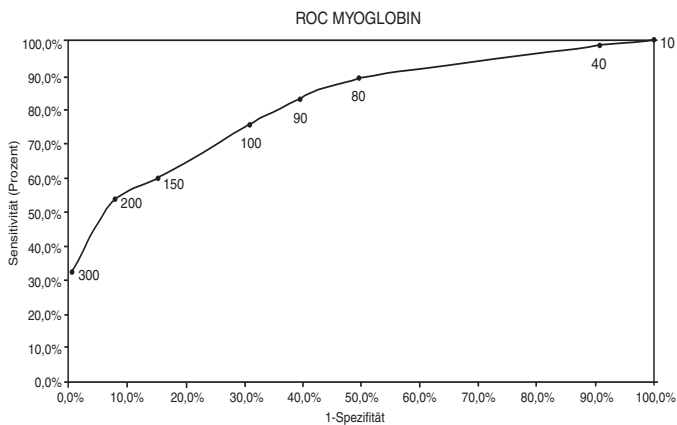
Anzahl der Proben	Zeit			
	0-6 Std.	6-12 Std.	12-24 Std.	>24 Std.
	<b>40</b>	<b>32</b>	<b>44</b>	<b>91</b>
Empfindlichkeit des kardialen Troponin I	65%	72%	93%	96%
95%-Vertrauensintervall	50,2%-79,8%	56,3%-87,5%	85,7%-100%	91,4%-99,8%
CK-MB-Empfindlichkeit	78%	78%	80%	85%
95%-Vertrauensintervall	64,6%-90,4%	63,8%-92,4%	67,6%-91,5%	77,2%-92,0%
Myoglobin-Empfindlichkeit	75%	75%	73%	74%
95%-Vertrauensintervall	61,0%-88,4%	60,0%-90,0%	59,6%-85,9%	64,6%-82,7%

Anzahl der Proben	Klinische Spezifität			
	Zeit			
	0-6 Std.	6-12 Std.	12-24 Std.	>24 Std.
	89	66	90	71
Spezifität des kardialen Troponin I	100%	97,00%	94,40%	90,10%
95%-Vertrauensintervall	100%-100%	92,8%-100%	89,7%-99,2%	83,2%-97,1%
CK-MB-Spezifität	91,00%	86,40%	82,20%	88,70%
95%-Vertrauensintervall	85,1%-97,0%	78,1%-94,6%	74,3%-90,1%	81,4%-96,1%
Myoglobin-Spezifität	74,20%	81,80%	67,80%	71,80%
95%-Vertrauensintervall	65,1%-83,3%	72,5%-91,1%	58,1%-77,4%	61,4%-82,3%

## ROC-ANALYSE VON TROPONIN I, CK-MB UND MYOGLOBIN

Die nachfolgende Kurve zeigt die klinische Empfindlichkeit und Spezifität von kardialen Troponin I, CK-MB und Myoglobin bei verschiedenen Schwellenwertkonzentrationen. Das obere Ende des Normalbereichs wurde als Schwellenwertkonzentration für CK-MB (4,3 ng/ml), Myoglobin (107 ng/ml) und Troponin I (0,4 ng/ml) verwendet. Außerdem stellen diese Werte die Schwellenwertkonzentrationen für die vorher genannten statistischen Daten dar. Auf Grundlage der klinischer Erfahrung in der jeweiligen Institution sollte jedes Labor seine eigenen diagnostischen Schwellenwertkonzentrationen festlegen.





Die ausdrückliche und stillschweigende Garantie von Biosite (einschließlich stillschweigender Garantien auf Eignung und Marktfähigkeit) setzen voraus, dass die Biosite-Produkte entsprechend den veröffentlichten Anweisungen von Biosite eingesetzt werden.

UNTER KEINEN UMSTÄNDEN KANN BIOSITE INCORPORATED FÜR DIREKTE SCHÄDEN ODER FOLGESCHÄDEN HAFTBAR GEMACHT WERDEN.

Technische Unterstützung erhalten Sie telefonisch von Ihrem zuständigen Biosite®-Fachhändler.



Hersteller:  
Biosite Incorporated  
11030 Roselle St.  
San Diego, California 92121  
+1 (858) 455-4808  
[www.biosite.com](http://www.biosite.com)

Hergestellt in den USA

Dieses Produkt ist unter den U.S.-Patentnummern 5458852, 5763189, 5885527, 6019944, 6057098, 6074616, 6143576, 6156270, 6194222, 6238931, und 6251687 lizenziert. Weitere Patente sind angemeldet.

Triage® und Biosite® sind eingetragene Marken von Biosite Incorporated.

© 2004, Biosite Incorporated

Teile-Nr. 22369 Rev. B

Datum der letzten Revision: 2004/01/16



## USO PREVISTO

Il Triage® Cardiac Panel è un immunodosaggio a fluorescenza da utilizzare con il Triage® Meter per la determinazione quantitativa di CK-MB, mioglobina e troponina I nei campioni di sangue intero e plasma trattati con EDTA. Il test viene usato come ausilio nella diagnosi delle lesioni causate da infarto miocardico.

## RIASSUNTO E SPIEGAZIONE DEL METODO

In molti casi, la diagnosi di infarto miocardico acuto (IMA) è difficile nei pazienti che si presentano con dolore toracico. I tre principali criteri indicati dall'Organizzazione Mondiale della Sanità per la differenziazione tra dolore toracico associato all'IMA e quello imputabile a fattori non cardiaci sono: 1) anamnesi del paziente in aggiunta all'esame fisico, 2) dati elettrocardiografici e 3) alterazioni dei marcatori delle proteine seriche associati all'infarto miocardico. Almeno due di questi criteri sono necessari per poter diagnosticare un IMA.

Frequentemente, l'esame fisico non consente di differenziare l'IMA dalle altre anomalie cardiache. L'elettrocardiogramma è utile nella diagnosi dell'IMA ma presenta dei limiti, in quanto permette di formulare una corretta diagnosi di IMA nel 50% circa dei pazienti. In genere, la comparsa dell'onda Q e le alterazioni del tratto ST, soprasslivellamento o sottoslivellamento, sono indici di IMA. Tuttavia, i risultati dell'elettrocardiogramma devono essere valutati in associazione all'esame fisico e all'anamnesi del paziente, dato che inizialmente l'elettrocardiogramma può apparire normale anche in un paziente con IMA in atto.

I marcatori delle proteine del sangue svolgono un ruolo importante nella diagnosi differenziale dell'IMA, mentre altri indicatori possono essere negativi o dubbi. I marcatori utilizzati nella diagnosi di infarto miocardico includono: creatinichinasi (CK), l'isoenzima MB della creatinichinasi (CK-MB), lattato deidrogenasi (in particolare, LDH-1 e LDH-2), mioglobina, isoforme degli isoenzimi MM e MB della CK e proteine strutturali del complesso della troponina, ovvero troponina T e troponina I.

A seguito di un IMA, la comparsa di marcatori delle proteine nel sangue è dovuta alla necrosi cellulare avviata da un evento ischemico. Le proteine presenti a concentrazioni più elevate e quelle più solubili sono le prime a comparire nel sangue, come ad esempio la mioglobina. In un secondo tempo, dopo l'infarto, compaiono le proteine strutturali e mitocondriali dei miociti, come ad esempio la CK-MB e le proteine del complesso della troponina, inclusa la troponina I.

La mioglobina è un'emoproteina citoplasmatica solubile, con un peso molecolare di circa 17.000 Dalton, presente nelle cellule muscolari. Per via delle dimensioni relativamente ridotte, dell'elevata concentrazione cellulare e della disposizione del citoplasma, la mioglobina viene rilasciata prima rispetto agli altri marcatori cardiaci a seguito di necrosi o lesioni cellulari. Le concentrazioni ematiche della mioglobina oltrepassano i valori di riferimento entro le prime due ore dalla lesione, raggiungendo un picco tra 6 e 8 ore dopo l'insorgenza dei sintomi. La mioglobina ritorna alla linea di riferimento o alla concentrazione normale entro 20-36 ore dall'episodio di danno tissutale. La mioglobina è presente in tutti i tipi di cellule muscolari e di conseguenza la sua presenza nel sangue non è necessariamente associata a lesioni miocardiche. Le concentrazioni ematiche di mioglobina possono aumentare a seguito di svariate che producono danni muscolari, quali trauma, ischemia, interventi chirurgici, attività fisica e varie malattie muscolari degenerative. In questo contesto, la mioglobina è un fattore importante nell'esclusione dell'infarto miocardico principalmente nelle ore immediatamente successive alla comparsa del dolore toracico. A causa del rapido aumento delle concentrazioni ematiche di mioglobina, seguite da una clearance moderatamente sostenuta, l'utilità della mioglobina si limita alle prime 2-30 ore che seguono la lesione del tessuto. Tuttavia, la mioglobina si rivela particolarmente utile in caso di anamnesi nota del paziente.

La creatinichinasi MB (CK-MB) è un enzima citosolico da 82.000 Dalton presente ad elevate concentrazioni nel miocardio. Questo isoenzima della creatinichinasi viene usato molto frequentemente nella diagnosi dell'infarto miocardico acuto. In genere, la CK-MB oltrepassa i valori normali entro le prime 4-8 dopo l'infarto miocardico acuto, raggiunge concentrazioni massime tra le 12 e le 24 ore e ritorna alla normalità in circa 3 giorni. La CK-MB, come la mioglobina, non è localizzata specificatamente nel muscolo cardiaco. Le concentrazioni ematiche di CK-MB possono aumentare in seguito a danni muscolari acuti o cronici, tra cui l'attività fisica intensa e i traumi. Ciò nonostante, le misurazioni delle concentrazioni

ematiche di CK-MB forniscono dati ampiamente attendibili per il trattamento dei pazienti colpiti da IMA.

Le proteine contrattili della miofibrilla vengono utilizzate con crescente frequenza come marcatori cardiaci per l'infarto miocardico acuto e per i danni miocardici. Esse includono due proteine specifiche del complesso regolatore contrattile, la troponina I e la troponina T. La troponina I e la troponina T isolate dal muscolo cardiaco hanno sequenze aminoacidiche uniche che consentono lo sviluppo di anticorpi specifici verso le proteine cardiache.

La sequenza aminoacidica amino-terminale dell'isotipo cardiaco della troponina I ha 31 residui aminoacidici non presenti in nessuno dei due isotipi della troponina I nel muscolo scheletrico. Per la valutazione di pazienti con sospetto IMA, è possibile quindi utilizzare immunodosaggi specifici per la troponina I cardiaca. Le concentrazioni ematiche di troponina I aumentano tra le 4 e 8 dopo l'infarto miocardico acuto, raggiungendo il picco tra le 12 e le 16 ore e rimanendo elevate per i 5-9 giorni successivi ai danni miocardici. La troponina I cardiaca aumenta principalmente a causa dell'infarto miocardico. Tuttavia, ciò si può verificare anche a seguito di lesioni cardiache di minore entità che comprendono: angina instabile, contusioni cardiache, trapianto cardiaco, bypass coronarico, trauma fisico al cuore, insufficienza cardiaca congestizia ed altre condizioni che possono danneggiare il miocardio. La troponina I cardiaca sembra non aumentare in seguito a danni della muscolatura scheletrica. A causa della potenziata specificità analitica e mantenimento prolungato dei valori elevati, la troponina I cardiaca è divenuta un marcatore importante nella diagnosi e nella valutazione di pazienti con sospetto IMA. La quantificazione simultanea della mioglobina, della CK-MB e della troponina I cardiaca dopo l'IMA può aiutare notevolmente il medico nel trattamento di pazienti con sospetto infarto miocardico acuto.

Nella letteratura scientifica è riportato inoltre che le concentrazioni di troponina I forniscono informazioni prognostiche relative al rischio di eventi cardiaci futuri e di mortalità nei pazienti affetti da coronaropatie acute. Recentemente è stato dimostrato che un'analisi con più marcatori, tra cui la troponina I, la CK-MB, e la mioglobina, fornisce una migliore stratificazione del rischio rispetto all'approccio con un solo marcatore.

### **PRINCIPI DEL METODO**

Il Triage® Cardiac Panel è un immunodosaggio a fluorescenza utilizzato per la determinazione quantitativa delle proteine cardiache, CK-MB,

mioglobina e troponina I nel sangue intero e nei campioni di plasma utilizzando l'EDTA come anticoagulante. Dopo l'aggiunta del campione nel pozzetto del campione, le cellule vengono separate dal plasma attraverso un filtro contenuto nel dispositivo. Si lascia che un'aliquota stabilita di plasma reagisca con i coniugati fluorescenti dell'anticorpo all'interno della camera di reazione. Dopo un sufficiente periodo di incubazione, la soluzione scende verso l'area di rilevazione del dispositivo. I complessi costituiti dagli analiti e dai coniugati fluorescenti dell'anticorpo vengono catturati su regioni separate che determinano dei profili di reazione specifici per ciascun analita. La concentrazione dell'analita nel campione è direttamente proporzionale alla fluorescenza individuata.

## REAGENTI

Il Triage® Cardiac Panel contiene tutti i reagenti necessari per la determinazione quantitativa simultanea delle proteine cardiache CK-MB, mioglobina e troponina I nel plasma e nel sangue intero.

Il dispositivo contiene:

- Anticorpi murini monoclonali e policlonali anti-CK-MB, anticorpi murini monoclonali e policlonali anti-mioglobina, anticorpi murini monoclonali e anticorpi policlonali di capra anti-troponina I marcati con un colorante fluorescente e immobilizzati nella fase solida, e stabilizzanti.

## AVVERTENZE E MISURE PRECAUZIONALI

- Solo per uso diagnostico in vitro.
- Seguire attentamente le istruzioni e le procedure descritte in questo foglio illustrativo.
- I campioni del paziente, i dispositivi di analisi usati e le pipette graduate possono essere potenzialmente infettivi. L'utilizzo e i metodi di eliminazione più appropriati devono essere stabiliti dal direttore di laboratorio conformemente alle norme locali, regionali e statali.
- Adottare sempre le tecniche di sicurezza di laboratorio appropriate quando si lavora con campioni di sangue, in quanto sono potenzialmente infettivi.
- Il Triage® Cardiac Panel, come tutti i dispositivi di analisi per marcatori cardiaci, non fornisce una diagnosi definitiva dell'infarto miocardico. Come per tutti i test diagnostici in vitro, i risultati del test devono essere interpretati dal medico in concomitanza di altri risultati di test di laboratorio e con i dati clinici del paziente.

- La pipetta graduata deve essere usata per un solo campione. Da eliminare dopo il primo utilizzo.
- Mantenere il dispositivo nella confezione sigillata fino al suo utilizzo. Da eliminare dopo il primo utilizzo.

### **REQUISITI DI UTILIZZO E CONSERVAZIONE**

Nella confezione sigillata, il Triage® Cardiac Panel è stabile fino alla data di scadenza se refrigerato ad una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C. Una volta prelevato dal frigorifero, il pannello Triage® Cardiac contenuto nella confezione si mantiene stabile fino a 14 giorni, ma non oltre la data di scadenza indicata sulla confezione. In caso di non utilizzo il giorno stesso del prelievo dal frigorifero, scrivere sulla confezione in alluminio e/o sulla scatola del kit la data di prelievo dal frigorifero e quella di eliminazione (usare un pennarello con punta feltro morbida e premere leggermente).

- Dopo aver prelevato il dispositivo dal frigorifero lasciarlo stabilizzare a temperatura ambiente nella confezione sigillata per almeno 15 minuti.
- Non rimuovere il dispositivo dalla confezione fino al suo utilizzo.

### **RACCOLTA E PREPARAZIONE DEI CAMPIONI**

Il campione richiesto per l'analisi con questo prodotto è costituito da sangue intero o plasma trattato con EDTA come anticoagulante. Altri tipi di campioni di sangue non sono stati valutati.

- L'analisi dei campioni di sangue sul Triage® Cardiac Panel va eseguita immediatamente o entro 4 ore dal prelievo. Se non è possibile completare il test entro 4 ore, occorre separare il plasma e conservarlo a -20 °C fino al momento di analizzarlo.
- Trasportare i campioni a temperatura ambiente o refrigerati ed evitare temperature estreme.
- Prima dell'analisi, assicurarsi che i campioni siano a temperatura ambiente ed omogenei.
- Mescolare il campione di sangue capovolgendo con attenzione la provetta più volte prima di trasferire il sangue nel dispositivo di analisi.
- Tuttavia, si consiglia di evitare quando possibile i campioni fortemente emolizzati. In caso di campione fortemente emolizzato, utilizzare e testare un altro campione.

## MATERIALI FORNITI

Triage® Cardiac Panel della Biosite® N. di catalogo 97000HS

Contenuto del kit:

Dispositivo d'analisi	25
Pipette graduate	25
Code chip del reagente (Code Chip®)	1
Carta da stampante	1 rotolo

## MATERIALI NECESSARI MA NON FORNITI

Triage® Meter

Controlli Triage® Cardiac

## PROCEDURA

### USO DELLA PIPETTA GRADUATA

1. Premere completamente il bulbo più grande superiore ed inserire il puntale nel campione.
2. Rilasciare il bulbo lentamente. La provetta deve riempirsi completamente. Una parte del fluido deve rimanere nel bulbo più piccolo inferiore.
3. Posizionare il puntale della pipetta nel pozzetto del campione del dispositivo e premere completamente il bulbo più grande. Si deve dispensare tutto il campione presente nelle pipetta. Il campione contenuto nel bulbo più piccolo inferiore non sarà espulso.
4. Rimuovere il puntale dal pozzetto del campione e rilasciare quindi il bulbo.

### ESECUZIONE DEL TEST

- FASE 1. Aggiungere il campione al dispositivo Triage® Cardiac Panel**  
Aprire la confezione, scrivere il numero ID del paziente sull'etichetta del dispositivo ed aggiungere sangue intero o plasma trattati con EDTA come anticoagulante nel pozzetto del campione, utilizzando la pipetta graduata fornita (consultare le istruzioni relative alla pipetta).
- FASE 2. Inserire il dispositivo nel Triage® Meter**  
Lasciare assorbire il campione nell'apposito pozzetto del dispositivo ed inserire il Triage® Cardiac Panel nel Triage® Meter. Questa fase deve essere completata non oltre 30 minuti dalla fase 1.
- FASE 3. Leggere i risultati sullo schermo del display del Triage® Meter**  
I risultati del test vengono visualizzati sul display una volta

completato il test. Dopo aver effettuato l'analisi del dispositivo, il Triage® Meter provvederà a rilasciarlo.

## **RISULTATI**

I risultati del Triage® Cardiac Panel vengono calcolati automaticamente dal Triage® Meter. Le concentrazioni di tutti e tre gli analiti vengono visualizzate sullo schermo. L'operatore può stampare i risultati. Per ulteriori informazioni, consultare il Manuale d'uso allegato al misuratore Triage® Meter.

## **STANDARDIZZAZIONE**

Il Triage® Cardiac Panel è stato standardizzato usando preparati proteici purificati di CK-MB, mioglobina e troponina I cardiaca basati sulla concentrazione dell'analita presente nel plasma trattato con EDTA come anticoagulante.

## **CONTROLLO DI QUALITÀ ED ACCETTABILITÀ DEI RISULTATI**

Si raccomanda l'uso di controlli positivi e/o negativi per valutare inizialmente ciascuna fornitura ed in seguito almeno ogni 30 giorni o quando il tecnico di laboratorio desidera verificare le prestazioni dei controlli o il test. La prima contiene le concentrazioni dell'analita vicine al cut-off diagnostico, mentre la seconda contiene le concentrazioni dell'analita osservate in campioni prelevati da pazienti colpiti da IMA. Si raccomanda l'utilizzo di questi controlli per eseguire il test su ciascuna fornitura o lotto di prodotto e per verificare l'integrità del sistema e la competenza dell'operatore.

Ogni Triage® Cardiac Panel è dotato di due controlli interni che soddisfano i requisiti del controllo di qualità di routine. Tali controlli indicano che una quantità sufficiente di campione è stata applicata al pannello, che la marcatura non legata fluorescente è stata lavata via sufficientemente dalla regione di rilevazione e che il pannello è stato inserito e letto correttamente. Un risultato ritenuto inaccettabile da uno dei due controlli provoca la comparsa sul Triage® Meter di un messaggio che avverte che il test deve essere ripetuto.

Per ulteriori informazioni riguardanti il completo controllo di qualità del sistema, consultare il Manuale d'uso allegato al Triage® Meter.

Il QC Device (denominato anche QC Simulator) fornito con Triage® Meter deve essere testato ogni giorno di test del paziente per verificare le prestazioni dello strumento. Alternativamente, si deve testare il QC Device dopo l'installazione del Triage® Meter e ogniqualvolta richiesto dalle normative vigenti. Consultare il Manuale d'uso per la descrizione del QC Device.

### **AMBITO DELLA PROCEDURA**

I risultati del Triage® Cardiac Panel devono essere valutati nel contesto di tutti i dati clinici e di laboratorio disponibili. Nei casi in cui i risultati di laboratorio non corrispondano alla valutazione clinica, si devono eseguire dei test aggiuntivi.

Questo dispositivo d'analisi è stato valutato usando sangue intero e plasma con EDTA come anticoagulante. Siero e campioni di sangue o plasma ottenuti usando coagulanti diversi non sono stati valutati e non devono essere impiegati (per esempio eparina o citrato).

Esiste la possibilità che fattori quali errori tecnici o procedurali, oppure sostanze aggiuntive presenti nei campioni di sangue non riportate di seguito, possano interferire con il test e dar luogo a risultati non attendibili.

### **CARATTERISTICHE**

#### **SENSIBILITÀ ANALITICA**

La sensibilità analitica o la minima concentrazione reperibile diversa da zero per i tre analiti è stata determinata testando un calibratore a zero, 20 volte per tipo, usando 3 lotti di reagenti e 5 misuratori per 3 giorni. La sensibilità analitica di ciascun test del Triage® Cardiac Panel è riportata di seguito:

Troponina I:	0,05 ng/ml
CK-MB:	1,0 ng/ml
Mioglobina:	5 ng/ml

#### **RANGE MISURABILI**

Troponina I:	0,05 - 30 ng/ml
CK-MB:	1,0 - 80 ng/ml
Mioglobina:	5 - 500 ng/ml

## SOSTANZE INTERFERENTI

L'emoglobina (fino a 1.000 mg/dl), i lipidi (colesterolo fino a 1.000 mg/dl e i trigliceridi fino a 1.000 mg/dl) o la bilirubina (fino a 20 mg/dl) aggiunti al plasma anticoagulato con EDTA contenente i tre analiti non hanno interferito con il recupero degli analiti. Queste sostanze non hanno prodotto una risposta positiva in un campione che non conteneva alcun analita di interesse. Tuttavia, si devono evitare quando possibile i campioni fortemente emolizzati. In caso di campione fortemente emolizzato, utilizzare e testare un altro campione.

L'ematocrito è stato sottoposto a variazioni dal 30% al 60% senza influenzare in modo significativo il recupero della troponina I, della CK-MB o della mioglobina.

## SOSTANZE FARMACEUTICHE

Sono stati presi in esame i seguenti farmaci relativamente alla potenziale reattività crociata ed interferenza nel Triage® Cardiac Panel. Tutti i farmaci sono stati testati a concentrazioni rappresentative delle concentrazioni ematiche che risulterebbero da una dose terapeutica massima e da una dose almeno due volte superiore alla massima terapeutica. Nessun farmaco ha interferito con il recupero di CK-MB, mioglobina o troponina I. Inoltre, questi farmaci non hanno prodotto una risposta significativa quando testate su un campione non contenente alcun analita di interesse. Non si è verificata alcuna interferenza significativa con l'analita né alcuna reattività crociata del test.

1 alfa-metil-dopa	Digossina	L-Tiroxina
Acetaminofene	Diltiazem	Nicotina
Acido acetilsalicilico	Dipiridamolo	Nifedipina
Acido ascorbico	Dopamina	Nitrofurantoina
Acido nicotinico	Enalapril maleato	Nitroglicerina
Allopurinolo	Eparina	Ossitettraciclina
Amiodarone	Eritromicina	Oxazepam
Ampicillina	Fenitoina	Probenecid
Atenolol	Fenobarbital	Procainamide
Caffeina	Furosemide	Propanololo
Captopril	Idroclorotiazide	Sulfametossazolo
Chinidina	Indometacina	Teofillina
Ciclosporina	Isosorbide dinitrato	Trimetoprim
Cloramfenicolo	Lisinopril	Verapamil
Diclofenac	Lovastatina	Warfarin

## PROTEINE

### Reattività con le proteine affini

Proteina	ng/ml	Reattività con le proteine affini		
		CK-MB % reattività crociata	Troponina I % reattività crociata	Mioglobina % reattività crociata
<b>Controllo</b>				
Actina	500	0,0%	0,0%	0,0%
Actina	1000	0,0%	0,0%	0,0%
CK-BB	15,6	0,3%	0,0%	0,0%
CK-BB	31,2	0,8%	0,0%	0,0%
CK-BB	62,5	0,9%	0,0%	0,0%
CK-BB	125	1,5%	0,0%	0,0%
CK-BB	250	2,4%	0,0%	0,0%
CK-BB	500	3,3%	0,0%	0,0%
CK-MM	250	0,2%	0,0%	0,0%
CK-MM	500	0,0%	0,0%	0,0%
CK-MM	5000	0,0%	0,0%	0,0%
cTnC	2000	0,0%	0,0%	0,0%
cTnT	2000	0,0%	0,0%	0,0%
Miosina	2000	0,0%	0,0%	0,0%
sTnI	500	0,0%	0,0%	0,0%
sTnI	1000	0,0%	0,0%	0,0%
sTnT	500	0,0%	0,0%	0,0%
sTnT	1000	0,0%	0,0%	0,0%
Tropomiosina	2000	0,0%	0,0%	0,0%

Oltre al test sulle proteine riportate qui sopra, il Triage® Cardiac Panel è stato testato rispetto alla capacità del dispositivo per troponina I di individuare i diversi complessi della troponina I cardiaca. I risultati riportati di seguito dimostrano che il Triage® Cardiac Panel riconosce cinque forme di troponina I cardiaca su base equimolare.

### Reattività con varie forme di troponina I cardiaca

Forma di troponina	Recupero di troponina (ng/ml)	Recupero di troponina (%)
Troponina I ossidata	1,21	100
Troponina I ridotta	1,12	93
Complesso della troponina I-C	1,52	125
Complesso della troponina I-T	1,39	115
Complesso della troponina C-T-I	1,19	99

Studi recenti hanno mostrato che la troponina I cardiaca viene rilasciata come complesso binario o ternario, in aggiunta alla troponina I libera proveniente da pazienti colpiti da IMA.

Alla luce di questi studi sembrerebbe che i test per la troponina I cardiaca siano in grado di individuare l'analita in ciascuna sua forma su una base equimolare (libera e complessa).

## IMPRECISIONE

L'imprecisione all'interno di un giorno e quella totale sono state determinate mediante l'uso del modello ANOVA, testando i materiali di controllo e i pool di plasma umano con aggiunta dei rispettivi analiti alle concentrazioni necessarie per la rappresentazione in prossimità dei punti decisionali dell'esame e per tutti i limiti di rilevabilità della curva standard. Lo studio è durato 10 giorni e ciascun controllo è stato testato 10 volte al giorno.

### CK-MB

#### Precisione media all'interno di un giorno

Media (ng/ml)	SD (ng/ml)	CV
4,8	0,5	11,4%
15,8	2,1	13,4%
38,4	5,5	14,3%

#### Precisione media totale

Media	SD	CV
4,8	0,6	11,6%
15,8	2,2	14,2%
38,4	5,4	14,1%

I dati riflettono 10 misurazioni al giorno per 10 giorni, con ciascun dispositivo letto su 1 misuratore

### MIOGLOBINA

#### Precisione media all'interno di un giorno

Media (ng/ml)	SD (ng/ml)	CV
77,4	7,8	10,1%
111,8	11,6	10,4%
217,6	23,5	10,8%

#### Precisione media totale

Media	SD	CV
77,4	9,0	11,6%
111,8	13,7	12,2%
217,6	28,2	13,0%

I dati riflettono 10 misurazioni al giorno per 10 giorni, con ciascun dispositivo letto su 1 misuratore

### TROPONINA I

#### Precisione media all'interno di un giorno

Media (ng/ml)	SD (ng/ml)	CV
0,12	0,02	16,3%
0,22	0,03	11,7%
0,39	0,05	12,0%
1,8	0,2	11,5%
15,2	1,6	10,3%

#### Precisione media totale

Media	SD	CV
0,4	0,05	12,0%
1,8	0,2	12,8%
15,2	1,7	11,2%

I dati riflettono 10 misurazioni al giorno per 10 giorni, con ciascun dispositivo letto su 1 misuratore

## VALORI PREVISTI

### VOLONTARI SANI

Le concentrazioni di CK-MB e mioglobina sono state determinate usando campioni prelevati da 452 soggetti apparentemente sani (264 donne e 188 uomini). Di seguito sono riportati i valori relativi al 95° percentile delle concentrazioni di ciascun analita.

<u>Analita</u>	<u>95° percentile</u>
CK-MB	< 4,3 ng/ml
Mioglobina	< 107 ng/ml

Le concentrazioni di troponina I sono state determinate usando campioni prelevati da 323 soggetti apparentemente sani (168 donne e 155 uomini). Di seguito sono riportati i valori relativi al 95°, al 97,5° e al 99° percentile.

<u>Analita</u>	<u>95° percentile</u>	<u>97,5° percentile</u>	<u>99° percentile</u>
Troponina I	< 0,05 ng/ml	< 0,05 ng/ml	< 0,05 ng/ml

### PAZIENTI CON LESIONI DELLA MUSCOLATURA

#### SCHELETRICA E CON NEFROPATIA

Altri due gruppi di pazienti sono stati valutati per la presenza dei vari analiti. È noto che sia la mioglobina che la CK-MB sono potenzialmente elevate in queste condizioni e malattie. La maggior parte delle concentrazioni di analita dei pazienti sono state valutate in una singola volta. I pazienti affetti da insufficienza renale sono stati valutati al momento della loro dialisi. Il coinvolgimento cardiaco non è stato considerato durante lo screening iniziale dei pazienti inclusi nello studio. In alcuni pazienti sono state rilevate lesioni o contusioni cardiache dopo la diagnosi iniziale. Dodici dei ventuno campioni con concentrazioni elevate di troponina I ottenuti da pazienti con una diagnosi primaria di trauma della muscolatura scheletrica hanno evidenziato concentrazioni elevate come risultato del coinvolgimento cardiaco.

## LESIONE DELLA MUSCOLATURA SCHELETRICA

	<b>CK-MB (ng/ml)</b>	<b>Troponina I (ng/ml)</b>	<b>Mioglobina (ng/ml)</b>
Numero di pazienti/campioni	117/189	117/189	117/189
Cut-off	4,3	0,4	107
N. campioni sopra il cut-off	121	21	165
N. campioni da pazienti con coinvolgimento cardiaco	15	12	15
Specificità clinica	83/189 x 100 44%	180/189 x 100 95%	39/189 x 100 21%

## PAZIENTI CON NEFROPATIA

	<b>CK-MB (ng/ml)</b>	<b>Troponina I (ng/ml)</b>	<b>Mioglobina (ng/ml)</b>
Numero di pazienti	80	80	80
Cut-off	4,3	0,4	107
N. campioni sopra il cut-off	22	5	74
N. campioni da pazienti con coinvolgimento cardiaco	5	5	5
Specificità clinica	63/80 x 100 79%	80/80 x 100 100%	11/80 x 100 16%

Le condizioni che provocano danni alle cellule del miocardio possono determinare l'aumento delle concentrazioni ematiche di uno qualsiasi di questi analiti. Ad esempio, si è rilevato che le concentrazioni di troponina I aumentano in seguito ad angina instabile, insufficienza cardiaca congestizia, miocardite e cardiocirurgia, incluse le tecniche cardiologiche invasive e le contusioni cardiache. Inoltre, si è riscontrato un aumento della CK-MB e della mioglobina sia nelle lesioni della muscolatura scheletrica che nella nefropatia.

## INTERPRETAZIONE DEI RISULTATI

Si sono riscontrati aumenti temporanei della CK-MB, della mioglobina e della troponina I nei pazienti con diagnosi di infarto miocardico. Tuttavia,

la CK-MB e la mioglobina, a differenza della troponina I cardiaca, possono aumentare nelle nefropatie e nelle lesioni della muscolatura scheletrica. La troponina I cardiaca sembra aumentare solo in quelle malattie che coinvolgono direttamente il cuore. Collettivamente, la diagnosi di infarto miocardico deve includere la misurazione di queste proteine correlate alle condizioni cardiache ed altre informazioni cliniche, tra cui l'anamnesi del paziente e i dati elettrocardiografici. Altre condizioni che possono causare l'aumento delle proteine cardiache sono: contusioni cardiache, miocardite, esame invasivo del cuore, bypass coronarico, insufficienza cardiaca congestizia ed angina instabile. Occorre dunque considerare questi dati durante l'interpretazione dei risultati.

Questi valori sono rappresentativi. Ogni laboratorio deve stabilire dei limiti di rilevanza di riferimento rappresentativi della popolazione di pazienti da esaminare. Inoltre, deve considerare la pratica corrente nella valutazione di pazienti colpiti da dolore toracico e da IMA nelle rispettive strutture.

## **CARATTERISTICHE CLINICHE NELLA VALUTAZIONE DEL DOLORE TORACICO**

Il Triage® Cardiac Panel è stato valutato in studi condotti presso quattro siti. Oltre ai range delle concentrazioni previste nei soggetti apparentemente sani, nei pazienti con nefropatie e in quelli affetti da lesioni muscolari acute, i siti clinici hanno valutato pazienti con diagnosi indicativa di infarto miocardico. La diagnosi clinica dell'infarto miocardico si è basata sulla conferma di almeno due dei tre criteri seguenti.

- Dolore toracico (senso di malessere) per una durata di almeno 20 minuti
- Alterazioni elettrocardiografiche correlate ad infarto miocardico
- Alterazioni temporanee degli enzimi cardiaci (marcatori)

I pazienti che non hanno soddisfatto due dei tre criteri elencati di sopra sono stati classificati nel gruppo di esclusione.

La sensibilità e specificità diagnostica sono state valutate mediante confronto tra la concentrazione del marcatore e la diagnosi di dimissione di ciascun paziente. Dato che nei criteri dell'OMS usati nella diagnosi dell'infarto miocardico non rientra la diagnosi di lesione miocardica minore, quando si applicano tali criteri, la specificità diagnostica della troponina I può apparire inferiore a quella della CK-MB.

## SENSIBILITÀ E SPECIFICITÀ CLINICA A INTERVALLI DI TEMPO

Gli aumenti temporanei di tutti e tre i marcatori cardiaci vengono monitorati durante il trattamento dei pazienti con dolore toracico, nella diagnosi dell'infarto miocardico e nella valutazione di pazienti che manifestano dolore toracico. Si raccomanda il campionamento seriale del sangue dei pazienti dopo l'infarto miocardico, poiché anche le variazioni nelle concentrazioni dei marcatori possono fornire informazioni diagnostiche. In particolare è stato dimostrato che le variazioni temporali nella concentrazione di mioglobina forniscono ulteriori informazioni diagnostiche che non potrebbero essere identificate con l'uso di un solo punto temporale. Si raccomanda a ciascun ospedale di stabilire un protocollo idoneo di campionamento oltre ad un range di riferimento appropriato. Le concentrazioni di cut-off per la troponina I (0,4 ng/ml), CK-MB (4,3 ng/ml) e mioglobina (107 ng/ml) sono state utilizzate per calcolare la sensibilità e specificità clinica.

Sono stati valutati 225 pazienti con sintomi di infarto miocardico acuto. Da 72 pazienti con diagnosi di infarto miocardico sono stati prelevati e valutati 207 campioni. 316 campioni aggiuntivi sono stati prelevati e valutati da 153 pazienti per i quali era stata esclusa una diagnosi di IMA. Sono stati inclusi pazienti con angina instabile, coronaropatia ed altre cause di dolore toracico, per i quali tuttavia era stato escluso l'IMA.

## Sensibilità clinica

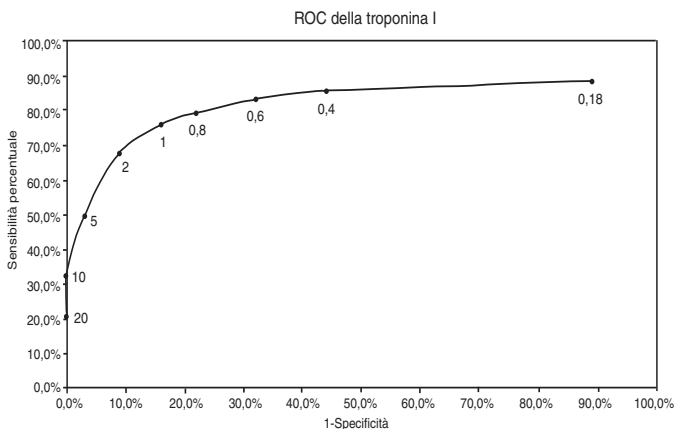
N. campioni	Tempo			
	0-6 ore	6-12 ore	12-24 ore	> 24 ore
Sensibilità per troponina I cardiaca	40	32	44	91
Intervallo di confidenza del 95%	65%	72%	93%	96%
Sensibilità per CK-MB	50,2%-79,8%	56,3%-87,5%	85,7%-100%	91,4%-99,8%
Intervallo di confidenza del 95%	78%	78%	80%	85%
Sensibilità per mioglobina	64,6%-90,4%	63,8%-92,4%	67,6%-91,5%	77,2%-92,0%
Intervallo di confidenza del 95%	75%	75%	73%	74%
	61,0%-88,4%	60,0%-90,0%	59,6%-85,9%	64,6%-82,7%

## Specificità clinica

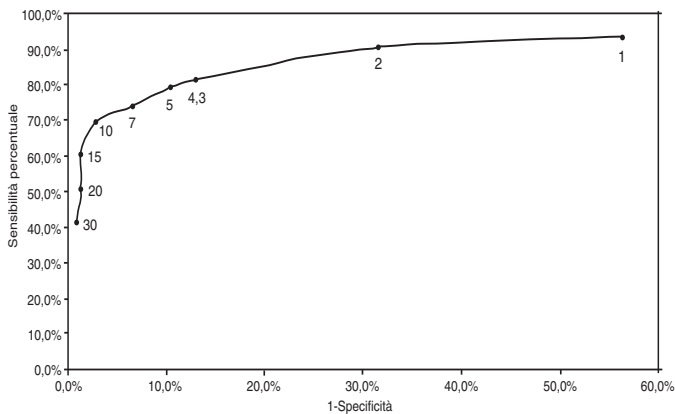
N. campioni	Tempo			
	0-6 ore	6-12 ore	12-24 ore	> 24 ore
Specificità per troponina I cardiaca	89	66	90	71
Intervallo di confidenza del 95%	100%	97,00%	94,40%	90,10%
Specificità per CK-MB	100%-100%	92,8%-100%	89,7%-99,2%	83,2%-97,1%
Intervallo di confidenza del 95%	91,00%	86,40%	82,20%	88,70%
Specificità per mioglobina	85,1%-97,0%	78,1%-94,6%	74,3%-90,1%	81,4%-96,1%
Intervallo di confidenza del 95%	74,20%	81,80%	67,80%	71,80%
	65,1%-83,3%	72,5%-91,1%	58,1%-77,4%	61,4%-82,3%

## ANALISI ROC DELLA TROPONINA I, DELLA CK-MB E DELLA MIOGLOBINA

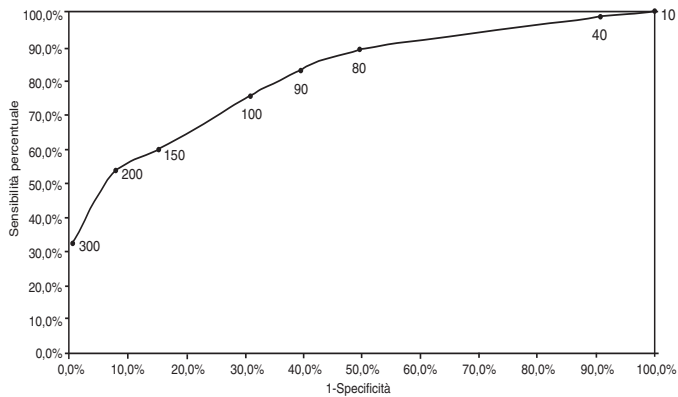
Il grafico riportato di seguito raffigura la sensibilità e la specificità clinica della troponina I cardiaca, della CK-MB e della mioglobina durante l'uso di diverse concentrazioni di cut-off. Il limite superiore dei valori normali è stato usato come cut-off per la CK-MB (4,3 ng/ml), la mioglobina (107 ng/ml) e la troponina I (0,4 ng/ml). Inoltre questi valori sono stati utilizzati come concentrazioni di cut-off per le statistiche illustrate precedentemente. Ogni laboratorio deve stabilire le proprie concentrazioni diagnostiche di cut-off sulla base della pratica clinica esercitata presso le rispettive strutture.



ROC della CK-MB



ROC della MIOGLOBINA



Le garanzie espresse ed implicite della Biosite (comprese le garanzie implicite di commerciabilità ed idoneità) sono subordinate all'osservanza delle istruzioni pubblicate dalla Biosite in relazione all'uso dei prodotti Biosite.

**IN NESSUN CASO LA BIOSITE INCORPORATED SARÀ RESPONSABILE PER DANNI DIRETTI O INDIRETTI.**

Per assistenza tecnica negli Stati Uniti e Canada chiamare Biosite® Technical Services al numero 1-888-BIOSITE (246-7483). Per assistenza tecnica in tutti gli altri Paesi contattare il distributore nazionale di questo prodotto.



Ditta costruttrice:  
Biosite Incorporated  
11030 Roselle St.  
San Diego, California 92121 USA  
+1 (858) 455-4808  
[www.biosite.com](http://www.biosite.com)

Fabbricato negli USA

L'acquisto di questo prodotto ne autorizza l'uso in base ai seguenti numeri di brevetto USA: 5458852, 5763189, 5885527, 6019944, 6057098, 6074616, 6143576, 6156270, 6194222, 6238931, e 6251687. Altri brevetti sono in corso di registrazione.

Triage® e Biosite® sono marchi registrati della Biosite Incorporated.

© 2004, Biosite Incorporated

N. di cat. 22369 Rev. B

Data dell'ultima revisione: 2004/01/16



## INDICACIONES

La prueba múltiple Triage® Cardiac Panel es un inmunoensayo por fluorescencia que se utiliza con el lector Triage® Meter para la determinación cuantitativa de creatina-cinasa-MB, mioglobina y troponina I en muestras de sangre entera y plasma recogidas con ácido edético (EDTA). La prueba se utiliza como ayuda en el diagnóstico del infarto de miocardio (lesión).

## RESUMEN Y EXPLICACIÓN DE LA PRUEBA

En muchos casos, el diagnóstico del infarto agudo de miocardio (IAM) en un paciente que se presenta con dolor torácico es difícil. Los tres criterios principales indicados por la Organización Mundial de la Salud para diferenciar el dolor torácico asociado a IAM del dolor torácico debido a otras razones son: 1) anamnesis y exploración física del paciente, 2) datos electrocardiográficos, y 3) cambios en los marcadores de proteínas séricas asociados al infarto de miocardio. Para diagnosticar adecuadamente un IAM se deben cumplir al menos dos de estos criterios.

A menudo, la exploración física no puede diferenciar el IAM de otras anomalías cardíacas. El electrocardiograma es útil en el diagnóstico del IAM, pero está limitado, porque sólo es concluyente en aproximadamente el 50% de los pacientes con IAM. Por lo general, la formación de ondas Q y los cambios en el segmento ST, elevación o depresión, son indicativos de IAM. No obstante, los resultados del electrocardiograma deben considerarse junto con la anamnesis y la exploración física del paciente. El electrocardiograma puede ser inicialmente normal aunque el paciente tenga realmente un IAM.

Los marcadores de proteínas sanguíneas desempeñan un papel importante en el diagnóstico diferencial del IAM cuando otros indicadores pueden ser negativos o cuestionables. Los marcadores utilizados en el diagnóstico del infarto de miocardio son: creatina-cinasa (CK), el isoenzima MB de la creatina-cinasa (CK-MB), lactato deshidrogenasa, más específicamente LDH-1 y LDH-2, mioglobina, isoformas de las isoenzimas MM y MB de la CK y las proteínas estructurales del complejo troponina, es decir, troponina T y troponina I.

Después de un IAM, la aparición de marcadores de proteínas en la sangre se produce a consecuencia de la necrosis celular iniciada por un episodio isquémico. Las proteínas presentes en concentraciones más altas y las más solubles son las que primero aparecen en la sangre, por ejemplo, la mioglobina. Las proteínas estructurales y mitocondriales de los miocitos aparecen más tarde, como por ejemplo la CK-MB y las proteínas del complejo troponina, incluida la troponina I.

La mioglobina es una hemoproteína citoplasmática soluble, con un peso molecular de aproximadamente 17 kDa, presente en las células musculares. Considerando su tamaño relativamente pequeño, su alta concentración celular y su localización citoplasmática, la mioglobina se libera antes que otros marcadores cardíacos después de una necrosis o una lesión celulares. Las concentraciones sanguíneas de mioglobina aumentan por encima del intervalo de referencia en las dos primeras horas después de la lesión, y alcanzan el máximo entre 6 y 8 horas después de la aparición de los síntomas. La mioglobina vuelve a concentraciones iniciales o normales entre 20 y 36 horas después de la lesión tisular. La mioglobina está presente en todos los tipos de células musculares. Por lo tanto, su presencia en la sangre no se asocia necesariamente a lesión miocárdica. Las concentraciones sanguíneas de mioglobina pueden aumentar como resultado de distintas situaciones que producen lesión muscular. Entre ellas están traumatismos, isquemia, cirugía, ejercicio y una serie de enfermedades musculares degenerativas. Con respecto a esto, la mioglobina tiene su mayor valor en la exclusión del infarto de miocardio en las primeras horas después del dolor torácico. Debido al rápido aumento de las concentraciones sanguíneas de mioglobina, seguido por un aclaramiento moderadamente sostenido, la utilidad de la mioglobina está limitada a las 2-30 horas siguientes a la lesión tisular. No obstante, la mioglobina es particularmente útil cuando se conoce los antecedentes clínicos del paciente.

La creatina-cinasa-MB (CK-MB) es una enzima citosólica de 82 kDa que está presente en altas concentraciones en el miocardio. Esta isoenzima de la creatina-cinasa se utiliza frecuentemente en el diagnóstico del infarto agudo de miocardio. Por lo general, las concentraciones CK-MB suben por encima de lo normal en las 4-8 horas siguientes al infarto agudo de miocardio, alcanzan concentraciones máximas entre las 12 y las 24 horas y vuelven a sus valores normales en aproximadamente 3 días. La CK-MB, como la mioglobina, no se localiza específicamente en el músculo cardíaco. Las concentraciones sanguíneas de CK-MB pueden aumentar como resultado de lesiones musculares agudas o crónicas, incluido el ejercicio intenso y los

traumatismos. Aun así, la determinación de la concentración sanguínea de CK-MB es muy fiable para el diagnóstico y tratamiento de los pacientes con IAM.

Las proteínas contráctiles de las miofibrillas se han hecho populares como marcadores cardíacos específicos del infarto agudo de miocardio y de la lesión miocárdica. Entre ellas están dos proteínas específicas del complejo regulador de la contracción: la troponina I y la troponina T. La troponina I y la troponina T aisladas del músculo cardíaco tienen secuencias específicas de aminoácidos que permiten el desarrollo de anticuerpos específicos antiproteínas cardíacas.

La secuencia de aminoácidos amino terminal del isotipo cardíaco de la troponina I tiene 31 residuos aminoacídicos que no están presentes en ninguno de los dos isotipos de la troponina I del músculo esquelético. Por lo tanto, los inmunoensayos específicos para la troponina I cardíaca se utilizan en la evaluación de pacientes que se sospecha que están sufriendo un IAM. Las concentraciones sanguíneas de troponina I aumentan hasta un nivel elevado entre las 4 y las 8 horas siguientes a un IAM, alcanzan su máximo entre las 12 y las 16 horas, y permanecen elevadas de 5 a 9 días después de la lesión miocárdica. Las concentraciones de troponina I cardíaca aumentan principalmente debido al infarto de miocardio. Sin embargo, también pueden aumentar como resultado de lesiones cardíacas menores, que incluyen: angina inestable, contusiones cardíacas, trasplante de corazón, cirugía de derivación («bypass») aortocoronaria, traumatismo físico del corazón, insuficiencia cardíaca congestiva y otras afecciones que pueden lesionar el miocardio. Además, la troponina I cardíaca no parece elevarse como resultado de lesiones en el músculo esquelético. Debido al aumento de la especificidad analítica y a la prolongada duración de su elevación, la troponina I cardíaca se ha convertido en un importante marcador en el diagnóstico y evaluación de los pacientes que se sospecha que están sufriendo un IAM. La cuantificación simultánea de las concentraciones de mioglobina, CK-MB y troponina I cardíaca después de un IAM puede ser de gran ayuda para el médico en el diagnóstico y tratamiento de los pacientes que se sospecha que están sufriendo un IAM.

En la literatura científica también se ha descrito que las concentraciones de troponina I ofrecen información de pronóstico relacionada con el riesgo de futuras afecciones cardíacas y de mortalidad en pacientes con síndromes coronarios agudos. Más recientemente, se ha demostrado que los análisis de varios marcadores, entre ellos troponina I, CK-MB y mioglobina, ofrecen una mejor estratificación del riesgo que los de un solo marcador.

## PRINCIPIOS DEL PROCEDIMIENTO

La prueba múltiple Triage® Cardiac Panel es un inmunoensayo por fluorescencia para la determinación cuantitativa de proteínas cardíacas, CK-MB, mioglobina y troponina I en muestras de sangre entera y plasma recogidas con ácido edético (EDTA) como anticoagulante. Después de introducir la muestra por la puerta de muestra, las células se separan del plasma por medio de un filtro incorporado en el dispositivo. A continuación, se permite que una cantidad predeterminada de plasma reaccione con los conjugados de anticuerpos fluorescentes en el interior de la cámara de reacción. Después de un período suficiente de incubación, la mezcla de la reacción se difunde hacia la zona de detección del sistema. Los complejos formados por los analitos y los conjugados de anticuerpos fluorescentes son capturados en zonas determinadas, lo que produce ensayos de unión específicos para cada analito. La concentración del analito de la muestra es directamente proporcional a la fluorescencia detectada.

## REACTIVOS

La prueba múltiple Triage® Cardiac Panel contiene todos los reactivos necesarios para la cuantificación simultánea de las proteínas cardíacas CK-MB, mioglobina y troponina I en plasma y sangre entera.

El sistema contiene:

- Anticuerpos murinos monoclonales y policlonales anti-CK-MB, anticuerpos murinos monoclonales y policlonales antimoglobina y anticuerpos murinos monoclonales y de cabra policlonales antitroponina I, marcados con un pigmento fluorescente e inmovilizados sobre la fase sólida, y estabilizantes.

## ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Para uso diagnóstico in vitro.
- Siga cuidadosamente las instrucciones y procedimientos descritos en este prospecto.
- Las muestras de pacientes, los dispositivos de prueba utilizados y las pipetas de transferencia pueden ser infecciosos. La dirección del laboratorio debe establecer métodos adecuados para su manipulación y desecho siguiendo la normativa vigente.
- Dado que las muestras de sangre son potencialmente infecciosas, deben emplearse en todo momento técnicas adecuadas de seguridad en el laboratorio.

- La prueba múltiple Triage® Cardiac Panel, como todas las pruebas de marcadores cardíacos, no proporciona un diagnóstico definitivo de infarto de miocardio. Como con todas las pruebas diagnósticas in vitro, el médico debe interpretar los resultados junto con los resultados de otras pruebas de laboratorio y la sintomatología del paciente.
- Las pipetas de transferencia deben utilizarse para una sola muestra. Deséchelas tras un solo uso.
- Mantenga el sistema en la bolsa sellada hasta que se vaya a utilizar. Deséchelo tras un solo uso.

### REQUISITOS DE ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

La prueba múltiple Triage® Cardiac Panel es estable (mientras permanezca en la bolsa sellada) hasta la fecha de caducidad si se conserva refrigerada a entre 2 y 8 °C (entre 35 y 46 °F). Tras extraerla del refrigerador, la prueba múltiple Triage® Cardiac Panel en su bolsa es estable durante un máximo de 14 días, pero no después de la fecha de caducidad impresa en la bolsa. Si no se utiliza el mismo día que se saca del frigorífico, anote con cuidado (con un rotulador de punta suave) en la bolsa de aluminio o en la caja del estuche la fecha en que se sacó del frigorífico y la fecha en que debe desecharse.

- Tras sacar el dispositivo del refrigerador, deje transcurrir un mínimo de 15 minutos para que alcance la temperatura ambiente dentro de la bolsa sellada.
- No retire el sistema de la bolsa hasta que esté preparado para utilizarlo.

### OBTENCIÓN Y PREPARACIÓN DE MUESTRAS

La muestra necesaria para realizar un análisis con este producto es sangre entera o plasma recogida con ácido edético (EDTA) como anticoagulante. No se han evaluado otros tipos de muestras sanguíneas.

- Al utilizar la prueba múltiple Triage®, las muestras de sangre deben analizarse inmediatamente o en las 4 horas posteriores a su obtención. Si no pudiera completarse el análisis antes de 4 horas, el plasma debe separarse y almacenarse a -20 °C hasta que pueda analizarse.
- Transporte las muestras a temperatura ambiente o refrigeradas y evite las temperaturas extremas.
- La muestra debe estar a temperatura ambiente y ser homogénea antes del análisis.
- Mezcle la muestra de sangre invirtiendo suavemente el tubo varias veces antes de transferir sangre al dispositivo de la prueba.

- Se recomienda evitar en lo posible el uso de muestras muy hemolizadas. Cuando una muestra parezca muy hemolizada, debe obtenerse y analizarse otra muestra.

## MATERIALES SUMINISTRADOS

Prueba múltiple Triage® Cardiac Panel de Biosite®

N.º de catálogo 97000HS

El estuche contiene:

Dispositivos de la prueba	25
Pipetas de transferencia	25
Chip del código de reactivo (Reagent Code Chip®)	1
Papel de impresora	1 rollo

## MATERIALES NECESARIOS NO SUMINISTRADOS

Lector Triage® Meter

Controles Triage® Cardiac

## PROCEDIMIENTO

### USO DE LA PIPETA DE TRANSFERENCIA

1. Oprima completamente el bulbo mayor (superior) e introduzca la punta en la muestra.
2. Suelte el bulbo lentamente. El tubo debe llenarse por completo. Debe quedar algo de líquido en el bulbo menor (inferior).
3. Sitúe la punta de la pipeta en la puerta de muestra del sistema y oprima por completo el bulbo mayor. Debe transferirse toda la muestra contenida en el tubo de la pipeta. No deberá dispensarse la muestra del bulbo menor (inferior).
4. Retire la punta de la puerta de muestra y libere el bulbo.

### PROCEDIMIENTO DE LA PRUEBA

#### PASO 1. Añada la muestra al dispositivo de la prueba múltiple Triage® Cardiac Panel

Abra la bolsa, anote el número de identificación del paciente en la etiqueta del dispositivo y añada sangre entera o plasma recogidas con ácido edético (EDTA) como anticoagulante a la cámara de la muestra utilizando la pipeta de transferencia desechable suministrada (consulte las instrucciones de la pipeta).

**PASO 2. Introduzca el dispositivo en el lector Triage® Meter**

Espere un poco hasta que la muestra se absorba en la puerta de muestra del dispositivo. Inserte el dispositivo de la prueba múltiple Triage® Cardiac Panel en el lector Triage® Meter. Este paso debe realizarse en los 30 minutos posteriores a la realización del paso 1.

**PASO 3. Lea los resultados en la pantalla del lector Triage® Meter**

Los resultados de la prueba aparecen al finalizarse el análisis. Una vez analizado el dispositivo, el lector Triage® Meter lo libera.

**RESULTADOS**

El lector Triage® Meter calcula automáticamente los resultados de la prueba múltiple Triage® Cardiac Panel. La concentración de los tres analitos se muestra en la pantalla. El usuario tiene la opción de imprimir los resultados. Para obtener información adicional, consulte el manual del usuario del lector Triage® Meter.

**ESTANDARIZACIÓN**

La prueba múltiple Triage® Cardiac Panel se ha estandarizado utilizando preparaciones de proteínas purificadas de CK-MB, mioglobina y troponina I cardíaca basadas en la masa (concentración) de analito presente en plasma recogida con ácido edético (EDTA) como anticoagulante.

**CONTROL DE CALIDAD Y ACEPTABILIDAD DE LOS RESULTADOS**

Se recomienda utilizar controles positivos, negativos o de ambos tipos para evaluar cada partida de producto, y al menos cada 30 días, o siempre que el personal de laboratorio quiera verificar el rendimiento de los controles o de la prueba. Biosite suministra dos soluciones de control externo con este propósito. Una contiene concentraciones de analito cercanas al umbral diagnóstico. La otra contiene concentraciones de analito que se observan en muestras de pacientes que sufren un IAM. Se recomienda utilizar estos controles para comprobar cada nuevo lote o partida de producto y para verificar la integridad del sistema y la aptitud del usuario.

Cada prueba múltiple Triage® Cardiac Panel contiene dos controles internos que satisfacen los requisitos de control de calidad habituales. Estos controles comprueban que se ha introducido una cantidad suficiente de muestra en el dispositivo de la prueba, que el marcador fluorescente no ligado se ha retirado suficientemente de la zona de detección, que el dispositivo se ha

introducido correctamente y que la lectura del lector es adecuada. Un resultado inaceptable en cualquiera de estos controles origina la aparición de un mensaje de advertencia en el lector Triage® Meter, que indica que debe repetirse la prueba.

Para obtener más información sobre el control de calidad completo del sistema, consulte el manual del usuario del lector Triage® Meter.

El QC Device (denominado también QC Simulator) suministrado con el Triage® Meter debe analizarse cada día que se analicen muestras de pacientes para verificar el funcionamiento del instrumento. El QC Device también puede analizarse al configurar el lector Triage® Meter y siempre que lo requieran las normas aplicables. Consulte el manual del usuario para obtener una descripción del QC Device.

### **LIMITACIONES DEL PROCEDIMIENTO**

Los resultados de la prueba múltiple Triage® Cardiac Panel deben evaluarse en el contexto de todos los datos clínicos y de laboratorio disponibles. En los casos en que los resultados del laboratorio no coincidan con la evaluación clínica, deberán realizarse pruebas adicionales.

Esta prueba se ha evaluado con sangre entera y plasma, utilizando EDTA como anticoagulante. No se han evaluado muestras de suero y sangre o plasma obtenidas utilizando otros anticoagulantes (p. ej., heparina o citrato), por lo que no deben utilizarse.

Existe la posibilidad de que factores tales como errores técnicos o de procedimiento, así como sustancias adicionales de las muestras de sangre aparte de las indicadas más abajo, puedan interferir con la prueba y producir resultados erróneos.

### **CARACTERÍSTICAS DE RENDIMIENTO**

#### **SENSIBILIDAD ANALÍTICA**

La sensibilidad analítica o concentración mínima detectable y distinguible de cero para los tres analitos se determinó analizando un calibrador de valor cero 20 veces para cada analito, utilizando 3 lotes de reactivos y 5 lectores en 3 días distintos. La sensibilidad analítica de cada análisis de la prueba múltiple Triage® Cardiac Panel se indica a continuación:

Troponina I:	0,05 ng/ml
CK-MB:	1,0 ng/ml
Mioglobina:	5 ng/ml

## INTERVALOS MENSURABLES

Troponina I:	0,05 - 30 ng/ml
CK-MB:	1,0 - 80 ng/ml
Mioglobina:	5 - 500 ng/ml

## SUSTANCIAS INTERFERENTES

La hemoglobina (hasta 1.000 mg/dl), los lípidos (colesterol hasta 1.000 mg/dl y triglicéridos hasta 1.000 mg/dl) o la bilirrubina (hasta 20 mg/dl) añadidos a plasma recogida con ácido edético (EDTA) como anticoagulante que contenía los tres analitos no interfirieron en la recuperación de éstos. Estas sustancias no produjeron una respuesta positiva en una muestra que no contenía ninguno de los analitos de interés. No obstante, siempre que sea posible hay que evitar las muestras muy hemolizadas. Cuando se disponga de una muestra muy hemolizada, debe obtenerse y analizarse otra muestra.

El hematocrito se varió entre un 30 y un 60%, sin ningún efecto significativo sobre la recuperación de troponina I, CK-MB o mioglobina.

## FÁRMACOS

Se evaluó la reactividad cruzada y la interferencia de los siguientes fármacos en la prueba múltiple Triage® Cardiac Panel. Todos los fármacos se analizaron a concentraciones que representaban las concentraciones sanguíneas que resultarían de una dosis terapéutica máxima y de al menos dos veces la dosis terapéutica máxima. Ninguno de los fármacos interfirió con la recuperación de CK-MB, mioglobina o troponina I. Estos fármacos tampoco produjeron respuestas significativas al analizarlos en muestras que no contenían ninguno de los analitos de interés. No hubo interferencias significativas con el analito, ni reactividad cruzada en los ensayos.

1-alfa-metil dopa	Dipiridamol	Nifedipina
Ácido acetilsalicílico	Dopamina	Nitrofurantoína
Ácido ascórbico	Eritromicina	Nitroglicerina
Ácido nicotínico	Fenitoína	Oxazepam
Alopurinol	Fenobarbital	Oxitetraciclina
Amiodarona	Furosemda	Paracetamol
Ampicilina	Heparina	Probenecida
Atenolol	Hidroclorotiacida	Procainamida
Cafeína	Indometacina	Propanolol
Captopril	Isosorbida dinitrato	Quinidina
Ciclosporina	Lisinopril	Sulfametoxazol
Cloranfenicol	Lovastatina	Teofilina
Diclofenaco	L-tiroxina	Trimetoprima
Digoxina	Maleato de enalapril	Verapamil
Diltiazem	Nicotina	Warfarina

## PROTEÍNAS

### Reactividad con proteínas relacionadas

Proteína	ng/ml	CK-MB	Troponina I	Mioglobina
		Reactiv. cruzada, %	Reactiv. cruzada, %	Reactiv. cruzada, %
<b>Control</b>				
Actina	500	0,0%	0,0%	0,0%
Actina	1000	0,0%	0,0%	0,0%
CK-BB	15,6	0,3%	0,0%	0,0%
CK-BB	31,2	0,8%	0,0%	0,0%
CK-BB	62,5	0,9%	0,0%	0,0%
CK-BB	125	1,5%	0,0%	0,0%
CK-BB	250	2,4%	0,0%	0,0%
CK-BB	500	3,3%	0,0%	0,0%
CK-MM	250	0,2%	0,0%	0,0%
CK-MM	500	0,0%	0,0%	0,0%
CK-MM	5000	0,0%	0,0%	0,0%
cTnC	2000	0,0%	0,0%	0,0%
cTnT	2000	0,0%	0,0%	0,0%
Miosina	2000	0,0%	0,0%	0,0%
sTnI	500	0,0%	0,0%	0,0%
sTnI	1000	0,0%	0,0%	0,0%
sTnT	500	0,0%	0,0%	0,0%
sTnT	1000	0,0%	0,0%	0,0%
Tropomiosina	2000	0,0%	0,0%	0,0%

Además de las proteínas indicadas en la tabla anterior, se analizó la capacidad de la prueba de troponina I de la prueba múltiple Triage® Cardiac Panel para detectar distintos complejos de troponina I cardíaca. Los resultados siguientes demuestran que la prueba múltiple Triage® Cardiac Panel reconoce 5 formas de troponina I cardíaca en una proporción equimolar.

#### Reactividad con distintas formas de troponina I cardíaca

Forma de troponina	Recuperación de troponina (ng/ml)	Recuperación de troponina (%)
Troponina I, oxidada	1,21	100
Troponina I, reducida	1,12	93
Complejo troponina I-C	1,52	125
Complejo troponina I-T	1,39	115
Complejo troponina C-T-I	1,19	99

Informes recientes muestran que en los pacientes con IAM, la troponina I cardíaca se libera como complejos binarios y ternarios, además de como troponina I libre.

A la vista de estos informes, se puede decir que las pruebas de troponina I cardíaca deberían poder detectar el analito en cada una de sus formas en proporciones equimolares (libre y en complejo).

## IMPRECISIÓN

Las imprecisiones intradía y total se determinaron utilizando el modelo ANOVA, analizando materiales de control y mezclas de plasma humano que incorporaban los analitos respectivos, añadidos en concentraciones cercanas a los puntos de decisión del ensayo y a lo largo del intervalo de la curva estándar. El estudio se realizó durante 10 días, analizando cada control 10 veces al día.

**CK-MB****Precisión media intradía**

Media (ng/ml)	SD (ng/ml)	CV
4,8	0,5	11,4%
15,8	2,1	13,4%
38,4	5,5	14,3%

**Precisión media total**

Media	SD	CV
4,8	0,6	11,6%
15,8	2,2	14,2%
38,4	5,4	14,1%

Los datos reflejan 10 medidas diarias durante 10 días, y cada dispositivo se leyó en 1 lector

**MIOGLOBINA****Precisión media intradía**

Media (ng/ml)	SD (ng/ml)	CV
77,4	7,8	10,1%
111,8	11,6	10,4%
217,6	23,5	10,8%

**Precisión media total**

Media	SD	CV
77,4	9,0	11,6%
111,8	13,7	12,2%
217,6	28,2	13,0%

Los datos reflejan 10 medidas diarias durante 10 días, y cada dispositivo se leyó en 1 lector

**TROPONINA I****Precisión media intradía**

Media (ng/ml)	SD (ng/ml)	CV
0,12	0,02	16,3%
0,22	0,03	11,7%
0,39	0,05	12,0%
1,8	0,2	11,5%
15,2	1,6	10,3%

**Precisión media total**

Media	SD	CV
0,4	0,05	12,0%
1,8	0,2	12,8%
15,2	1,7	11,2%

Los datos reflejan 10 medidas diarias durante 10 días, y cada dispositivo se leyó en 1 lector

**VALORES ESPERADOS****VOLUNTARIOS SANOS**

Las concentraciones de CK-MB y mioglobina se determinaron utilizando muestras obtenidas de 452 personas aparentemente sanas (264 mujeres y 188 hombres). A continuación se indican los percentiles 95° de las concentraciones de cada analito.

Analito

CK-MB

Mioglobina

Percentil 95°

&lt; 4,3 ng/ml

&lt; 107 ng/ml

Las concentraciones de troponina I se determinaron utilizando muestras obtenidas de 323 personas aparentemente sanas (168 mujeres y 155 hombres). A continuación se indican los percentiles 95°, 97,5° y 99°.

<u>Análito</u>	<u>95° Percentil</u>	<u>97,5° Percentil</u>	<u>99° Percentil</u>
Troponina I	< 0,05 ng/ml	< 0,05 ng/ml	< 0,05 ng/ml

## PACIENTES CON LESIONES DEL MÚSCULO ESQUELÉTICO Y ENFERMEDAD RENAL

Se evaluó la presencia de los distintos analitos en dos grupos adicionales de pacientes. Se sabe que los casos de estas afecciones y enfermedades tienden a mostrar altas concentraciones de mioglobina y CK-MB. La mayor parte de las concentraciones de analitos de estos pacientes se evaluó una sola vez. Los pacientes con insuficiencia renal se evaluaron mientras se sometían a diálisis. Durante el examen inicial de los pacientes del estudio no se consideró la afectación cardíaca. Después del diagnóstico inicial se determinó que algunos pacientes tenían lesiones o contusiones cardíacas. En doce de las veintiuna muestras que mostraban altas concentraciones de troponina I obtenidas de pacientes con un diagnóstico primario de traumatismo de músculo esquelético, las altas concentraciones se debían a la afectación cardíaca.

### LESIÓN DEL MÚSCULO ESQUELÉTICO

	<u>CK-MB (ng/ml)</u>	<u>Troponina I (ng/ml)</u>	<u>Mioglobina (ng/ml)</u>
Número de pacientes/muestras	117/189	117/189	117/189
Umbral	4,3	0,4	107
N.º de muestras por encima del umbral	121	21	165
N.º de muestras de pacientes con afectación cardíaca	15	12	15
Especificidad clínica	83/189 x 100 44%	180/189 x 100 95%	39/189 x 100 21%

## PACIENTES RENALES

	CK-MB (ng/ml)	Troponina I (ng/ml)	Mioglobina (ng/ml)
Número de pacientes	80	80	80
Umbral	4,3	0,4	107
N.º de muestras por encima del umbral	22	5	74
N.º de muestras de pacientes con afectación cardíaca	5	5	5
Especificidad clínica	63/80 x 100 79%	80/80 x 100 100%	11/80 x 100 16%

Las afecciones que producen daño celular miocárdico pueden provocar un aumento de las concentraciones sanguíneas de cualquiera de estos analitos. Por ejemplo, se ha informado de que las concentraciones de troponina I aumentan debido a angina inestable, insuficiencia cardíaca congestiva, miocarditis y cirugía cardíaca, incluidas las pruebas cardíacas invasivas y las contusiones cardíacas. Además, se ha informado de que las concentraciones de CK-MB y de mioglobina aumentan en los casos de lesiones del músculo esquelético y de enfermedades renales.

### INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS

En pacientes a los que se les ha diagnosticado infarto de miocardio se observan incrementos temporales de CK-MB, mioglobina y troponina I. No obstante, en los casos de enfermedad renal y de lesiones del músculo esquelético pueden aumentar las concentraciones de CK-MB y mioglobina, aunque no las de troponina I cardíaca. La troponina I cardíaca parece aumentar únicamente en las enfermedades que afectan directamente al corazón. Se acepta cada vez más que el diagnóstico de infarto de miocardio debería incluir la medición de estas proteínas y otras informaciones clínicas tales como la anamnesis del paciente y los datos electrocardiográficos. Otras afecciones que pueden producir un aumento de las concentraciones de proteínas cardíacas son: contusiones cardíacas, miocarditis, examen invasivo del corazón, cirugía de derivación («bypass») aortocoronaria, insuficiencia cardíaca congestiva y angina inestable. Por lo tanto, al interpretar los resultados se deben considerar estos datos.

Estos valores son representativos. Cada laboratorio debe establecer un intervalo de referencia que sea representativo de la población de pacientes que se vaya a evaluar. Además, cada laboratorio debe considerar cuáles son las prácticas de evaluación de pacientes con dolor torácico y IAM en su institución correspondiente.

## **RENDIMIENTO CLÍNICO EN LA EVALUACIÓN DEL DOLOR TORÁCICO**

La prueba múltiple Triage® Cardiac Panel se evaluó en estudios realizados en 4 centros. Además de los intervalos de concentraciones esperadas en personas aparentemente sanas, pacientes con enfermedad renal y pacientes con lesiones musculares agudas, los centros evaluaron a los pacientes en los que estaba indicado un diagnóstico de infarto de miocardio. El diagnóstico clínico de infarto de miocardio se basó en el cumplimiento de al menos dos de los tres criterios indicados a continuación:

- Dolor torácico (malestar) con una duración de al menos 20 minutos.
- Cambios electrocardiográficos coherentes con un infarto de miocardio.
- Cambios temporales en las enzimas (marcadores) cardíacas.

Se excluyó a los pacientes que no cumplieran dos de los tres criterios indicados.

La sensibilidad y especificidad diagnósticas se evaluaron comparando la concentración de marcadores con el diagnóstico al alta de cada paciente. En la medida en que los criterios de la OMS utilizados en el diagnóstico del infarto de miocardio no incluyen el diagnóstico de lesiones miocárdicas menores, al utilizar estos criterios la especificidad diagnóstica de la troponina I puede parecer menor que la CK-MB.

## **SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD CLÍNICAS POR INTERVALOS DE TIEMPO**

Los aumentos temporales de los tres marcadores cardíacos son útiles para el diagnóstico y tratamiento de pacientes con dolor torácico, como ayuda en el diagnóstico del infarto de miocardio y en la valoración de los pacientes que presentan dolor torácico. Se recomienda el muestreo seriado de la sangre del paciente después del infarto de miocardio, ya que los cambios en las concentraciones del marcador también pueden ser útiles para el diagnóstico. Concretamente, se ha demostrado que los cambios temporales de la concentración de mioglobina ofrecen información diagnóstica adicional que no puede identificarse de otra manera si se utiliza un solo punto temporal. También se recomienda que cada hospital establezca un protocolo de muestreo adecuado, además del intervalo de referencia apropiado. Las

concentraciones umbral de troponina I (0,4 ng/ml), CK-MB (4,3 ng/ml) y mioglobina (107 ng/ml) se utilizaron para calcular la sensibilidad y la especificidad clínicas.

Se evaluó a 225 pacientes con síntomas de infarto agudo de miocardio. Se obtuvieron y analizaron 207 muestras y se diagnosticó infarto de miocardio en 72 pacientes. También se obtuvieron y evaluaron 316 muestras adicionales de 153 pacientes en los que se excluyó el diagnóstico de IAM. Este grupo incluyó pacientes con angina inestable, enfermedad arterial coronaria y otras causas de dolor torácico, excluido el IAM.

### Sensibilidad clínica

N.º de muestras	Tiempo			
	0-6 horas	6-12 horas	12-24 horas	> 24 horas
	40	32	44	91
Sensibilidad a la troponina I cardíaca	65%	72%	93%	96%
Intervalo de confianza del 95%	50,2%-79,8%	56,3%-87,5%	85,7%-100%	91,4%-99,8%
Sensibilidad a la CK-MB	78%	78%	80%	85%
Intervalo de confianza del 95%	64,6%-90,4%	63,8%-92,4%	67,6%-91,5%	77,2%-92,0%
Sensibilidad a la mioglobina	75%	75%	73%	74%
Intervalo de confianza del 95%	61,0%-88,4%	60,0%-90,0%	59,6%-85,9%	64,6%-82,7%

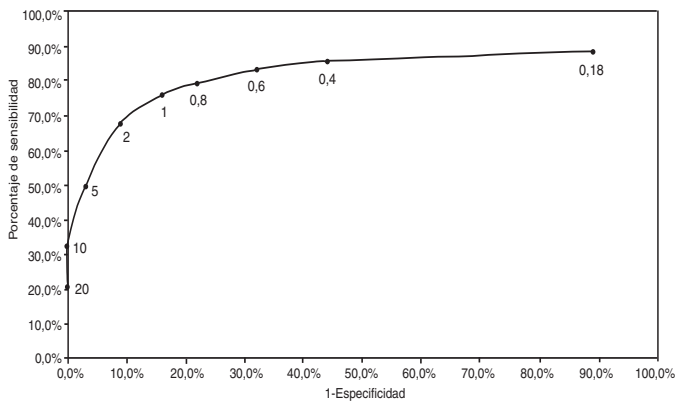
## Especificidad clínica

N.º de muestras	Tiempo			
	0-6 horas	6-12 horas	12-24 horas	> 24 horas
	89	66	90	71
Especificidad a la troponina I cardíaca	100%	97,00%	94,40%	90,10%
Intervalo de confianza del 95%	100%-100%	92,8%-100%	89,7%-99,2%	83,2%-97,1%
Especificidad a la CK-MB	91,00%	86,40%	82,20%	88,70%
Intervalo de confianza del 95%	85,1%-97,0%	78,1%-94,6%	74,3%-90,1%	81,4%-96,1%
Especificidad a la mioglobina	74,20%	81,80%	67,80%	71,80%
Intervalo de confianza del 95%	65,1%-83,3%	72,5%-91,1%	58,1%-77,4%	61,4%-82,3%

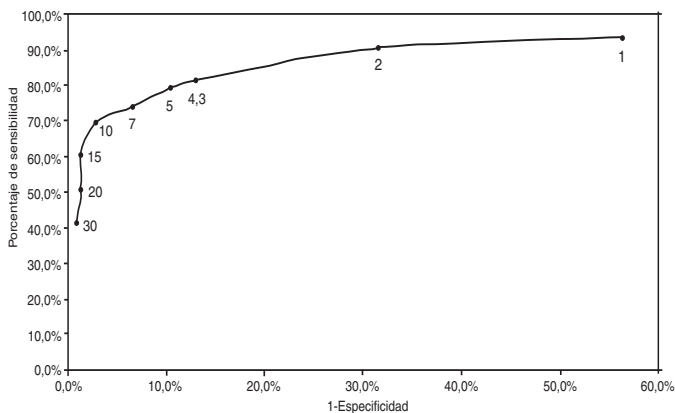
### ANÁLISIS CURVA DE EFICACIA DIAGNÓSTICA (ROC) DE TROPONINA I, CK-MB Y MIOGLOBINA

Los siguientes gráficos muestran la sensibilidad y la especificidad clínicas de la troponina I cardíaca, la CK-MB y la mioglobina cuando se utilizan distintas concentraciones umbral. Se utilizaron los límites superiores de los valores normales como umbrales de CK-MB (4,3 ng/ml), mioglobina (107 ng/ml) y troponina I (0,4 ng/ml). Además, estos valores se utilizaron como concentraciones umbral para las estadísticas indicadas más arriba. Cada laboratorio debe establecer sus propias concentraciones umbral diagnósticas basándose en la práctica clínica de sus respectivas instituciones.

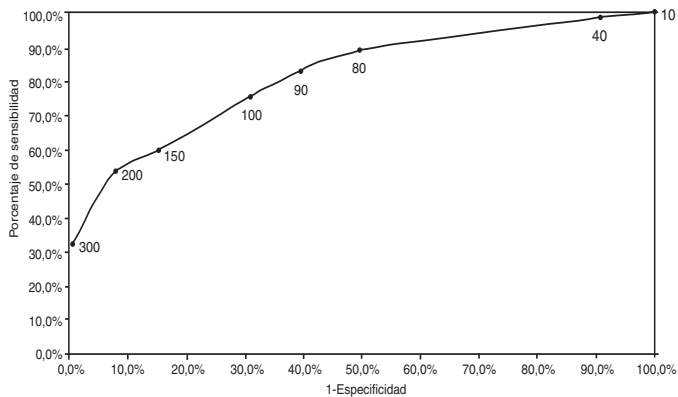
Curva de eficacia diagnóstica (ROC) de la troponina I



Curva de eficacia diagnóstica (ROC) de la CK-MB



Curva de eficacia diagnóstica (ROC) de la mioglobina



Las garantías expresas e implícitas de Biosite (incluyendo las garantías implícitas de comercialización y adecuación) están condicionadas a la observancia de las directrices publicadas por Biosite con respecto a la utilización de los productos de Biosite.

**BAJO NINGUNA CIRCUNSTANCIA DE NINGÚN TIPO, BIOSITE INCORPORATED SERÁ RESPONSABLE DE NINGÚN DAÑO INDIRECTO O CONSIGUIENTE.**

En los EE.UU. y Canadá, para obtener asistencia técnica, llame a los servicios técnicos de Biosite® al 1-888-BIOSITE (246-7483). En los demás países, para obtener asistencia técnica, póngase en contacto con su distribuidor nacional de este producto.



Fabricante:  
Biosite Incorporated  
11030 Roselle St.  
San Diego, California 92121  
+1 (858) 455-4808  
[www.biosite.com](http://www.biosite.com)

Fabricado en EE.UU.

La adquisición de este producto autoriza su utilización en virtud de las patentes estadounidenses números 5458852, 5763189, 5885527, 6019944, 6057098, 6074616, 6143576, 6156270, 6194222, 6238931, y 6251687. Patentes adicionales pendientes.

Triage® y Biosite® son marcas comerciales registradas de Biosite Incorporated.

© 2004, Biosite Incorporated

N.º de ref. 22369 Rev. B

Fecha de la última revisión: 2004/01/16

**BIBLIOGRAPHY OF SUGGESTED READING /  
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES /  
LITERATURANGABEN UND EMPFOHLENE  
LITERATUR / LETTURE CONSIGLIATE /  
BIBLIOGRAFÍA DE LECTURA SUGERIDA**

AHA Medical/Scientific Statement, ACC/AHA Guidelines for the Early Management of Patients with Acute Myocardial Infarction. *Circulation* **82**: 664-707, 1990.

Bodor, G.S., Porter S., Landt, Y. and Ladenson, J.H. Development of Monoclonal Antibodies Specific for Troponin I and Preliminary Results in Suspected Cases of Myocardial Infarction. *Clin. Chem.* **38**: 2203-2214, 1992.

Puleo, P.R., Guadagno P.A., Roberts, R., Scheel, M.V., Marian, A.J., Churchill, D., and Perryman, M.B. Early Diagnosis of Myocardial Infarction for Subforms of Creatine Kinase-MB. *Circulation* **82**: 759-764, 1990.

Marin, M.M., and Teichman, S.L. Use of Rapid Serial Sampling of Creatine Kinase MB for Very Early Detection of Myocardial Infarction in Patients with Acute Chest Pain. *Am. Heart J.* **123**: 354-361, 1992.

Gerhardt, W., Waldenstrom, J., Horder, M., Hofvendahl, S., Billstrom, R., Ljungdahl, R., Berning, H., and Bagger, P. Creatine Kinase and Creatine Kinase B-Subunit Activity in Serum in Cases of Suspected Myocardial Infarction. *Clin. Chem.* **26**: 277-283, 1982.

Lee, T.H. and Goldman, L. Serum Enzyme Assays in the Diagnosis of Acute Myocardial Infarction: Recommendations Based on Quantitative Analysis. *Ann. Int. Med.* **105**: 221-233, 1986.

Vaidya, H.C., Maynard, Y., Dietzler, D.N., and Ladenson, J.H. Direct Measurement of Creatine Kinase-MB Activity in Serum after Extraction with a Monoclonal Antibody Specific to the MB isoenzyme. *Clin. Chem.* **32**: 657-663, 1986.

Hedges, J.R., Rouan, G.W., Tolzis, R., Goldstein-Wayne, B., and Stein, E.A. Use of Cardiac Enzymes Identifies Patients with Acute Myocardial Infarction Otherwise Unrecognized in the Emergency Department. *Ann. Emerg. Med.* **16**: 248-252, 1987.

Apple, F.S. Diagnostic Use of CK-MM and CK-MB Isoforms for Detecting Myocardial Infarction. *Clin. Lab. Med.* 9: 643-655, 1989.

Hedges, J.R., Swanson, J.R., and Heeter, C. Prospective Assessment of Presenting Serum Markers for Cardiac Risk Stratification. *Ac. Emerg. Med.* 3: 27-33, 1996.

Willerson, J.T., Clinical Diagnosis of Acute Myocardial Infarction. *Hosp. Prac.* 24: 65-77, 1989.

Cummins, B., Auckland, M.S., and Cummins, P. Cardiac-Specific Troponin I Radioimmunoassay in the Diagnosis of Acute Myocardial Infarction. *Am. Heart J.* 113: 1333-1344, 1987.

Brogan, G.X., Friedman, S., McCluskey, C., Cooling, D.S., Berrutti, L., Thode, H.C., and Bock, J.L. Evaluation of a New Quantitative Immunoassay for Serum Myoglobin Versus CK-MB for Ruling Out Acute Myocardial Infarction in the Emergency Department. *Ann. Emerg. Med.* 24: 665-671, 1994.

Juronen, E.I., Viikmaa, M.H. and Mikelsaar, A-V. N. Rapid, Simple and Sensitive Antigen Capture ELISA for the Quantitation of Myoglobin Using Monoclonal Antibodies. *J. Immuno. Met.* 111: 109 - 115, 1988.

Apple, F.S. Acute Myocardial Infarction and Coronary Reprofusion: Serum Cardiac Markers for the 1990s. *Am. J. Clin. Path.* 97: 217-226, 1992.

Mainard, F., Massoubre, B., LeMarec, H., and Madec, Y. Study of a Myoglobin Test in Patients Hospitalized for Suspected Myocardial Infarction. *Clin. Chim. Act.* 153: 1-8, 1985.

Laure, C., Calzolari, C., Bertinchant, J-P, Leclercq, F., Grolleau, R., and Pau, B. Cardiac Specific Immunoenzymometric Assay for Troponin I in the Early Phase of Acute Myocardial Infarction. *Clin. Chem.* 39: 972-979, 1993.

Adams, J.E., Schechtman, K.D., Landt, Y., Ladenson, J.H., and Jaffe, A.S. Comparable Detection of Acute Myocardial Infarction by Creatine Kinase MB Isoenzyme and Cardiac Troponin I. *Clin. Chem.* 40: 1291-1295, 1994.

Adams, J.E., Sicard, G.A., Allen, B.T., Bridwell, K.H., Lenke, L.G., Davila-Roman, V.G., Bodor, G.S., Ladenson, L.H., and Jaffe, A.S. Diagnosis of Perioperative Myocardial Infarction with Measurement of Cardiac Troponin I. *N. Eng. J. Med.* 330: 670-674, 1994.

Brogan, G.X., Hollander, J.E., McCuskey, C.F., Thode, Jr., H.C., Sama, A., Bock, J.L., and the Biochemical Markers for Acute Myocardial Ischemia Study Group. Evaluation of a New Assay for Cardiac Troponin I vs Creatine Kinase-MB for the Diagnosis of Acute Myocardial Infarction. *Acad. Emerg. Med.* 4: 6-12, 1997.

Davis, C.P., Barnett, K., Torre P, and Wacasey, K. Serial Myoglobin Levels for Patients with Possible Myocardial Infarction. *Acad. Emerg. Med.* 3: 590-597, 1996.

Gibler, W.B., Gibler, C.D., Weinshenker, E., Abbottsmith, C., Hedges, J.R., Barsan, W.G., Sperling, M., Chen, I-W., Embry, S., and Kereiakes, D. Myoglobin as an Indicator of Acute Myocardial Infarction. *Ann. Emerg. Med.* 16: 851-856, 1987.

Tucker, J.F., Collins, R.A., Anderson, A.J., Hess, M., Farley, I.M., Hegemann, D.A., Harkins H.J., and Zwicke, D. Value of Serial Myoglobin Levels in the Early Diagnosis of Patients Admitted for Acute Myocardial Infarction. *Ann. Emerg. Med.* 24: 704-708, 1994.

Adams, J.E., Bodor, G., D-Roman, V.G., Delmez, J.A., Apple, F.S., Ladenson J.H., and Jaffe, A.S. Cardiac Troponin I: A Marker with High Specificity for Cardiac Injury. *Circulation* 88: 101-106, 1993.

Buechler, K.F., and McPherson, P.H. Novel Methods for the Assay of Troponin I and T and Complexes of Troponin I and T and Selections of Antibodies for Use in Immunoassays. International Patent WO 96/33415, 18 April, 1995.

Katruckha, A.G., Bereznikova, A.V., Esakova, T.V., Petterson, K., Lövgren, T., Severina, M.E., Pulkki, K., Vuopio-Pulkki, L.-M., and Gusev, N.B. Troponin I is released in bloodstream of patients with acute myocardial infarction not in free form but as complex. *Clin. Chem.* 43: 1379-1385, 1997.

Galvani, M., Ferrini, D., Ghezzi, F., and Ottani, F, Cardiac markers and risk stratification: an integrated approach. *Clin Chim Acta* 311: 9-17, 2001

Meyer, T., Binder, L., Graeber, T., Luthe, H., Kreuzer, H., Oellerich, M., Buchwald, A.B., Superiority of combined CK-MB and troponin I measurements for the early risk stratification of unselected patients presenting with acute chest pain. *Cardiology* 90: 286-294, 1998

de Winter, R.J., Risk stratification with cardiac troponin I in acute coronary syndromes. *J. Am. Coll. Cardiol.* 36: 1824-1826, 2000

Newby, L.K., Storrow, A.B., Gibler, W.B., Garvey, J.L., Tucker, J.F., Kaplan, A.L., Schreiber, D.H., Tuttle, R.H., McNulty, S.E., and Ohman, E.M., Bedside multimarker testing for risk stratification in chest pain units: the chest pain evaluation by creatine kinase-MB, myoglobin, and troponin I (CHECKMATE) study. *Circulation* 103: 1832-1837, 2001.

## DECLARATION OF CONFORMITY

We, Biosite Incorporated,  
11030 Roselle Street  
United States of America

Declare under our sole responsibility that the product:

**Triage® CARDIAC PANEL FOR RAPID  
QUANTIFICATION OF CK-MB,  
MYOGLOBIN, AND TROPONIN I**

To which this declaration relates, is in conformity with the requirements of the  
In-vitro Diagnostic Medical Device Directive (98/79/EC), Annex III.

Signed: *R.H. Dowling*

Title: Director of Quality Assurance and Quality Control

**EC REP** Authorized Representative

Biosite Europe  
Biosite Incorporated Liaison Office  
BP 264  
41/41 BIS Avenue de l'Europe  
78 147 Velizy Cedex FRANCE  
33 134 630665



Intentionally blank