

**English**

## **IB10 sphingotest® SOB**

### **Troponin I/NT-proBNP/D-Dimer**

For the Quantitative Determination of Troponin I, NT-proBNP and D-Dimer in  
Lithium Heparin Human Whole Blood and Plasma

#### **Explanation of Symbols**

	CE Mark of Conformity
	Manufacturer
	Catalog Number
	Expiry date/Use by
	Lot number
	<i>In Vitro</i> Diagnostic medical device
	Consult instructions for use
	Store between 2 °C and 8 °C
	European Authorized Representative
	Contains sufficient for <n> tests
	Do not reuse
	Serial Number
	Insert disc label side up



Nexus Dx, Inc.,  
6759 Mesa Ridge Road  
San Diego, California 92121 USA  
Telephone: 1 (858) 410 4600  
Fax: 1 (858) 410 4700



TheraGenesis GmbH  
Bahnhofstrasse 5  
55276 Oppenheim, Germany  
Tel: +49 (0) 151 506 403 14



022-00069 REV B

# **IB10 sphingotest® SOB**

## **Troponin I/NT-proBNP/D-Dimer**

### **For *In Vitro* Diagnostic Use**

#### **INTENDED USE**

The IB10 sphingotest® SOB is a rapid point-of-care (POC) immunoassay for the *in vitro* quantitative determination of Cardiac Troponin I (cTnI), N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) and D-Dimer in lithium heparin human whole blood and plasma. The IB10 sphingotest® SOB is intended for use in conjunction with the Nexus IB10 Analyzer and provides quantitative results in 20 minutes.

The SOB (Shortness of Breath) test panel is intended as an aid in the differential diagnosis and prognostic assessment of patients with symptoms of chest pain, typically accompanied by respiratory distress. Individually or in conjunction with each other, these markers: aid in the diagnosis of myocardial infarction (MI), aid in the risk stratification of patients with acute coronary syndrome (ACS) including prediction of the likelihood of developing heart failure (HF), aid in the diagnosis, assessment of severity and likelihood of survival in HF, and aid in determining the probability of rule-out of patients presenting with clinical symptoms of venous thromboembolism (VTE) including pulmonary embolism (PE) and deep vein thrombosis (DVT).

This Test is designed for professional use only and may be used in hospital central laboratories and in alternate care settings such as emergency departments, critical care units, and other sites where near patient testing is practiced.

#### **SUMMARY AND EXPLANATION OF THE TEST**

##### **cTnI**

ACS, including Coronary Heart Disease (CHD) and Angina Pectoris (AP), is the leading cause of morbidity and mortality among both men and women, affecting more than 16 million people in the United States. The presentation of ACS is varied, with acute myocardial infarction (MI) being the most dramatic presentation. Symptoms of ACS may develop suddenly. In 2008, there were over 800,000 new MIs in the US.<sup>1</sup> On an international basis, the World Health Organization (WHO) reports over 7.2 million deaths a year from CHD. Globally it is estimated that 17.3 million deaths were due to Cardiovascular Disease in 2008.<sup>2</sup> This includes death due to both CHD and stroke.

For over 30 years, the WHO has recommended that the diagnosis of MI be guided by positive findings on at least two of the following three criteria: (1) patient history/physical examination; (2) electrocardiogram; (3) changes in blood levels of cardiac protein markers.<sup>3</sup> Previously, the primary marker of choice was creatine kinase (MB isoenzyme), but research over the past 20 years has confirmed that cardiac striated muscle proteins of the troponin complex (cTnI or cTnT) are far more accurate and sensitive in differential diagnosis. Patient history and physical examination are critical, but often provide insufficient information to differentiate MI from other cardiac abnormalities. In the absence of well defined electrocardiographic ST-segment elevations, troponin measurements are essential for the accurate diagnosis of ACS.<sup>4</sup>

The temporal release of cTnI into the serum has been investigated and compared to those of the other established cardiac markers, such as creatine kinase MB (CK-MB) and myoglobin.<sup>5</sup> Following myocyte necrosis, cTnI is released into the circulation with levels exceeding the upper reference limit of normal within 4-6 hours, and peak levels are reached after 12-24 hours.<sup>6</sup> This early release profile is similar to CK-MB. However, CK-MB levels return to normal values in about 72 hours, while levels of cTnI remain elevated for 5-7 days.

Since the introduction of the first commercial assays for Troponin I in 1996, numerous clinical studies have confirmed that cTnI is the biomarker of choice in identifying cardiac myocyte ischemia and necrosis.<sup>7</sup> Even low levels of cTnI just above the 99<sup>th</sup> percentile of levels obtained from a normal reference population indicate increased risk. To assure that the test results are interpreted with as much accuracy as possible, consensus groups now unanimously recommend that chest pain patients with low level troponin values on presentation to medical personnel, especially in the absence of confirmatory ECG evidence, be tested 2 additional times during the subsequent 12-24 hour period to determine whether cTnI is indeed rising during the first 24 hours.<sup>4,8-10</sup>

##### **NT-proBNP**

HF is a debilitating disease currently afflicting greater than 6 million people in the United States with approximately 280,000 associated deaths each year.<sup>1</sup> In the United States, it is the most rapidly growing cardiovascular disease and it has been estimated that approximately 20 million more Americans may have asymptomatic cardiac impairment.<sup>11</sup>

The class of cardiac neurohormones was first described by de Bold *et al.*<sup>12,13</sup> This family of structurally similar but genetically distinct molecules includes BNP, atrial natriuretic peptide (ANP) and C-type natriuretic peptide (CNP). These three natriuretic peptides (NPs) are synthesized as high molecular weight precursors. NT-proBNP is a cleavage product of pro-brain natriuretic peptide (proBNP). The precursor molecule proBNP is a peptide consisting of 108 amino acids. During intracellular peptide maturation, cleavage of this precursor molecule by an endopeptidase results in formation of the biologically active BNP

peptide and the biologically inactive 76 amino acid N-terminal fragment, NT-proBNP.<sup>14,15</sup>

The NPs possess potent diuretic, natriuretic and vasodilatory properties and have been reported as valuable diagnostic and prognostic markers in cardiovascular disease, particularly for patients in New York Heart Association (NYHA) classes I-IV HF.<sup>16-18</sup> In particular, measurement of plasma concentrations of NT-proBNP has utility as a valuable tool for aiding in the diagnosis and the assessment of severity of patients with HF.<sup>19,20</sup>

## D-Dimer

VTE is a disease that includes DVT and PE and is associated with significant morbidity and mortality.<sup>21</sup> However, more than 75% of the patients in whom DVT is suspected and who are referred for standard clinical testing, including leg-compression ultrasonography, do not have DVT.<sup>22</sup> PE commonly results from lower extremity DVT's and approximately 300,000 Americans have a fatal PE each year, the majority of whom die as a result of a failure to be diagnosed properly and quickly.<sup>23</sup> As with DVT, the problem remains that most patients presenting with symptoms do not ultimately have a thromboembolic disorder. Also, definitive diagnosis of PE may require costly and invasive procedures including angiography.<sup>24</sup> A rapid and low cost test to rule out these disorders (with a high negative predictive value) is desirable in order to exclude VTE from the majority of patients presenting with such symptoms.

D-Dimers are cross linked fibrin degradation products (FDPs) and their presence in human blood is an indicator of fibrinolytic activity.<sup>25</sup> Under normal physiologic conditions the hemostatic system maintains a balance between clot formation and clot breakdown (dissolution). Hemostasis requires the interaction of platelets, coagulation and fibrinolytic factors, endothelium, proinflammatory and anti-inflammatory mediators, and leukocytes. The coagulation pathway resulting in clot formation initiates via a cascade process involving multiple enzymatic conversions of inactive precursor molecules into activated enzymes. The final step in this amplification cascade results in thrombin converting fibrinogen to soluble fibrin monomers. Fibrin monomers polymerize spontaneously and the D domains are covalently cross linked by activated factor XIII (XIIIa).<sup>26</sup>

Clot formation is balanced by plasmin-mediated fibrinolysis. One of the terminal products of cross linked fibrin degradation is the covalently linked D Domain called the D-Dimer fibrin fragment. These dimers are found in both freshly formed fibrin clots as well as the products of fibrinolysis.<sup>27</sup>

## UTILITY OF SIMULTANEOUS DETERMINATIONS OF cTnI, NT-proBNP AND D-Dimer

Simultaneous measurements of cTnI, NT-proBNP and D-Dimer provide complementary (synergistic) information that aids physicians in making informed decisions for diagnosis, prognosis and treatment of both ACS and HF. Studies of individuals with severe ACS or long term stable angina have demonstrated that tandem cTnI/NT-proBNP measurements provide valuable information as to diagnostic and prognostic outcomes, including likelihood of short and long term survival, as well as the probability of the development of HF.<sup>28-31</sup>

For patients with chronic or acute decompensated HF, measurements of cTnI provide complementary information with NP's to assist in patient evaluation and management. Elevations of cTnI are predictive in HF of increased morbidity and mortality.<sup>32-35</sup> This is especially true in patients with acute decompensated HF where elevated cTnI's are associated with higher in hospital death.

Use of D-Dimer, in conjunction with a pretest clinical probability model, increases the ability to rule out DVT and PE in patients presenting with clinical symptoms including shortness of breath.<sup>36,37</sup> Additionally, point of care testing has been shown to reduce hospital admissions from the ED for possible VTE by approximately 14% with a turn around time of 25 minutes compared to 2.5 hours when central laboratory facilities were used.<sup>38</sup>

## PRINCIPLE

The Nexus Dx immunochemistry system combines chemistry with microfluidics and centrifugal flow to rapidly prepare a cell free plasma from whole blood that can then be moved through a channel to rehydrate, solubilize and mix with freeze dried immunoconjugates. Using a combination of active flow and capillary action, the test sample is quantitatively measured in 20 minutes with an optical signal level proportional to the analyte(s) concentration.

After addition of the patient sample, the entire test is performed within the Nexus IB10 Analyzer which provides control of the temperature of the disc, as well as the sequence, centrifugal flow, mixing, incubation time, final signal measurement, quantitation and reporting of results. The Test disc includes a positive internal control to ensure that the Test disc has operated properly. Each lot is calibrated to ensure that lot-to-lot variability is minimized. Lot specific calibration, along with additional information such as the lot expiration date, is contained on a QR code label affixed to each disc. It is recommended that external controls be tested at appropriate time intervals to confirm that the system and test lot are performing within acceptable limits.

## REAGENTS

The IB10 sphingotest® SOB contains all required reagents to evaluate the levels of cTnI, NT-proBNP and D-Dimer including dye conjugated analyte specific detection antibodies, biotin conjugated analyte specific capture antibodies and streptavidin immobilized at the detection area on the disc. Each individual analysis is performed in a separate reaction area.

## MATERIALS PROVIDED

Each box contains the following:

- 10 IB10 sphingotest® SOB discs, each individually sealed in a foil pouch with a desiccant.
- 1 Instructions for Use (IFU).

## MATERIALS/EQUIPMENT REQUIRED BUT NOT PROVIDED

1. Nexus IB10 Analyzer - Model #BCA-IB10.
2. Commercially available Troponin I, NT-proBNP and D-Dimer Controls for external Quality Control (QC). Contact the Distributor in your area for recommended external QC materials or related technical assistance.
3. Calibrated reusable fixed or variable volume pipette with high precision and accuracy capable of delivering 500 µL of whole blood or plasma.
4. Disposable pipette tips capable of accepting and delivering 500 µL of whole blood or plasma.

## PRECAUTIONS AND WARNINGS

- For *in vitro* diagnostic use only.
- Carefully follow the Instructions for Use.
- Prior to testing controls or patient samples, ensure that the Analyzer software is updated to the latest version. Refer to the Nexus IB10 manual for specific instructions.
- Wear disposable gloves while handling samples.
- Handle samples with care. Samples and used Test discs should be treated as potentially infectious and should be discarded as biohazardous material according to local regulations.
- Thoroughly wash hands following handling.
- The results obtained from the IB10 sphingotest® SOB do not provide a definitive diagnosis and should be interpreted by a physician in conjunction with other appropriate test results and patient clinical findings.
- Keep the Test in the sealed pouch until ready for use.
- Do not use the Test if the pouch is damaged or the seal is broken.
- Do not use the Test after the expiration date printed on the pouch.
- Prior to use, place the unopened pouch at room temperature (19 to 25 °C/66 to 77 °F) for at least 15 minutes.
- Always pay attention to cleanliness when handling the Test. Avoid any contamination from fingerprints or foreign substances. Do not contaminate the sample channel inlet.
- Do not drop or damage the Test disc.
- The Test disc should be inserted, with the label side up, into the Nexus IB10 Analyzer tray immediately after injecting the sample into the disc.
- Do not turn the disc upside down.
- This is a quantitative test; therefore no visual interpretation of the results should be made.

## STORAGE AND STABILITY

- Store the IB10 sphingotest® SOB between 2 and 8 °C (35 to 46 °F) until the expiration date printed on the pouch is reached.
- The IB10 sphingotest® SOB in its sealed pouch is stable at 18 to 30 °C/64 to 86 °F for 30 days, provided the expiration date printed on the pouch is not exceeded.

## SAMPLE COLLECTION AND PREPARATION

- The IB10 sphingotest® SOB is to be run using lithium heparin whole blood or plasma samples.
- As test proteins are relatively unstable, it is recommended that samples be tested as soon as possible.
- Whole blood must be tested within 24 hours of collection.
- Plasma samples should be kept frozen at -20 °C (-4 °F) or lower if longer storage is required.

- Allow samples to equilibrate to room temperature (19 to 25 °C/66 to 77 °F) prior to testing.
- For serial testing of the same patient during the 0–12/24 hour triage period, the same sample type (whole blood or plasma) should be used.
- It is recommended that samples be tested as soon as possible.

## PROCEDURE

### Nexus IB10 Analyzer

#### Consult the Nexus IB10 Analyzer User Manual

For Analyzer installation, start up and complete instructions for use refer to the **Nexus IB10 Analyzer User Manual**. Operator must consult the User Manual prior to use to become familiar with the proper operation and quality control procedures.

### PERFORMING SYSTEM CHECK AND DISC CALIBRATION

Each time the Nexus IB10 Analyzer is turned on, a Self Check is automatically performed. The QR code on each Test disc contains information for disc calibration which the Analyzer automatically reads when running a test.

### RUNNING QC WITH EXTERNAL CONTROLS

The manufacturer recommends the use of commercially available Troponin I, NT-proBNP and D-Dimer Controls (please refer to section **Materials/Equipment Required But Not Provided**). Ensure that the Controls are handled and prepared according to the corresponding Instructions for Use (IFU).

1. Remove an unopened Test pouch from refrigeration and place it at room temperature (19 to 25 °C/66 to 77 °F) for at least 15 minutes prior to testing.
2. Open the pouch and remove the Test disc.
3. Place the Test disc on a level surface.
4. On the Nexus IB10 Analyzer press **New Analysis**.
5. The Analyzer will perform a general system check.
6. Mix the external quality control by gently inverting the vial several times before removing the sample.
7. **Testing External Control Sample on the IB10 sphingotest® SOB**
  - Using a precision pipette (fixed or adjusted to 500 µL) slowly draw well mixed external quality control sample into the pipette tip.
  - Positioning the tapered pipette tip at a 45° angle, pierce the X on the red dot to expose the sample channel inlet.
  - Slowly express the external control sample into the inlet applying minimum, but continuous force, on the pipette plunger.
  - Express sample to the **first stop** on the pipette, at a rate that allows the fluid to fill the channel completely and eliminates any back pressure that could result in sample splatter or the introduction of air bubbles.
  - Press **QC** on the Nexus IB10 Analyzer display.
  - When the tray opens, insert the filled Test disc into the tray and press **Run**.
  - The tray will close and perform a disc validity check.
  - A screen appears for selecting quality control materials (please refer to the **Quality Control Settings** section of the **Nexus IB10 Analyzer User Manual** for how to update quality control material [external controls]).
  - Select the quality control material to be tested.
  - Press **OK** on the Nexus IB10 Analyzer display.
  - In 20 minutes, the Nexus IB10 Analyzer will display the results on the screen.
  - Results will print automatically (if selected during Set Up), or press **Print**.
  - When the test is complete, analyze and compare the results with the expected values reported in the external control IFU for the external control levels as measured using the IB10 sphingotest® SOB.
  - Remove the Test disc and discard in appropriate receptacle.
  - If the external control results are outside the expected range, refer to the Quality Control section below.

*Note: If the test run is cancelled before a Test result is displayed, the Test disc cannot be reused and should be disposed of appropriately.*

## TESTING PATIENT SAMPLES ON THE NEXUS IB10 ANALYZER

1. Remove an unopened Test pouch from refrigeration and place it at room temperature (19 to 25 °C/66 to 77 °F) for at least 15 minutes.
  2. Open the pouch and remove the Test disc.
  3. Place the Test disc on a level surface.
  4. On the Nexus IB10 Analyzer press **New Analysis**.
  5. The Analyzer will perform a general system check.
  6. Enter the Patient ID manually (up to 14 characters can be used for the ID) or enter the Patient ID by using the barcode scanner.
  7. Mix the whole blood patient sample by gently inverting the tube several times before testing.
- 8. Testing Patient Sample on the IB10 sphingotest® SOB**
- Using a precision pipette (fixed or adjusted to 500 µL) slowly draw well mixed patient sample into the pipette tip.
  - Positioning the tapered pipette tip at a 45° angle, pierce the X on the red dot to expose the sample channel inlet.
  - Slowly express the patient sample into the inlet applying minimum, but continuous force, on the pipette plunger.
  - Express sample, to the **first stop** on the pipette, at a rate that allows the fluid to fill the channel completely and eliminates any back pressure that could result in sample splatter or the introduction of air bubbles.
  - Press **OK** on the Nexus IB10 Analyzer display.
  - When the tray opens, insert the filled Test disc into the tray and press **Run**.
  - In 20 minutes, the Nexus IB10 Analyzer will display the results on the screen.
  - Results will print automatically (if selected during Set Up) or press **Print**.
  - Remove the Test disc and discard in appropriate receptacle.

*Note: If the test run is cancelled before a test result is displayed, the Test disc cannot be reused and should be disposed of appropriately.*

## INTERPRETATION OF RESULTS – Troponin I

The range of Troponin I concentration reported by the Nexus IB10 Analyzer is 0.05 ng/mL to 30.0 ng/mL. Results below or above this range will be shown as “< 0.05 ng/mL” or “> 30.0 ng/mL”, respectively.

- **Recommended Decision Threshold Values:**
  - 99<sup>th</sup> percentile reference population limit: 0.10 ng/mL

## INTERPRETATION OF RESULTS – NT-proBNP

The range of NT-proBNP concentration reported by the Nexus IB10 Analyzer is 30 pg/mL to 5000 pg/mL. Results below or above this range will be shown as “< 30 pg/mL” or “> 5000 pg/mL”, respectively.

- **Recommended Decision Threshold Values:**
  - Patients under 75 years of age: 125 pg/mL
  - Patients 75 years of age and older: 450 pg/mL
- NT-proBNP results less than or equal to the decision threshold values are considered normal values, representative of patients without CHF.
- Results greater than the recommended decision threshold values are considered abnormal and are suggestive of patients with CHF.
- NT-proBNP results greater than 5,000 pg/mL are considered very high values for NT-proBNP and exceed the upper limits of the IB10 sphingotest® SOB.

## INTERPRETATION OF RESULTS – D-Dimer

The range of D-Dimer concentrations reported by the Nexus IB10 Analyzer is 100 ng/mL to 4000 ng/mL. Results below or above this range will be shown as “<100 ng/mL” or “> 4000 ng/ml”, respectively.

*Note: The IB10 sphingotest® SOB reports results in Fibrinogen Equivalent Units (FEU) as ng/mL. Other D–Dimer assays may report results in D-Dimer units (D-DU). It is commonly accepted that 1 D-DU is equal to 2 FEU.*

- **Recommended Decision Threshold Values:**
  - The 95<sup>th</sup> percentile upper reference limit, using lithium heparin as anticoagulant, is 446.8 FEU ng/mL

## Quality Control

### EXTERNAL CONTROLS

Good laboratory practice includes the use of external controls to ensure proper test performance. It is recommended that prior to using a new lot of IB10 sphingotest® SOB, the performance of the lot should be confirmed by testing with external controls (see section **Materials/Equipment Required But Not Provided**) to ensure that the Test will deliver valid results. The frequency of quality control testing should be determined according to individual laboratory standard quality control procedures. Upon confirmation of the expected results, the Test discs are ready for use with patient samples. Controls should also be used any time the validity of test results is questionable. If external controls do not perform as expected, do not use the IB10 sphingotest® SOB and contact the Distributor in your area for Technical Assistance.

### INTERNAL CONTROL

Each IB10 sphingotest® SOB has built in positive procedural controls. The Nexus IB10 Analyzer automatically recognizes the presence of this control thereby confirming that the test run has delivered valid results. If the control does not form, or if it is not recognized by the Analyzer, the test result is considered "invalid" and the test must be repeated.

### LIMITATIONS

The results of the IB10 sphingotest® SOB should be used in conjunction with other available laboratory and clinical information. Other substances and/or factors not listed, e.g. technical or procedural errors, may interfere with the test and cause inaccurate results.

*Nexus Dx, Inc. offers products for their intended use. Refer to the specific product literature for the intended use statements for each product. Product claims are subject to change. Nexus Dx, Inc.'s expressed and implied warranties (inclusive of implied warranties of merchantability and fitness) are conditional upon adherence to, or observance of Nexus Dx, Inc. published directions with regard to the use of Nexus Dx, Inc. products. Under no circumstances will Nexus Dx, Inc. be liable for any indirect or consequential damages.*

For Technical Assistance please contact the Distributor in your area.

*The IB10 sphingotest® SOB is manufactured under license from Roche Diagnostics GmbH.*

## Performance Characteristics

### MEASURING RANGE

The IB10 sphingotest® SOB has been demonstrated to provide measurable results at Troponin I, NT-proBNP and D-Dimer levels of

0.05 ng/mL – 30 ng/mL – cTnI

30 pg/mL – 5000 pg/mL – NT-proBNP

100 ng/mL – 4000 ng/mL – D-Dimer (FEU)

### ANALYTICAL SENSITIVITY

The LoD (Limit of Detection) for each analyte was determined according to Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) Guideline EP17-A.<sup>39</sup>

The proportion of false positives ( $\alpha$ ) and false negatives ( $\beta$ ) are less than 5%.

The LoD (Limit of Detection) of the IB10 sphingotest® SOB for each analyte is:

0.05 ng/mL – cTnI

30 pg/mL – NT-proBNP

100 FEU ng/mL – D-Dimer

LoQ (Limit of Quantitation) is the lowest concentration that can be reproducibly measured with a total coefficient of variation of less than or equal to 15%.

0.1 ng/mL – cTnI

50 pg/mL – NT-proBNP

100 FEU ng/mL – D-Dimer

## CROSS-REACTIVITY AND INTERFERING SUBSTANCES

### Drugs

The following drugs were tested for potential interference with Troponin I, NT-proBNP and D-Dimer in the IB10 sphingotest® SOB (Table 1). The list of drugs encompasses common prescription and over-the-counter medications, as well as those often prescribed in a cardiac patient population. The drugs were tested at concentrations recommended in the CLSI Approved Guideline EP7-A2 'Interference Testing in Clinical Chemistry'<sup>40</sup> or at least three times the highest blood concentrations reported following a therapeutic dose. No significant interference with the IB10 sphingotest® SOB measurements for Troponin I, NT-proBNP or D-Dimer were observed for the drugs listed in the table below.

Table 1.

Drug	Drug	Drug
Acetaminophen	Caffeine	Methyl-DOPA
Acetylsalicylic acid (aspirin)	Captopril	Nifedipine
Allopurinol	Digoxin	Phenytoin
Ampicillin	Dopamine	Theophylline
Ascorbic acid (vitamin C)	Erythromycin	Verapamil
Atenolol	Furosemide	

## PROTEINS, PEPTIDES AND ENDOGENOUS SUBSTANCES

The following proteins, peptides and endogenous substances were tested for potential cross-reactivity and interference in the IB10 sphingotest® SOB against either Troponin I, NT-proBNP or D-Dimer at the maximum concentration of substance indicated (Tables 2A, 2B, 2C). No substance demonstrated significant cross-reactivity or interference using the method provided in CLSI EP7-A2.

Table 2A.

IB10 sphingotest® SOB Interference/cross reactivity - cTnI

Substance	Maximum Concentration
<b>Proteins and Peptides</b>	
Cardiac Troponin T	1000 ng/mL
Cardiac Troponin C	1000 ng/mL
Skeletal Troponin I	250 ng/mL
<b>Endogenous substances</b>	
Albumin	2.5 g/dL
Hemoglobin	0.1 g/dL
Rheumatoid Factor (RF)	203 IU/mL
Creatinine	2 mg/dL
Bilirubin	2.5 mg/dL
Triglycerides	0.5 g/dL
Urea	18 mg/dL
Cholesterol	280 mg/dL

Table 2B.  
IB10 sphingotest® SOB Interference/cross-reactivity - NT-proBNP

Substance	Maximum Concentration
<b>Proteins and Peptides</b>	
BNP-32	3.5 µg/mL
Atrial Natriuretic Polypeptide (ANP) (1-28)	3.1 µg/mL
NT-ProANP (1-30)	3.5 µg/mL
NT-Pro-ANP (31-67)	1.0 µg/mL
NT-Pro-ANP (79-98)	1.0 µg/mL
C-type Natriuretic Peptide-53 (CNP-53)	2.2 µg/mL
Endothelin I	20 pg/mL
<b>Endogenous substances</b>	
Albumin	5 g/dL
Hemoglobin	1.4 g/dL
Rheumatoid Factor (RF)	1500 IU/mL
Creatinine	2 mg/dL
Bilirubin	60 mg/dL
Triglycerides	5 g/dL
Urea	18 mg/dL
Cholesterol	250 mg/dL

Table 2C.  
IB10 sphingotest® SOB Interference/cross-reactivity - D-Dimer

Substance	Maximum Concentration
<b>Proteins and Peptides</b>	
Fibrinogen	1000 µg/mL
Fragment D	20 µg/mL
Fragment E	20 µg/mL
<b>Endogenous substances</b>	
Albumin	5 g/dL
Hemoglobin	0.1 g/dL
Rheumatoid Factor (RF)	220 IU/mL
Creatinine	2 mg/dL
Bilirubin	2.5 mg/dL
Triglycerides	0.5 g/dL
Urea	18 mg/dL
Cholesterol	280 mg/dL

## HOOK EFFECT

No high dose Hook Effect was observed for cTnI concentrations up to 500 ng/mL, for NT-proBNP concentrations up to 300,000 pg/mL and for D-Dimer concentrations up to 40,000 FEU ng/mL.

## PRECISION

The precision of the IB10 sphingotest® SOB was determined using samples where extrinsic cTnI or D-Dimer was added to normal human plasma at two or three specific concentrations (Table 3A and 3B). The within-day and total precision measurements were performed in two runs per day, in replicates of 4 per run at each concentration level over a 15 day period for a total number of repetitions of 120 at each concentration level. The within-run and total coefficients of variation (CVs) were computed according to CLSI guideline EP5-A2.<sup>41</sup>

Table 3A.

IB10 sphingotest® SOB - Assay Precision - cTnI

Sample	Mean (ng/mL)	Within-Run Precision		Total Precision	
		Std. dev. (ng/mL)	CV (%)	Std. dev. (ng/mL)	CV (%)
1	<b>0.46</b>	0.06	12.6%	0.06	12.6%
2	<b>0.95</b>	0.11	12.0%	0.12	13.0%
3	<b>4.43</b>	0.41	9.4%	0.45	10.1%

Table 3B.

IB10 sphingotest® SOB - Assay Precision for D-Dimer

Sample	Mean (ng/mL)	Within-Run Precision		Total Precision	
		Std. dev. (ng/mL)	CV (%)	Std. dev. (ng/mL)	CV (%)
1	<b>452.6</b>	30.1	6.7%	30.1	6.7%
2	<b>843.9</b>	72.6	8.6%	75.5	9.0%

The precision of IB10 sphingotest® SOB was determined using samples where recombinant NT-proBNP was added to normal human plasma at three concentrations (Table 3C). The within-run and total precision was performed in two runs per day, in replicates of 5 per run at each concentration level for a 20 day period for a total number of repetitions of 200 at each concentration level. The within-run and total coefficients of variation (CVs) were computed according to CLSI guideline EP05-A3.<sup>41</sup>

Table 3C.

IB10 sphingotest® SOB - Assay Precision - NT-proBNP

Sample	Mean (pg/mL)	Within-Run Precision		Total Precision	
		Std. dev. (pg/mL)	CV (%)	Std. dev. (pg/mL)	CV (%)
1	<b>130.07</b>	16.65	12.8%	17.95	13.8%
2	<b>434.19</b>	51.23	11.8%	53.84	12.4%
3	<b>1615.8</b>	184.20	11.4%	187.43	11.6%

## WHOLE BLOOD Vs. PLASMA COMPARISON

A comparison study was performed using whole blood and plasma samples. Using a Passing-Bablok regression analysis comparing the whole blood (WB) concentrations versus the corresponding plasma concentrations (PL) from the same subject samples, the following relationships were determined:

$$WB = 1.00 \text{ (95% C.I. } [0.93-1.07] \text{)} PL + 0.01 \text{ ng/mL - cTnI}$$

$$WB = 1.01 \text{ (95% C.I. } [0.97-1.06] \text{)} PL + 2.72 \text{ pg/mL - NT-proBNP}$$

$$WB = 1.03 \text{ (95% C.I. } [0.979-1.087] \text{)} PL - 9.1 \text{ ng/mL - D-Dimer}$$

## **Expected Values**

### **UPPER REFERENCE LIMIT – cTnI**

From a population of 224 individuals, the IB10 sphingotest® SOB was used to determine the concentration upper reference limit of cTnI. This population included apparently healthy individuals.

The 99<sup>th</sup> percentile upper reference limit is 0.10 ng/mL.

### **RECOMMENDED DECISION THRESHOLD VALUES – NT-proBNP**

From calibration based on the reference Roche Elecsys® proBNP assay as measured on both the Roche Elecsys and the Ortho VITROS® Immunodiagnostic Systems, the recommended Decision Threshold Values for the IB10 sphingotest® SOB (NT-proBNP) are:

Patients under 75 years of age: 125 pg/mL

Patients 75 years of age and older: 450 pg/mL

Each laboratory should establish a reference range that represents the patient population that is to be evaluated.

### **UPPER REFERENCE LIMIT – D-Dimer**

From a population of 244 individuals, the IB10 sphingotest® SOB was used to determine the concentration upper reference limit of D-Dimer. This population included apparently healthy individuals. The 95<sup>th</sup> percentile upper reference limit, using lithium heparin as anticoagulant, is 446.8 FEU ng/mL. Each laboratory should establish a reference range that represents the patient population that is to be evaluated at their facility.

## **METHOD COMPARISON**

Equivalence studies were performed between the IB10 sphingotest® SOB using the Nexus IB10 Analyzer, and the Ortho VITROS® Troponin I ES and NT-proBNP Tests.

### **cTnI**

A total of 253 samples were tested within a concentration range of cTnI of 0.05 ng/mL to 30 ng/mL. The Passing-Bablok regression was:

**IB10 sphingotest® SOB (TnI) = 0.80 (VITROS TnI ES Test) + 0.00 ng/mL**

**Correlation coefficient, rho = 0.92**

### **NT-proBNP**

A total of 321 samples were tested within the range of 30 - 5000 ng/mL. The Passing-Bablok regression was:

**IB10 sphingotest® SOB (NT-proBNP) = 0.97 (Roche Elecsys® proBNP II assay)-11.81 pg/mL**

**Correlation coefficient, r = 0.96**

### **D-Dimer**

A total of 197 samples were tested within a concentration range of D-Dimer of 100 FEU ng/mL to 4000 FEU ng/mL. The Passing-Bablok regression was:

**IB10 sphingotest® SOB (D-Dimer) = 1.21 (Cobas Integra D-Dimer) - 85.9 ng/mL**

**Correlation coefficient, rho = 0.87**

## **REFERENCES**

1. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, on behalf of the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics—2012 update: a report from the American Heart Association. Circulation 2012;125:e2-e220.
2. Cardiovascular Diseases, World Health Organization factsheet. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/index.html>
3. World Health Organization. Report of the Joint International Society and Federation of Cardiology/ World Health Organization Task Force on Standardization of Clinical Nomenclature. Nomenclature and criteria of diagnosis of ischemic heart disease. Circulation 1979;59:607-9.
4. Thygesen K, Alpert JS, Jaffee AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD; Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. third universal definition of myocardial infarction. Eur Heart J 2012;33:2551-67; Circulation 2012;126:2020-35; J Am Coll Cardiol 2012;60:1581-98.
5. Apple FS, Voss E, Lund L, et al. Cardiac troponin CK-MB and myoglobin for the early detection of acute myocardial infarction and monitoring of reperfusion following thrombolytic therapy. Clin Chim Acta 1995;237:59-66.

6. Adams JE, Bodor GS, Davila-Roman VG, et al. Cardiac troponin I: a marker with high specificity for cardiac injury. *Circulation* 1993;88:101-6.
7. Heidenreich PA, Alloggiamento T, Melsop K, et al. The prognostic value of troponin in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome: a meta analysis. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:478-85.
8. Morrow DA, Rifai N, Tanasijevic MJ, et al. Clinical efficacy of three assays for cardiac troponin I for risk stratification in acute coronary syndromes- a TIMI 11b substudy. *Clin Chem* 2000;46:453-60.
9. Reichlin T, Irfan A, Twerenbold R, et al. Utility of absolute and relative changes in cardiac troponin concentrations in the early diagnosis of acute myocardial infarction. *Circulation* 2011;124:136-45.
10. Jaffee AS, Apple FS, Morrow A, et al. Being rational about (im)precision: a statement from the biochemistry subcommittee of the Joint European Society of Cardiology/ American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association/World Heart Federation Task Force for the Definition of Myocardial Infarction. *Clin Chem* 2010;56:941-3
11. Consensus Recommendations for the Management of Chronic Heart Failure. *AM J Cardiol* 1999;83(2A):1A-38A.
12. de Bold AJ. Heart atria granularity effects of changes in water-electrolyte balance. *Proc Soc Exp Biol Med* 1979;161:508-11.
13. de Bold AJ, Borenstein HB, Veress AT, et al. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extracts in rats. *Life Sci* 1981;28:89-94
14. Hall, C. Essential biochemistry and physiology of (NT-pro) BNP. *Eur J Heart Fail* 2004;6:257-60.
15. Gotze JP, Kastrup J. Plasma pro-brain natriuretic peptides are strong biochemical markers in clinical cardiology. *Scan J Clin Lab Invest* 2001;61, Suppl 234:47-51.
16. The Criteria Committee of the New York Heart Association. Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels. 9th ed. Boston, Mass: Little, Brown and Co; 1994:253-256.
17. Costello-Boerrigter LC, Burnett JC. The prognostic value of N-terminal proB-type natriuretic peptide. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2005;2:194-201.
18. Cowie MR, Jourdain P, Maisel A, et al. Clinical applications of B-type natriuretic peptide (BNP) testing. *Eur Heart J* 2003;24:1710-18.
19. Mair J, Hammerer-Lercher A, Puschendorf B. The Impact of cardiac natriuretic peptide determination on the diagnosis and management of heart failure. *Clin Chem Lab Med* 2001;39:571-88.
20. McDonagh TA, Holmer S, Raymond I, et al. NT-proBNP and the diagnosis of heart failure: a pooled analysis of three European epidemiological studies. *Eur J Heart Fail* 2004;6:269-73.
21. Anderson FA, Wheeler HB, Goldger RJ et al. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatalities of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 1991;151:933-8.
22. Kyrle PA, Eichinger S. Deep vein thrombosis. *Lancet* 2005;365:1163-74.
23. Carson JL, Kelley MA, Duff A, et al. The clinical course of pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1992;326:1240-5.
24. Perrier A, Roy PM, Aujesky D, et al. Diagnosing pulmonary embolism in outpatients with clinical assessment, d dimer measurement,venous ultrasound, and helical computed tomography: a multicenter management study. *Am J Med* 2004;116:291-9.
25. Budzynski AJ, Marder VJ, Parker ME, et al. Antigenic markers of fragment DD,a unique plasmic derivative of human crosslinked fibrin. *Blood* 1979;54:794-804.
26. O'Shaughnessy, D Makris, M, Lillicrap D, eds. In: *Practical Hemostasis and Thrombosis*, 2nd ed. Oxford, UK: Blackwell Publishing Ltd ;2012
27. Charles WF, Victor JM. A molecular model of plasmic degradation of crosslinked fibrin. *Semin Thromb Hemost* 1982;8:25-35.
28. DeLemos JA, Morrow DA, Bentley, et al. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2001;345:1014-21.
29. Jernberg T, Stridsberg M, Venge P, et al. N-terminal pro brain natriuretic peptide on admission for early risk stratification of patients with chest pain and no ST segment elevation. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:437-45.
30. Galvani M, Ferrini D, Ottani F. Natriuretic peptides for risk stratification of patients with acute coronary syndrome. *Eur J Heart Fail* 2004;6:327-33.
31. Ndrepepa MD,Braun S,Niemoller K, et al. Prognostic value of N-terminal brain natriuretic peptide in patients with chronic stable angina. *Circulation* 2005;112: 2102-7.
32. Peacock WF, De Marco T, Fonarow GC, et al. Cardiac troponin and outcome in acute heart failure. *N Engl J Med* 2008;358:2117-26
33. Xue Y, Clopton P, Peacock WF, Maisel A. Serial changes in high sensitive troponin I predict outcomes in patients with decompensated heart failure. *Eur J Heart Fail* 2011;13:37-42.
34. Sakhija R, Green S, Oestreicher EM, Sluss PM, et al. Amino-terminal pro-brain natriuretic peptide ,brain natriuretic peptide and troponin T for prediction of mortality in acute heart failure. *Clin Chem* 2007;53:412–20.
35. Sundstrom J, Ingelsson E, Berglund L, et al. Cardiac troponin-I and risk of heart failure: a community-based cohort study. *Eur Heart J* 2009;30:773–81.

36. Di Nisio M, Squizzato A, Rutjes AWS, et al. Diagnostic accuracy of D-dimer test for exclusion of venous thromboembolism:a systematic review. *J Thromb Haemost* 2007;5:296-304.
37. Buller HR, Ten Cate-Hoek AJ, Hoes AW, et al. Safely ruling out deep venous thrombosis in primary care. *Ann Intern Med* 2009;150:229-35.
38. Lee-Lewandrowski E, Nichols J, Vann Cott E,et al. Implementation of a rapid whole blood D-dimer test in the emergency department of an urban academic medical center: impact on ED length of stay and ancillary test utilization. *Am J Clin Pathol* 2009;132:326-31.
39. Tholen DW, Linnet K, Kondratovich M et al. NCCLS. Protocols for Determination of Limits of Detection and Limits of Quantitation; Approved Guideline, NCCLS document EP17-A, Volume 24 Number 35, 2004.
40. McEnroe, RJ, Burnett, MF, Powers, DM, et al. CLSI Interference Testing in Clinical Chemistry; Approved Guideline – Second Edition. CLSI Document EP7-A2, Volume 25 Number 27, 2005.
41. Tholen DW Kallner A, Kennedy JW et al. NCCLS. Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods: Approved Guideline-Second Edition. NCCLS document EP5-A2, Volume 25 Number 27, 2004.

# IB10 sphingotest® SOB

## Troponin I/NT-proBNP/D-Dimer

Für die quantitative Bestimmung von

Troponin I, NT-proBNP und D-Dimer in menschlichem Lithiumheparin-Vollblut und -Plasma

### Erklärung der Symbole

	CE-Konformitätskennzeichnung
	Hersteller
	Katalognummer
	Ablaufdatum/Verwenden bis
	Chargennummer
	Medizinprodukt zur <i>In-vitro</i> -Diagnostik
	Gebrauchsanweisung lesen
	Bei 2 °C bis 8 °C lagern
	Autorisierter Vertreter in Europa
	Enthält ausreichend Material für <n> Tests
	Nicht wiederverwenden
	Seriennummer
	Mit Beschriftung nach oben einlegen

# **IB10 sphingotest® SOB**

## **Troponin I/NT-proBNP/D-Dimer**

### **Zum Gebrauch als *In-vitro*-Diagnostikum**

#### **VERWENDUNGSZWECK**

Der IB10 sphingotest® SOB ist ein schneller patientennaher (POC) Immunoassay für die quantitative *In-vitro*-Bestimmung von kardialem Troponin I (cTnI), N-terminalem pro-Brain natriuretischem Peptid (NT-proBNP) und D-Dimer in Lithiumheparin von humanem Vollblut und Plasma. Der IB10 sphingotest® SOB ist zur Verwendung in Verbindung mit dem Nexus IB10 Analysegerät bestimmt und bietet quantitative Ergebnisse innerhalb von 20 Minuten.

Das SOB (Kurzatmigkeit) Testpanel ist vorgesehen als Hilfe bei der Differentialdiagnose und Prognosebeurteilung von Patienten mit Symptomen wie Brustschmerzen, die häufig von Atemproblemen begleitet werden. Einzelne oder zusammen mit anderen können diese Marker: bei der Diagnose von Myokardinfarkt (MI) helfen, bei der Risikoabschätzung bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom (AKS) einschließlich Vorhersage der Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung von Herzinsuffizienz (HI) helfen, bei der Diagnose, Beurteilung des Schweregrads und Wahrscheinlichkeit für das Überleben einer HI helfen und bei der Bestimmung der Wahrscheinlichkeit zum Ausschluss von Patienten helfen, bei denen klinische Symptome von venöser Thromboembolie (VTE) vorliegen, einschließlich Lungenembolie (LE) und tiefe Venenthrombose (TVT). Der Test ist ausschließlich für den professionellen Gebrauch vorgesehen und kann im Zentrallabor von Krankenhäusern und alternativen Einrichtungen, wie Notdienst, Intensivstationen und anderen Einrichtungen verwendet werden, bei denen ein patientennahe Tests durchgeführt werden.

#### **ZUSAMMENFASSUNG UND ERKLÄRUNG DES TESTS**

##### **cTnI**

AKS, einschließlich koronarer Herzerkrankung (HKE) und Angina Pectoris (AP) ist die Hauptursache für Morbidität und Mortalität bei Männern und Frauen, die in den USA mehr als 16 Mio. Menschen betrifft. Das Erscheinungsbild von AKS ist unterschiedlich, wobei der akute Myokardinfarkt (MI) das dramatischste Erscheinungsbild ist. Die Symptome können sich plötzlich entwickeln. In 2008 traten in den USA mehr als 800.000 neue MIs auf.<sup>1</sup> Auf internationaler Ebene meldet die Weltgesundheitsorganisation (WHO) über 7,2 Mio. Todesfälle pro Jahr durch HKE. Es wird geschätzt, dass in 2008 weltweit 17,3 Mio. Menschen aufgrund von Herz-Kreislauf-Erkrankungen starben.<sup>2</sup> Dies schließt Tote durch HKE und Schlaganfälle ein.

Seit über 30 Jahren empfiehlt die WHO, dass die Diagnose von MI durch positive Befunde von mindestens zwei der folgenden drei Kriterien begleitet wird: (1) Patientenanamnese/physische Untersuchung; (2) Elektrokardiogramm; (3) Änderung der Blutwerte von Herzproteinmarkern.<sup>3</sup> Früher war der beliebteste Marker Kreatinkinase (MB-Isoenzym), die Forschung der letzten 20 Jahre hat jedoch bestätigt, dass Proteine des quergestreiften Herzmuskels aus dem Troponin-Komplex (cTnI oder cTnT) wesentlich genauer und empfindlicher bei Differentialdiagnose sind. Die Patientenanamnese und physische Untersuchung sind kritisch, liefern aber häufig keine ausreichenden Informationen, um AMI von anderen Herzanomalien zu unterscheiden. Sind keine gut definierten elektrokardiographischen ST-Segment-Erhöhungen vorhanden sind Troponinmessungen unerlässlich für die genaue Diagnose von AKS.<sup>4</sup>

Die zeitweise Freigabe von cTnI in das Serum wurde untersucht und mit der anderer bewährter Herzmarker verglichen, etwa Kreatinkinase MB (CK-MB) und Myoglobin.<sup>5</sup> Nach der Myozytennekrose wird cTnI in den Kreislauf mit Werten freigegeben, die die obere Referenzgrenze von normal innerhalb von 4-6 Stunden übersteigt und nach 12-24 Stunden Spitzenwerte erreicht.<sup>6</sup> Dieses frühe Freigabeprofil ähnelt dem von CK-MB. CK-MB-Werte kehren aber nach etwa 72 Stunden wieder auf Normalwerte zurück, während die Werte von cTnI 5-7 Tage erhöht bleiben.

Seit der Einführung der ersten handelsüblichen Assays für Troponin I im Jahr 1996 bestätigten zahlreiche klinische Studien, dass cTnI der Biomarker der ersten Wahl bei der Identifizierung einer Kardiomyozyten-Ischämie und Nekrose ist.<sup>7</sup> Sogar niedrige cTnI-Werte gerade oberhalb des 99. Perzentils von Werten, die von einer normalen Referenzpopulation stammen, deuten auf ein erhöhtes Risiko hin. Um sicherzustellen, dass die Testergebnisse so genau wie möglich interpretiert werden, empfehlen Konsensusgruppen heute einstimmig, dass Patienten mit niedrigen Troponinwerten bei der Vorstellung, insbesondere wenn kein EKG-Beleg vorliegt, zwei weitere Male innerhalb der nächsten 12-24 Stunden getestet werden, um festzustellen, ob cTnI tatsächlich während der ersten 24 Stunden nach der Vorstellung des Patienten mit Symptomen von Brustschmerzen beim medizinischen Personal tatsächlich steigt.<sup>4,8-10</sup>

##### **NT-proBNP**

HF ist eine schwächende Krankheit, an der mehr als sechs Millionen Menschen in den USA leiden und der etwa 280.000 Todesfälle pro Jahr zugeschrieben werden.<sup>1</sup> In den USA ist es die sich am stärksten zunehmende Kreislauferkrankung, und es wird geschätzt, dass etwa 20 Millionen weitere Amerikaner an einer asymptomatischen Herzerkrankung leiden.<sup>11</sup>

Die Klasse der kardialen Neurohormone wurde zuerst von de Bold *et al* beschrieben.<sup>12,13</sup> Diese Familie von strukturell ähnlichen, jedoch genetisch

unterschiedlichen Molekülen umfasst BNP, atriales natriuretisches Peptid (ANP) und C-Typ-natriuretisches Peptid (CNP). Diese drei natriuretischen Peptide (NPs) sind synthetisiert als hochmolekulare Präkursoren. NT-proBNP ist ein Spaltungsprodukt des pro-brain natriuretischen Peptids (proBNP). Das Vorläufer-Molekül proBNP ist ein Peptid, das aus 108 Aminosäuren besteht. Während der intrazellulären Peptidreifung führt die Spaltung dieses Vorläufer-Moleküls durch eine Endoproteinase zur Bildung des biologisch aktiven BNP-Peptids und des biologisch inaktiven 76-Aminosäuren-N-terminalen Fragments NT-proBNP.<sup>14,15</sup>

Die NPs besitzen potente diuretische, natriuretische und vasodilatorische Eigenschaften und werden als wertvolle Diagnose- und Prognosemarker bei Herz-Kreislauferkrankungen angesehen, insbesondere bei Patienten mit New York Heart Association (NYHA) Klasse I-IV HF.<sup>16-18</sup> Insbesondere Messungen der Plasmakonzentration von NT-proBNP kann ein wichtiges Hilfsmittel bei der Diagnose und Beurteilung der Schwere der HF bei Patienten sein.<sup>19,20</sup>

## D-Dimer

VTE ist eine Krankheit, die TVT und LE umfasst und mit einer signifikanten Morbidität und Mortalität assoziiert wird.<sup>21</sup> Mehr als 75 % der Patienten, bei welchen TVT vermutet wird und die einer klinischen Standarduntersuchung unterzogen werden, einschließlich Kompressionsultraschall der Beine, haben jedoch keine TVT.<sup>22</sup> LE tritt häufig infolge von TVT der unteren Extremitäten auf und jährlich hat die LE bei etwa 300.000 Amerikanern tödliche Folgen, wobei die Mehrheit infolge einer nicht ordnungsgemäßen und schnellen Diagnose stirbt.<sup>23</sup> Wie bei TVT liegt das Problem darin, dass die meisten Patienten mit Symptomen letztendlich keine thromboembolische Störung aufweisen. Die endgültige Diagnose von LE kann auch kostenintensive und invasive Verfahren, einschließlich Angiographie, erfordern.<sup>24</sup> Ein schneller und kostengünstiger Test zum Ausschluss dieser Erkrankungen (mit einem hoch negativen prädiktiven Wert) ist sinnvoll, um VTE bei der Mehrheit der Patienten, die Symptome aufweisen, auszuschließen.

D-Dimere sind Abbauprodukte des kreuzverlinkten Fibrins (FDP) und ihr Vorliegen im menschlichen Blut ist ein Indikator für die fibrinolytische Aktivität.<sup>25</sup> Unter normalen physiologischen Bedingungen erhält das hämostatische System das Gleichgewicht zwischen der Gerinnselbildung und Gerinnselauflösung aufrecht. Die Hämostase erfordert die Interaktion von Thrombozyten, Koagulations- und fibrinolytischen Faktoren, Endothel-, pro-inflammatorischen und anti-inflammatorischen Mediatoren sowie Leukozyten. Der Koagulationssignalweg, der zur Gerinnselbildung führt, wird über einen Kaskadenprozess eingeleitet, der mehrere enzymatische Umwandlungen von inaktiven Vorläufermolekülen in aktive Enzyme umfasst. Der letzte Schritt in dieser Amplifikationskaskade führt zu einer Umwandlung von Fibrinogen in lösliche Fibrinmonomere durch Thrombin. Fibrinmonomere polymerisieren spontan und die D-Domänen werden kovalent durch den aktivierte Faktor XIII (XIIIa) kreuzverlinkt.<sup>26</sup>

Die Gerinnselbildung wird durch plasminvermittelte Fibrinolyse ausgeglichen. Eines der Abbauprodukte des kreuzverlinkten Fibrinabbaus ist die kovalent verlinkte D-Domäne, das sogenannte Fibrinfragment D-Dimer. Diese Dimere liegen sowohl in frisch gebildeten Fibringerinnseln als auch in den Produkten der Fibrinolyse vor.<sup>27</sup>

## NUTZEN SIMULTANER BESTIMMUNGEN VON TnI, NT-proBNP UND D-Dimer

Simultane TnI, NT-proBNP- und D-Dimer-Messungen bieten ergänzende (synergistische) Informationen, die Ärzten bei informationsbasierten Entscheidungen über Diagnose, Prognose und Behandlung sowohl von AKS als auch HF helfen. Studien mit Einzelpersonen mit schwerem AKS oder chronischer stabiler Angina zeigten, dass simultane TnI/NT-proBNP-Messungen wertvolle Informationen zu den diagnostischen und prognostischen Ergebnissen liefern, einschließlich der Wahrscheinlichkeit des kurz- sowie langfristigen Überlebens, sowie zu der Wahrscheinlichkeit der Entwicklung von HF.<sup>28-31</sup>

Bei Patienten mit chronischer oder akuter dekompensierter HF helfen die cTnI-Messungen durch ergänzende Informationen zu NPs bei der Beurteilung und Behandlung von Patienten. Erhöhte TnI-Werte prognostizieren bei HF eine erhöhte Morbidität und Mortalität.<sup>32-35</sup> Dies gilt vor allem für Patienten mit akuter dekompensierter HF, bei der erhöhte cTnI-Werte mit einer höheren Todesrate im Krankenhaus assoziiert sind. Verwendung von D-Dimer zusammen mit einem klinischen Vortest-Wahrscheinlichkeitsmodell erhöht die Fähigkeit, bei Patienten, die klinische Symptome einschließlich Kurzatmigkeit aufzuzeigen, DVT und PE auszuschließen.<sup>36,37</sup> Außerdem hat sich herausgestellt, dass patientennahe Tests die Zahl der Krankenhausaufnahmen aus der Unfallambulanz wegen möglicher VTE um 14% senken und verbessert die Durchlaufzeit von 25 Minuten im Vergleich zu 2,5 Stunden, wenn eine zentrale Laboreinrichtung verwendet wird.<sup>38</sup>

## PRINZIP

Das Nexus Dx Immunohistochemische System kombiniert Chemie mit Mikrofluidik und Zentrifugalfloss, um schnell ein zellenfreies Plasma aus Vollblut vorzubereiten, das dann durch einen Kanal zum Rehydrieren, löslich machen und Mischen mit gefriergetrockneten Immunkonjugaten geleitet werden kann. Mit einer Kombination aus aktivem Fluss und Kapillarfunktion wird die Testprobe innerhalb von 20 Minuten mit einem optischen Signalwert proportional zur Analytkonzentration gemessen.

Nach der Zugabe der Patientenprobe wird der Test im Nexus IB10 Analysegerät durchgeführt, das die Temperatur der Disk ebenso kontrolliert wie die Sequenz, Zentrifugalfloss, Mischung, Inkubationszeit, abschließende Signalmessung, Quantifizierung und Meldung der Ergebnisse. Die Testdisk umfasst auch eine positive interne Kontrolle, um sicherzustellen, dass die Testdisk korrekt betrieben wurde. Jede Charge ist kalibriert, um sicherzustellen, dass

die Variabilität zwischen den Chargen zu minimieren. Chargenspezifische Kalibration zusammen mit zusätzlichen Informationen wie Ablaufdatum der Charge, ist auf einem QR-Codeetikett enthalten, das auf jeder Disk klebt. Externe Kontrollen sollten in angemessenen zeitlichen Abständen getestet werden, um zu bestätigen, dass das System und die Testcharge in annehmbaren Grenzen funktionieren.

## REAGENZIEN

Der IB10 sphingotest® SOB enthält alle Reagenzien, die zur Beurteilung der Werte von cTnI, NT-proBNP und D-Dimer erforderlich sind, einschließlich farbstoffkonjugierte, analytenspezifische Detektionsantikörper, biotinkonjugierte, analytenspezifische Fängerantikörper und auf dem Erkennungsbereich auf der Disk immobilisiertes Streptavidin. Jede einzelne Analyse wird in einem separaten Reaktionsbereich durchgeführt.

## PACKUNGSSINHALT

Jede Box hat folgenden Inhalt:

- 10 IB10 sphingotest® SOB-Disks, jede einzeln versiegelt in einer Folientasche mit Trockenmittel.
- 1 Gebrauchsanweisung (IFU).

## ERFORDERLICHE, JEDOCH NICHT BEREITGESTELLTE MATERIALIEN/GERÄTE

1. Nexus IB10 Analysegerät - Modell #BCA-IB10.
2. Handelsübliche Troponin I-, NT-proBNP- und D-Dimer-Kontrollen für externe Qualitätskontrolle (QC). Wenden Sie sich an den Händler in Ihrem Bereich, um empfohlene externe QC- Materialien oder damit verbundene technische Hilfe zu erhalten.
3. Kalibrierte, wiederverwendbare feste oder variable Volumenpipetten, die äußerst präzise und genau 500 µl Vollblut oder Plasma abgeben können.
4. Einweg-Pipettenspitzen zur Aufnahme und Abgabe von 500 µl Vollblut oder Plasma.

## VORSICHTSMAßNAHMEN UND WARNHINWEISE

- Nur für die Verwendung in der *In-vitro*-Diagnostik.
- Gebrauchsanweisung genau beachten.
- Stellen Sie vor dem Testen von Kontrollen oder Patientenproben sicher, dass die Software des Analysegeräts auf die neueste Version aktualisiert ist. Genaue Anweisungen erhalten Sie im Handbuch des Nexus IB10.
- Einweghandschuhe beim Umgang mit Proben tragen.
- Proben vorsichtig behandeln. Proben und gebrauchte Testdisks sollten als potenziell infektiös behandelt und als biologisches Gefahrenmaterial gemäß örtlicher Vorschriften entsorgt werden.
- Waschen Sie nach der Handhabung Ihre Hände gründlich.
- Die Ergebnisse, die über den IB10 sphingotest® SOB erhalten werden, stellen keine endgültige Diagnose dar und sollten von einem Arzt zusammen mit anderen entsprechenden Ergebnissen und klinischen Befunden des Patienten interpretiert werden.
- Test im versiegelten Beutel lassen, bis er gebraucht wird.
- Den Test nicht verwenden, wenn der Beutel beschädigt oder die Versiegelung gebrochen ist.
- Den Test nicht nach Ablauf des Haltbarkeitsdatums verwenden, das auf den Beutel gedruckt ist.
- Vor Gebrauch den ungeöffneten Beutel mindestens 15 Minuten lang bei Raumtemperatur (19 bis 25 °C/66 bis 77 °F) hinlegen.
- Achten Sie beim Umgang mit dem Test immer auf Sauberkeit. Vermeiden Sie Kontamination durch Fingerabdrücke oder Fremdkörper. Den Probenkanaleingang nicht kontaminieren.
- Die Testdisk nicht fallen lassen oder beschädigen.
- Die Testdisk sollte sofort nach Injektion der Probe in die Disk mit der Beschriftung nach oben in den Schacht des Nexus IB10 Analysegeräts gelegt werden.
- Die Disk nicht umdrehen.
- Dies ist ein quantitativer Test; aus diesem Grund sollte keine visuelle Interpretation der Ergebnisse durchgeführt werden.

## LAGERUNG UND STABILITÄT

- Lagern Sie den IB10 sphingotest® SOB bei 2 bis 8 °C (35 bis 46 °F), bis das auf dem Beutel aufgedruckte Haltbarkeitsdatum abgelaufen ist.
- Der IB10 sphingotest® SOB ist in seinem versiegelten Beutel bei 18 bis 30 °C (64 bis 86 °F) für 30 Tage stabil, sofern das Haltbarkeitsdatum, das auf den Beutel gedruckt ist, nicht überschritten wird.

## PROBENENTNAHME UND VORBEREITUNG

- Der IB10 sphingotest® SOB wird mit Lithiumheparin-Vollblut- oder Plasmaproben durchgeführt.
- Da Testproteine relativ unstabil sind, wird empfohlen, die Proben so bald wie möglich zu testen.
- Vollblut muss innerhalb von 24 Stunden nach Entnahme getestet werden.
- Plasmaproben sollten bei -20 °C (-4 °F) oder niedriger eingefroren werden, wenn eine längere Lagerung notwendig ist.
- Lassen Sie Proben vor dem Testen auf Raumtemperatur (19 bis 25 °C/66 bis 77 °F) aufwärmen.
- Bei Serientests des selben Patienten während der 0-12/24 stündigen Triageperiode sollte der gleiche Probentyp (Vollblut oder Plasma) verwendet werden.
- Es wird empfohlen, die Proben so bald wie möglich zu testen.

## VERFAHREN

### Nexus IB10 Analysegerät

#### Lesen Sie die Gebrauchsanweisung des Nexus IB10 Analysegeräts

Hinweise zu Installation und Einrichtung des Analysegeräts und die vollständige Gebrauchsanweisung finden Sie im **Benutzerhandbuch des Nexus IB10 Analysegeräts**. Der Bediener muss die Gebrauchsanweisung vor Gebrauch lesen, um sich mit dem korrekten Betrieb und den Qualitätskontrollverfahren vertraut zu machen.

## DURCHFÜHRUNG VON SYSTEMPRÜFUNG UND DISKKALIBRIERUNG

Bei jedem Einschalten des Nexus IB10 Analysegeräts wird automatisch ein Selbsttest durchgeführt. Der QR-Code auf jeder Disk enthält Informationen für die Diskkalibrierung, die das Analysegerät automatisch ausliest, wenn ein Test durchgeführt wird.

## DURCHFÜHREN VON QC MIT EXTERNEN KONTROLLEN

Der Hersteller empfiehlt den Gebrauch von handelsüblichen Troponin I-, NT-proBNP- und D-Dimer-Kontrollen (bitte siehe Abschnitt **Erforderliche, jedoch nicht bereitgestellte Materialien/Geräte**). Stellen Sie sicher, dass die Kontrollen gemäß der entsprechenden Gebrauchsanweisung (IFU) gehandhabt und vorbereitet werden.

1. Nehmen Sie einen ungeöffneten Testbeutel aus dem Kühlgerät und lassen Sie ihn mindestens 15 Minuten vor dem Test bei Raumtemperatur (19 bis 25 °C/66 bis 77 °F) liegen.
2. Öffnen Sie den Beutel und entnehmen Sie die Testdisk.
3. Legen Sie die Testdisk auf eine gerade Oberfläche.
4. Drücken Sie auf dem Nexus IB10 Analysegerät auf **New Analysis** (Neue Analyse).
5. Das Analysegerät führt eine allgemeine Systemprüfung durch.
6. Mischen Sie das externe Qualitätskontrollröhrchen, indem Sie das Röhrchen vor der Probenentnahme mehrere Male vorsichtig umdrehen.
7. **Testen der externen Kontrollprobe auf dem IB10 sphingotest® SOB**
  - Ziehen Sie mit einer Präzisionspipette (fest oder auf 500 µl eingestellt) die gut gemischte externe Qualitätskontrollprobe in die Pipettenspitze.
  - Platzieren Sie die kegelförmige Pipettenspitze in einem Winkel von 45° und durchstechen Sie das X auf dem roten Punkt, um den Probenkanaleingang zu öffnen.
  - Exprimieren Sie langsam die externe Kontrollprobe in den Eingang und üben Sie dabei minimale, aber durchgehende Kraft auf den Pipettenkolben aus.
  - Exprimieren Sie die Probe bis zum **ersten Stopp** auf der Pipette mit einer Geschwindigkeit, bei der die Flüssigkeit den Kanal vollständig

füllen kann und jeglichen Gegendruck beseitigt, der zum Verschütten der Probe oder der Einführung von Luftblasen führen kann.

- Drücken Sie auf der Anzeige des Nexus IB10 Analysegeräts auf **QC**.
- Wenn die Schublade sich öffnet, legen Sie die gefüllte Testdisk in die Schublade und drücken Sie auf **Run** (Start).
- Die Schublade schließt sich und es wird ein Gültigkeitstest der Disk durchgeführt.
- Ein Bildschirm zur Auswahl der Qualitätskontrollmaterialien wird angezeigt (siehe bitte den Abschnitt **Qualitätskontrolleinstellungen** der **Gebrauchsanweisung des Nexus IB10 Analysegeräts**, um Informationen darüber zu erhalten, wie Qualitätskontrollmaterial [externe Kontrolle] aktualisiert wird).
- Wählen Sie das Qualitätskontrollmaterial, das getestet werden soll.
- Drücken Sie auf der Anzeige des Nexus IB10 Analysegeräts auf **OK**.
- Nach 20 Minuten zeigt das Nexus IB10 Analysegerät die Ergebnisse auf dem Bildschirm an.
- Ergebnisse werden automatisch ausgedruckt (wenn dies bei der Einrichtung so ausgewählt wurde) oder nach Drücken von **Print** (Drucken).
- Wenn der Test abgeschlossen ist, analysieren und vergleichen Sie die Ergebnisse mit den Sollwerten, die in der Gebrauchsanweisung der externen Kontrolle als externe Kontrollwerte bei Messung mit dem IB10 sphingotest® SOB aufgeführt sind.
- Nehmen Sie die Testdisk heraus und entsorgen Sie sie in einem passenden Sammelgefäß.
- Wenn die externe Kontrollergebnisse außerhalb des Sollbereichs liegen, lesen Sie den Abschnitt Qualitätskontrolle unten.

*Hinweis: Wird der Testlauf abgebrochen, bevor ein Testergebnis angezeigt wird, kann die Testdisk nicht wiederverwendet werden und sollte angemessen entsorgt werden.*

## TESTEN VON PATIENTENPROBEN AUF DEM NEXUS IB10 ANALYSEGERÄT

1. Nehmen Sie einen ungeöffneten Testbeutel aus dem Kühlgerät und legen Sie ihn mindestens 15 Minuten vor dem Test bei Raumtemperatur (19 bis 25 °C/66 bis 77 °F) hin.
2. Öffnen Sie den Beutel und entnehmen Sie die Testdisk.
3. Legen Sie die Testdisk auf eine gerade Oberfläche.
4. Drücken Sie auf dem Nexus IB10 Analysegerät auf **New Analysis** (Neue Analyse).
5. Das Analysegerät führt eine allgemeine Systemprüfung durch.
6. Geben Sie die Patientenkennung manuell ein (bis zu 14 Zeichen können für die Kennung verwendet werden) oder geben Sie die Patientenkennung mit dem Strichcodeleser ein.
7. Vermischen Sie das Röhrchen mit der Vollblutprobe des Patienten, indem Sie das Röhrchen vor dem Test mehrere Male umdrehen.
8. **Testen der Patientenprobe auf dem IB10 sphingotest® SOB**
  - Ziehen Sie mit einer Präzisionspipette (fest oder auf 500 µl eingestellt) die gut gemischte Patientenprobe in die Pipettenspitze.
  - Platzieren Sie die kegelförmige Pipettenspitze in einem Winkel von 45° und durchstechen Sie das X auf dem roten Punkt, um den Probenkanaleingang zu öffnen.
  - Exprimieren Sie langsam die Patientenprobe in den Eingang und üben Sie dabei minimale, aber durchgehende Kraft auf den Pipettenkolben aus.
  - Exprimieren Sie die Probe bis zum **ersten Stopp** auf der Pipette mit einer Geschwindigkeit, bei der die Flüssigkeit den Kanal vollständig füllen kann und jeglichen Gegendruck beseitigt, der zum Verschütten der Probe oder der Einführung von Luftblasen führen kann.
  - Drücken Sie auf der Anzeige des Nexus IB10 Analysegeräts auf **OK**.
  - Wenn die Schublade sich öffnet, legen Sie die gefüllte Testdisk in die Schublade und drücken Sie auf **Run** (Start).
  - Nach 20 Minuten zeigt das Nexus IB10 Analysegerät die Ergebnisse auf dem Bildschirm an.
  - Ergebnisse werden automatisch ausgedruckt (wenn dies bei der Einrichtung so ausgewählt wurde) oder nach Drücken von **Print** (Drucken).
  - Nehmen Sie die Testdisk heraus und entsorgen Sie sie in einem passenden Sammelgefäß.

*Hinweis: Wird der Testlauf abgebrochen, bevor ein Testergebnis angezeigt wird, kann die Testdisk nicht wiederverwendet werden und sollte angemessen entsorgt werden.*

## **INTERPRETATION DER TESTERGEBNISSE – Troponin I**

Der Bereich der Troponin I-Konzentration, die vom Nexus IB10 Analysegerät ausgegeben wird, ist 0,05 ng/ml bis 30,0 ng/ml. Ergebnisse unterhalb oder oberhalb dieses Bereichs werden als „< 0,05 ng/ml“ bzw. „> 30,0 ng/ml“ angezeigt.

- **Empfohlene Entscheidungsschwellenwerte:**
  - 99. Perzentil Referenzpopulation Grenze: 0,10 ng/ml

## **INTERPRETATION DER ERGEBNISSE – NT-proBNP**

Der Bereich der NT-proBNP-Konzentration, der vom Nexus IB10 Analysegerät ausgegeben wird, ist 30 pg/ml bis 5000 pg/ml. Ergebnisse unterhalb oder oberhalb dieses Bereichs werden als „< 30 pg/ml“ bzw. „> 5000 pg/ml“ angezeigt.

- **Empfohlene Entscheidungsschwellenwerte:**
  - Patienten unter 75 Jahre alt: 125 pg/ml
  - Patienten über 75 Jahre alt: 450 pg/ml
- NT-proBNP-Ergebnisse unter oder gleich den Entscheidungsschwellenwerten werden als normale Werte angesehen, die für Patienten ohne CHF gelten.
- Ergebnisse über den empfohlenen Entscheidungsschwellenwerten werden als unnormal angesehen und weisen bei Patienten auf CHF hin.
- NT-proBNP-Ergebnisse über 5000 pg/ml werden als sehr hohe Werte für NT-proBNP angesehen und überschreiten die obere Grenze des IB10 sphingotest® SOB.

## **INTERPRETATION DER ERGEBNISSE – D-Dimer**

Der Bereich der D-Dimer-Konzentration, der vom Nexus IB10 Analysegerät ausgegeben wird, ist 100 ng/ml bis 4000 ng/ml. Ergebnisse unterhalb oder oberhalb dieses Bereichs werden als „< 100 ng/ml“ bzw. „> 4000 ng/ml“ angezeigt.

*Vermerk: Der IB10 sphingotest® SOB zeigt die Ergebnisse in Fibrinogen äquivalenten Einheiten (FEU) als ng/ml an. Andere D-Dimer-Assays können die Ergebnisse in D-Dimer-Einheiten (D-DU) anzeigen. Es wird allgemein anerkannt, dass 1 D-DU gleich 2 FEU ist.*

- **Empfohlene Entscheidungsschwellenwerte:**
  - Das 95. Perzentil der oberen Referenzgrenze mit Lithiumheparin als Antikoagulant ist 446,8 FEU ng/ml

## **Qualitätskontrolle**

### **EXTERNE KONTROLLEN**

Gute Laborpraxis umfasst den Gebrauch von externen Kontrollen, um die korrekte Leistung des Tests zu gewährleisten. Vor Gebrauch einer neuen Charge mit den IB10 sphingotest® SOB sollte die Leistung der Charge mit externen Kontrollen geprüft werden (siehe Abschnitt **Erforderliche, jedoch nicht bereitgestellte Materialien/Geräte**), um sicherzustellen, dass der Test das gültige Testergebnis liefert. Die Häufigkeit der Qualitätskontrolltests sollte gemäß der üblichen Qualitätskontrollverfahren für jedes einzelne Labor bestimmt werden. Nach Überprüfung der erwarteten Ergebnisse sind die Testdisks bereit für den Gebrauch mit Patientenproben. Kontrollen sollten immer durchgeführt werden, wenn die Testergebnisse fragwürdig sind. Wenn externe Kontrollen nicht die erwartete Leistung erbringen, verwenden Sie den IB10 sphingotest® SOB nicht und wenden Sie sich an den Händler in Ihrem Bereich, um technische Hilfe zu erhalten.

### **INTERNE KONTROLLE**

Jeder IB10 sphingotest® SOB hat eingebaute positive Verfahrenskontrollen. Das Nexus IB10 Analysegerät erkennt automatisch das Vorhandensein dieser Kontrolle und bestätigt so, dass der Testdurchlauf gültige Ergebnisse liefert hat. Wenn die Kontrolle nicht durchgeführt wird oder wenn sie vom Analysegerät nicht erkannt wird, wird das Testergebnis als "ungültig" angesehen und der Test muss wiederholt werden.

### **BESCHRÄNKUNGEN**

Die Ergebnisse des IB10 sphingotest® SOB sollten zusammen mit anderen verfügbaren Labor- und klinischen Informationen eingesetzt werden. Andere nicht aufgeführte Substanzen und/oder Faktoren, z. B. technische oder verfahrensorientierte Fehler, können den Test stören und zu ungenauen Ergebnissen führen.

*Nexus Dx, Inc. bietet Produkte für ihren vorgesehenen Zweck an. Lesen Sie die spezifische Produktliteratur für die Zweckbestimmungshinweise für jedes*

*Produkt. Produktansprüche können sich ändern. Ausdrückliche und gesetzliche Gewährleistungen von Nexus Dx, Inc. (einschließlich der gesetzlichen Garantien zu Marktängigkeit und Eignung) hängen von der Einhaltung bzw. Beachtung der von Nexus Dx, Inc. veröffentlichten Anweisungen bezüglich der Verwendung von Produkten der Nexus Dx, Inc. ab. Unter keinen Umständen ist Nexus Dx, Inc. für indirekte oder Folgeschäden verantwortlich.*

Wenden Sie sich für technische Unterstützung bitte an einen Händler in Ihrer Nähe.

Der IB10 sphingotest® SOB wird unter Lizenz von Roche Diagnostics GmbH hergestellt.

## Leistungsmerkmale

### MESSBEREICH

Der IB10 sphingotest® SOB hat gezeigt, dass er messbare Ergebnisse liefert bei Troponin I-, NT-proBNP- und D-Dimer-Werten von

0,05 ng/ml – 30 ng/ml – cTnI

30 pg/ml – 5000 pg/ml – NT-proBNP

100 ng/ml – 4000 ng/ml – D-Dimer (FEU)

### ANALYTISCHE EMPFINDLICHKEIT

Die NG (Nachweisgrenze) für jedes Analyt wurde gemäß der Richtlinie EP17-A des Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) bestimmt.<sup>39</sup>

Der Anteil der falsch positiven ( $\alpha$ ) und falsch negativen ( $\beta$ ) Ergebnisse liegt unter 5%.

Die NG (Nachweisgrenze) des IB10 sphingotest® SOB für jedes Analyt ist:

0,05 ng/ml – cTnI

30 pg/ml – NT-proBNP

100 ng/ml (FEU) – D-Dimer

Die BG (Bestimmungsgrenze) ist die niedrigste Konzentration, die mit einem Gesamtkoeffizienten der Variation von weniger als oder gleich 15 % reproduzierbar gemessen werden kann.

0,1 ng/ml – cTnI

50 pg/ml – NT-proBNP

100 ng/ml (FEU) – D-Dimer

## KREUZREAKTIVITÄT UND STÖRENDE SUBSTANZEN

### Medikamente

Die folgenden Medikamente wurden auf mögliche Interferenzen mit Troponin I, NT-proBNP und D-Dimer im IB10 sphingotest® SOB (Tabelle 1) getestet. Die Liste der Medikamente umfasst handelsübliche verschreibungspflichtige und frei verkäufliche Bestandteile, sowie Medikationen in einer Population mit Herzpatienten. Die Medikamente wurden bei Konzentrationen getestet, die in der von der CLSI genehmigten Richtlinie EP7-A2 'Interference Testing in Clinical Chemistry' (Interferenztests in der chemischen Industrie)<sup>40</sup> empfohlen werden oder einer Blutkonzentration, die mindestens drei Mal höher ist als eine therapeutische Dosis. Es wurden bei den in der Tabelle unten aufgeführten Medikamenten keine erheblichen Störungen mit den IB10 sphingotest® SOB-Messungen für Troponin I, NT-proBNP oder D-Dimer festgestellt.

Tabelle 1.

Medikament	Medikament	Medikament
Acetaminophen	Koffein	Methyl-DOPA
Acetylsalicylsäure (Aspirin)	Captopril	Nifedipin
Allopurinol	Digoxin	Phenytoin
Ampicillin	Dopamin	Theophyllin
Ascorbinsäure (Vitamin C)	Erythromycin	Verapamil
Atenolol	Furosemid	

## PROTEINE, PEPTIDE UND ENDOGENE SUBSTANZEN

Die folgenden Proteine, Peptide und endogenen Substanzen wurden gegen Troponin I, NT-proBNP oder D-Dimer auf mögliche Kreuzreaktivität und Interferenzen im IB10 sphingotest® SOB bei maximaler Konzentration der angezeigten Substanzen (Tabellen 2A, 2B, 2C) getestet. Keine Substanz zeigte erhebliche Kreuzreaktivität oder Interferenzen mit der Methode, die in CLSI EP7-A2 angegeben wird.

Tabelle 2A.

IB10 sphingotest® SOB Interferenz/Kreuzreaktivität - cTnI

Substanz	Maximale Konzentration
<b>Proteine und Peptide</b>	
Kardiales Troponin T	1000 ng/ml
Kardiales Troponin C	1000 ng/ml
Skelettales Troponin I	250 ng/ml
<b>Endogene Substanzen</b>	
Albumin	2,5 g/dl
Hämoglobin	0,1 g/dl
Rheumatoidefaktor (RF)	203 IU/ml
Creatinin	2 mg/dl
Bilirubin	2,5 mg/dl
Triglyzeride	0,5 g/dl
Urea	18 mg/dl
Cholesterin	280 mg/dl

Tabelle 2B.

IB10 sphingotest® SOB Interferenz/Kreuzreaktivität - NT-proBNP

Substanz	Maximale Konzentration
<b>Proteine und Peptide</b>	
BNP-32	3,5 µg/ml
Atriales natriuretisches Polypeptid (ANP) (1-28)	3,1 µg/ml
NT-ProANP (1-30)	3,5 µg/ml
NT-Pro-ANP (31-67)	1,0 µg/ml
NT-Pro-ANP (79-98)	1,0 µg/ml
C-Typ natriuretisches Peptid-53 (CNP-53)	2,2 µg/ml
Endothelin I	20 pg/ml
<b>Endogene Substanzen</b>	
Albumin	5 g/dl
Hämoglobin	1,4 g/dl
Rheumatoidefaktor (RF)	1500 IU/ml
Creatinin	2 mg/dl
Bilirubin	60 mg/dl
Triglyzeride	5 g/dl

<b>Substanz</b>	<b>Maximale Konzentration</b>
Urea	18 mg/dl
Cholesterin	250 mg/dl

Tabelle 2C.

IB10 sphingotest® SOB Interferenz/Kreuzreakтивität - D-Dimer

<b>Substanz</b>	<b>Maximale Konzentration</b>
<b>Proteine und Peptide</b>	
Fibrinogen	1000 µg/ml
Fragment D	20 µg/ml
Fragment E	20 µg/ml
<b>Endogene Substanzen</b>	
Albumin	5 g/dl
Hämoglobin	0,1 g/dl
Rheumatoidefaktor (RF)	220 IU/ml
Creatinin	2 mg/dl
Bilirubin	2,5 mg/dl
Triglyzeride	0,5 g/dl
Urea	18 mg/dl
Cholesterin	280 mg/dl

## HOOK-EFFEKT

Kein Hook-Effekt bei hohen Dosen wurde bei cTnI-Konzentrationen bis 500 ng/ml, bei NT-proBNP-Konzentrationen bis 300.000 pg/ml und bei D-Dimer-Konzentrationen bis 40.000 FEU ng/ml beobachtet.

## PRÄZISION

Die Präzision des IB10 sphingotest® SOB wurde mit Proben bestimmt, denen extrinisches cTnI oder D-Dimer zu normalem Humanplasma in zwei oder drei spezifischen Konzentrationen hinzugefügt wurde (Tabelle 3A, 3B). Die Präzision innerhalb eines Tages und Gesamtpräzisionsmessungen wurden in zwei Durchläufen pro Tag mit vier Wiederholungen pro Durchlauf für jede Konzentration 15 Tage lang mit einer Gesamtwiederholungszahl von 120 für jede Konzentration durchgeführt. Die Within-Run und Gesamtkoeffizienten (VKs) wurden gemäß CLSI-Richtlinie EP5-A2 berechnet.<sup>41</sup>

Tabelle 3A.

IB10 sphingotest® SOB - Assaypräzision für cTnI

<b>Probe</b>	<b>Mittelwert (ng/ml)</b>	<b>Within-Run-Präzision</b>		<b>Gesamtpräzision</b>	
		<b>Std.-abw. (ng/ml)</b>	<b>VK (%)</b>	<b>Std.-abw. (ng/ml)</b>	<b>VK (%)</b>
1	<b>0,46</b>	0,06	12,6%	0,06	12,6%
2	<b>0,95</b>	0,11	12,0%	0,12	13,0%
3	<b>4,43</b>	0,41	9,4%	0,45	10,1%

Tabelle 3B.

IB10 sphingotest® SOB - Assaypräzision für D-Dimer

Probe	Mittelwert (ng/ml)	Within-Run-Präzision		Gesamtpräzision	
		Std.-abw. (ng/ml)	VK (%)	Std.-abw. (ng/ml)	VK (%)
1	<b>452,6</b>	30,1	6,7%	30,1	6,7%
2	<b>843,9</b>	72,6	8,6%	75,5	9,0%

Die Präzision des IB10 sphingotest® SOB wurde mit Proben bestimmt, denen rekombinantes NT-proBNP zu normalem Humanplasma in drei Konzentrationen hinzugefügt wurde (Tabelle 3C). Die Präzision innerhalb eines Durchlaufs und die Gesamtpräzision wurden in zwei Durchläufen pro Tag bei fünf Wiederholungen pro Durchlauf für jede Konzentration 20 Tage lang mit einer Gesamt wiederholungszahl von 200 für jede Konzentration durchgeführt. Die Within-Run- und Gesamt-Variationskoeffizienten (VKs) wurden gemäß CLSI-Richtlinie EP05-A3 berechnet.<sup>41</sup>

Tabelle 3C.

IB10 sphingotest® SOB - Assaypräzision für NT-proBNP

Probe	Mittelwert (pg/ml)	Within-Run-Präzision		Gesamtpräzision	
		Std.-abw. (pg/ml)	VK (%)	Std.-abw. (pg/ml)	VK (%)
1	<b>130,07</b>	16,65	12,8%	17,95	13,8%
2	<b>434,19</b>	51,23	11,8%	53,84	12,4%
3	<b>1615,8</b>	184,20	11,4%	187,43	11,6%

## VOLLBLUT Vs. PLASMA

Eine Vergleichsstudie wurde mit Vollblut- und Plasmaproben durchgeführt. Bei Verwendung einer Passing-Bablok-Regressionsanalyse zum Vergleich der Vollblutkonzentrationen (VB) mit den entsprechenden Plasmakonzentrationen (PK) von den gleichen Probandenproben wurden die folgenden Beziehungen festgelegt:

$$VB = 1,00 \text{ (95 % C.I. } [0,93-1,07]) \text{ PK} + 0,01 \text{ ng/ml - cTnI}$$

$$VB = 1,01 \text{ (95 % C.I. } [0,97-1,06]) \text{ PK} + 2,72 \text{ pg/ml - NT-proBNP}$$

$$VB = 1,03 \text{ (95 % C.I. } [0,979-1,087]) \text{ PK} - 9,1 \text{ ng/ml - D-Dimer}$$

## Sollwerte

### OBERE REFERENZGRENZE - cTnI

Bei einer Population mit 224 Personen wurde der IB10 sphingotest® SOB verwendet, um die Konzentration der oberen Referenzgrenze für cTnI zu bestimmen. Diese Population umfasste offensichtlich gesunde Personen.

Die 99. Perzentil obere Referenzgrenze ist 0,10 ng/ml.

### EMPFOHLENE ENTSCHEIDUNGSSCHWELLENWERTE – NT-proBNP

Aus Kalibrierungen basierend auf dem Roche Elecsys® proBNP-Assay als Referenz, die mit den Systemen Roche Elecsys und Ortho VITROS® Immunodiagnostic Systems gemessen wurden, ergeben sich die empfohlenen Entscheidungsschwellenwerte für den IB10 sphingotest® SOB (NT-proBNP) wie folgt:

Patienten unter 75 Jahre alt: 125 pg/ml

Patienten über 75 Jahre alt: 450 pg/ml

Jedes Labor sollte einen Referenzbereich festlegen, der die Patientenpopulation darstellt, der beurteilt werden soll.

### OBERE REFERENZGRENZE – D-Dimer

Bei einer Population mit 224 Personen wurde der IB10 sphingotest® SOB verwendet, um die Konzentration der oberen Referenzgrenze für D-Dimer

zu bestimmen. Diese Population umfasste offensichtlich gesunde Personen. Das 95. Perzentil der oberen Referenzgrenze mit Lithiumheparin als Antikoagulant ist 446,8 FEU ng/ml. Jedes Labor sollte einen Referenzbereich festlegen, der die Patientenpopulation darstellt, die in ihrer Einrichtung beurteilt werden soll.

## METHODENVERGLEICH

Vergleichsstudien wurden zwischen dem IB10 sphingotest® SOB mit dem Nexus IB10 Analysegerät und den Ortho VITROS® Troponin I ES und NT- proBNP-Tests durchgeführt.

### cTnI

Insgesamt wurden 253 Proben innerhalb eines Konzentrationsbereichs von cTnI von 0,05 ng/ml bis 30 ng/ml getestet. Die Passing-Bablok-Regression war:

$$\text{IB10 sphingotest}^\circledast \text{ SOB (TnI)} = 0,80 \text{ (VITROS TnI ES Test)} + 0,00 \text{ ng/ml}$$

Korrelationskoeffizient, Rho = 0,92

### NT-proBNP

Insgesamt wurden 321 Proben im Bereich 30-5000 pg/ml getestet. Die Passing-Bablok-Regression war:

$$\text{IB10 sphingotest}^\circledast \text{ SOB (NT-proBNP)} = 0,97 \text{ (Roche Elecsys}^\circledast \text{ proBNP II Assay)} - 11,81 \text{ pg/ml}$$

Korrelationskoeffizient, r = 0,96

### D-Dimer

Insgesamt wurden 197 Proben innerhalb eines Konzentrationsbereichs des D-Dimers von 100 FEU ng/ml bis 4000 FEU ng/ml getestet.

Die Passing-Bablok-Regression war:

$$\text{IB10 sphingotest}^\circledast \text{ SOB (D-Dimer)} = 1,21 \text{ (Cobas Integra D-Dimer)} - 85,9 \text{ ng/ml}$$

Korrelationskoeffizient, Rho = 0,87

## REFERENZEN

1. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, on behalf of the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics—2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2012;125:e2-e220.
2. Cardiovascular Diseases, World Health Organization factsheet. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/index.html>
3. World Health Organization. Report of the Joint International Society and Federation of Cardiology/World Health Organization Task Force on Standardization of Clinical Nomenclature. Nomenclature and criteria of diagnosis of ischemic heart disease. *Circulation* 1979;59:607-9.
4. Thygesen K, Alpert JS, Jaffee AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD; Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2012;33:2551-67; *Circulation* 2012;126:2020-35; *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1581-98.
5. Apple FS, Voss E, Lund L, et al. Cardiac troponin CK-MB and myoglobin for the early detection of acute myocardial infarction and monitoring of reperfusion following thrombolytic therapy. *Clin Chim Acta* 1995;237:59-66.
6. Adams JE, Bodor GS, Davila-Roman VG, et al. Cardiac troponin I: a marker with high specificity for cardiac injury. *Circulation* 1993;88:101-6.
7. Heidenreich PA, Alloggiamento T, Melsop K, et al. The prognostic value of troponin in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome: a meta analysis. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:478-85.
8. Morrow DA, Rifai N, Tanasjevic MJ, et al. Clinical efficacy of three assays for cardiac troponin I for risk stratification in acute coronary syndromes- a TIMI 11b substudy. *Clin Chem* 2000;46:453-60.
9. Reichlin T, Irfan A, Twerenbold R, et al. Utility of absolute and relative changes in cardiac troponin concentrations in the early diagnosis of acute myocardial infarction. *Circulation* 2011;124:136-45.
10. Jaffee AS, , Apple FS, Morrow A, et al. Being rational about (im)precision: a statement from the biochemistry subcommittee of the Joint European Society of Cardiology/ American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association/World Heart Federation Task Force for the Definition of Myocardial Infarction. *Clin Chem* 2010;56:941-3
11. Consensus Recommendations for the Management of Chronic Heart Failure. *AM J Cardiol* 1999;83(2A):1A-38A.
12. de Bold AJ. Heart atria granularity effects of changes in water-electrolyte balance. *Proc Soc Exp Biol Med* 1979;161:508-11.

13. de Bold AJ, Borenstein HB, Veress AT, et al. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extracts in rats. *Life Sci* 1981;28:89-94.
14. Hall, C. Essential biochemistry and physiology of (NT-pro) BNP. *Eur J Heart Fail* 2004;6:257-60.
15. Gotze JP, Kastrup J. Plasma pro-brain natriuretic peptides are strong biochemical markers in clinical cardiology. *Scan J Clin Lab Invest* 2001;61, Suppl 234:47-51.
16. The Criteria Committee of the New York Heart Association. Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels. 9th ed. Boston, Mass: Little, Brown and Co; 1994:253-256.
17. Costello-Boerrigter LC, Burnett JC. The prognostic value of N-terminal proB-type natriuretic peptide. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2005;2:194-201.
18. Cowie MR, Jourdain P, Maisel A, et al. Clinical applications of B-type natriuretic peptide (BNP) testing. *Eur Heart J* 2003;24:1710-18.
19. Mair J, Hammerer-Lercher A, Puschendorf B. The Impact of cardiac natriuretic peptide determination on the diagnosis and management of heart failure. *Clin Chem Lab Med* 2001;39:571-88.
20. McDonagh TA, Holmer S, Raymond I, et al. NT-proBNP and the diagnosis of heart failure: a pooled analysis of three European epidemiological studies. *Eur J Heart Fail* 2004;6:269-73.
21. Anderson FA, Wheeler HB, Goldger RJ et al. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatalities of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 1991;151:933-8.
22. Kyrle PA, Eichinger S. Deep vein thrombosis. *Lancet* 2005;365:1163-74.
23. Carson JL, Kelley MA, Duff A, et al. The clinical course of pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1992;326:1240-5.
24. Perrier A, Roy PM, Aujesky D, et al. Diagnosing pulmonary embolism in outpatients with clinical assessment, d dimer measurement, venous ultrasound, and helical computed tomography: a multicenter management study. *Am J Med* 2004;116:291-9.
25. Budzynski AJ, Marder VJ, Parker ME, et al. Antigenic markers of fragment DD, a unique plasmic derivative of human crosslinked fibrin. *Blood* 1979;54:794-804.
26. O'Shaughnessy, D Makris, M, Lillicrap D, eds. In: Practical Hemostasis and Thrombosis, 2nd ed. Oxford, UK: Blackwell Publishing Ltd ;2012
27. Charles WF, Victor JM. A molecular model of plasmic degradation of crosslinked fibrin. *Semin Thromb Hemost* 1982;8:25-35.
28. DeLemos JA, Morrow DA, Bentley, et al. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2001;345:1014-21.
29. Jernberg T, Stridsberg M, Venge P, et al. N-terminal pro brain natriuretic peptide on admission for early risk stratification of patients with chest pain and no ST segment elevation. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:437-45.
30. Galvani M, Ferrini D, Ottani F. Natriuretic peptides for risk stratification of patients with acute coronary syndrome. *Eur J Heart Fail* 2004;6:327-33.
31. Ndrepepa MD, Braun S, Niemoller K, et al. Prognostic value of N-terminal brain natriuretic peptide in patients with chronic stable angina. *Circulation* 2005;112: 2102-7.
32. Peacock WF, De Marco T, Fonarow GC, et al. Cardiac troponin and outcome in acute heart failure. *N Engl J Med* 2008;358:2117-26
33. Xue Y, Clopton P, Peacock WF, Maisel A. Serial changes in high sensitive troponin I predict outcomes in patients with decompensated heart failure. *Eur J Heart Fail* 2011;13:37-42.
34. Sahuja R, Green S, Oestreicher EM, Sluss PM, et al. Amino-terminal pro-brain natriuretic peptide ,brain natriuretic peptide and troponin T for prediction of mortality in acute heart failure. *Clin Chem* 2007;53:412-20.
35. Sundstrom J, Ingelsson E, Berglund L, et al. Cardiac troponin-I and risk of heart failure: a community-based cohort study. *Eur Heart J* 2009;30:773-81.
36. Di Nisio M, Squizzato A, Rutjes AWS, et al. Diagnostic accuracy of D-dimer test for exclusion of venous thromboembolism:a systematic review. *J Thromb Haemost* 2007;5:296-304.
37. Buller HR, Ten Cate-Hoek AJ, Hoes AW, et al. Safely ruling out deep venous thrombosis in primary care. *Ann Intern Med* 2009;150:229-35.
38. Lee-Lewandrowski E, Nichols J, Vann Cott E, et al. Implementation of a rapid whole blood D-dimer test in the emergency department of an urban academic medical center: impact on ED length of stay and ancillary test utilization. *Am J Clin Pathol* 2009;132:326-31.
39. Tholen DW, Linnet K, Kondratovich M et al. NCCLS. Protocols for Determination of Limits of Detection and Limits of Quantitation; Approved Guideline, NCCLS document EP17-A, Volume 24 Number 35, 2004.
40. McEnroe, RJ, Burnitt, MF, Powers, DM, et al. CLSI Interference Testing in Clinical Chemistry; Approved Guideline – Second Edition. CLSI Document EP7-A2, Volume 25 Number 27, 2005.
41. Tholen DW Kallner A, Kennedy JW et al. NCCLS. Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods: Approved Guideline-Second Edition. NCCLS document EP5-A2, Volume 25 Number 27, 2004.

# IB10 sphingotest® SOB

## Troponine I/NT-proBNP/D-Dimères

Pour la détermination quantitative de la troponine I, du NT-proBNP et du D-Dimère  
dans le sang humain total traité à l'héparine de lithium et le plasma

### Signification Des Symboles

	Marquage de conformité CE
	Fabricant
	Numéro de référence catalogue
	Date d'expiration/utiliser avant le
	Numéro de lot
	Dispositif médical de diagnostic <i>In Vitro</i>
	Consulter le mode d'emploi
	Conserver entre 2 °C et 8° C
	Représentant européen agréé
	Contenu suffisant pour <n> tests
	Ne pas réutiliser
	Numéro de série
	Insérer le disque avec l'étiquette orientée vers le haut.

# **IB10 sphingotest® SOB**

## **Troponine I/NT-proBNP/D-Dimères**

### **Pour usage diagnostique *In Vitro***

#### **UTILISATION PRÉVUE**

Le IB10 sphingotest® SOB est un immunodosage rapide en point de service (PDS) pour la détermination quantitative *in vitro* de la Troponine I cardiaque (cTnI), du peptide natriurétique N-terminale (NT-proBNP) et des D-Dimères dans le sang total et le plasma traités à l'héparine-lithium. Le IB10 sphingotest® SOB est conçu pour être utilisé conjointement avec l'analyseur Nexus IB10 et fournit des résultats quantitatifs en 20 minutes.

Le panel test SOB (shortness of Breath - Essoufflement) est destiné à permettre le diagnostic différentiel et l'évaluation pronostique des patients présentant des symptômes de douleur au thorax, généralement accompagnés par une détresse respiratoire. Utilisés individuellement ou en association avec les uns et les autres, ces marqueurs : permettent de faciliter le diagnostic de l'infarctus du myocarde (IM), d'établir une stratification du risque pour les patients atteints de syndrome coronarien aigu (SCA), notamment de pouvoir prédire l'éventualité du développement d'une insuffisance cardiaque (IC), permettent également de faciliter le diagnostic, l'évaluation de la sévérité et les chances de survie dans le cadre d'une IC et permettent aussi de déterminer la probabilité d'exclusion des patients présentant les symptômes cliniques d'une thrombo-embolie veineuse (TEV), y compris un embolisme pulmonaire (EP) et une thrombose veineuse profonde (TVP).

Ce test est destiné à un usage professionnel uniquement et peut être utilisé dans les laboratoires hospitaliers ainsi que dans d'autres établissements de santé tels que les services d'urgence, les unités de soins intensifs ainsi que dans tous les établissements de proximité où des tests sont réalisés.

#### **RESUME ET EXPLICATION DU TEST**

##### **cTnI**

Le syndrome coronarien aigu (SCA), incluant la maladie coronarienne (MC) et l'angine de poitrine (AP), est la première cause de morbidité et de mortalité chez l'homme et la femme, touchant plus de 16 millions d'individus aux États-Unis. Le SCA se présente de manières variées, l'infarctus aigu du myocarde (IAM) étant la forme la plus grave. Les symptômes du SCA peuvent apparaître de façon soudaine. En 2008, plus de 800 000 nouveaux cas d'IM ont été diagnostiqués aux États-Unis.<sup>1</sup> À l'échelle internationale, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) fait état de plus de 7,2 millions de décès par an dus à une MC. On estime de manière globale que 17,3 millions de décès étaient dus aux maladies cardiovasculaires en 2008.<sup>2</sup> Ce dernier chiffre inclue les décès dus aux MC et aux AVC. Pendant plus de 30 ans l'OMS a recommandé que le diagnostic de l'IM soit guidé par les résultats positifs sur au moins deux des trois critères suivants : (1) antécédent du patient/examen médical ; (2) électrocardiogramme ; (3) changements de taux des marqueurs de protéine cardiaque dans le sang.<sup>3</sup> Auparavant, le choix principal du marqueur se portait sur la créatine kinase (isoenzyme MB) mais la recherche des 20 dernières années a confirmé que les protéines du complexe troponine du muscle strié cardiaque (cTnI ou cTnT) sont beaucoup plus précises et sensibles dans le cadre d'un diagnostic différentiel. Les antécédents du patient et l'examen médical sont d'une grande importance mais fournissent souvent des informations insuffisantes pour différencier un IM d'une autre anomalie cardiaque. En l'absence d'élévations du segment ST bien définies sur l'électrocardiogramme, la détermination du taux de troponine est essentielle pour poser un diagnostic précis de SCA.<sup>4</sup>

L'évolution temporelle de la libération de la cTnI dans le sérum a été examinée et comparée à celle d'autres marqueurs cardiaques reconnus, tels que la créatine kinase MB (CK-MB) et la myoglobine.<sup>5</sup> Suite à la nécrose des myocytes, la cTnI est libérée dans la circulation avec des concentrations excédant la limite supérieure de la valeur normale en 4 à 6 heures et les pics de concentration sont atteints en 12 à 24 heures.<sup>6</sup> Ce profil à libération précoce est similaire à celui de la CK-MB. Cependant, les concentrations de CK-MB retournent à des valeurs normales en 72 heures environ, alors que les concentrations de cTnI restent élevées pendant 5 à 7 jours.

Depuis l'introduction du premier dosage commercial pour la troponine I en 1996, de nombreuses études cliniques ont confirmé que la cTnI est un biomarqueur de choix dans l'identification des ischémies et nécroses myocytaires.<sup>7</sup> Même des concentrations faibles de cTnI, situées juste au-dessus du 99ème percentile, obtenues chez une population normale de référence, constituent un risque d'accident futur. Pour s'assurer que les résultats des test sont interprétés avec toute la précision nécessaire, les groupes de concertation recommandent maintenant, de façon unanime, que les patients souffrant de douleur au thorax et présentant des valeurs de concentration de troponine faibles au moment de leur prise en charge par le personnel médical, notamment en l'absence de preuve de confirmation par ECG, soient testés à 2 autres reprises pendant la période des 12 à 24 heures suivantes, afin de déterminer si la concentration de cTnI augmente au cours des premières 24 heures.<sup>4,8-10</sup>

##### **NT-proBNP**

L'IC est une maladie invalidante qui affecte plus de 6 millions de personnes aux États-Unis avec 280 000 décès associés tous les ans.<sup>1</sup> Aux États-Unis, c'est la maladie cardiovasculaire qui connaît la croissance la plus rapide et il a été estimé qu'environ 20 millions d'américains supplémentaires pourraient souffrir de troubles cardiaques asymptomatiques.<sup>11</sup>

La classe des neurohormones cardiaques a été décrite pour la première fois par de Bold *et al.*<sup>12,13</sup> Cette famille de structure similaire mais comprenant des molécules génétiquement différentes inclue le BNP, le peptide auriculaire natriurétique (ANP) et le peptide natriurétique de type C (CNP). Ces trois peptides natriurétiques (NP) sont synthétisés comme des précurseurs à poids moléculaire élevé. Le NT-proBNP est un produit de clivage du peptide cérébral natriurétique (proBNP). La molécule du précurseur proBNP est un peptide qui se compose de 108 acides aminés. Au cours de la maturation intracellulaire du peptide, le clivage de la molécule de ce précurseur par une endoprotéinase aboutit à la formation du peptide biologiquement actif BNP et du fragment biologiquement inactif N-terminal de 76 acides aminés, NT-proBNP.<sup>14,15</sup>

Les peptides natriurétiques possèdent de puissantes propriétés diurétique, natriurétique et vasodilatatrice et ont été signalés comme étant des marqueurs précieux autant pour le diagnostic que pour le pronostic de la maladie cardiovasculaire, notamment chez les patients des classes II à IV selon la classification de l'Association pour le cœur de New York (New York Heart Association - NYHA).<sup>16-18</sup> En particulier, la mesure des concentrations de NT-proBNP dans le plasma est un outil extrêmement utile pour faciliter le diagnostic et l'évaluation du niveau de sévérité de l'IC chez les patients.<sup>19,20</sup>

## D-Dimères

La TEV est une maladie qui englobe la TVP et l'EP et est associée à une morbidité et une mortalité importantes.<sup>21</sup> Cependant, plus de 75 % des patients pour lesquels une TEV est suspectée et pour qui l'on prescrit les tests cliniques standard, dont la compression de la jambe et l'écho-doppler, ne souffrent pas de TEV.<sup>22</sup> L'EP est en général le résultat d'une TPV des extrémités inférieures et environ 300 000 américains décèdent d'une EP chaque année, décès imputables, pour la majorité d'entre-eux, à une absence de diagnostic rapide et correct.<sup>23</sup> Tout comme pour la TEV, la difficulté réside dans le fait que la plupart des patients symptomatiques ne souffrent pas de trouble thromboembolique. De plus, un diagnostic définitif d'EP nécessite le recours à des interventions coûteuses et invasives incluant l'angiographie.<sup>24</sup> Un test rapide et peu coûteux permettant d'éarter ces troubles (avec une valeur prédictive négative élevée) est souhaitable afin d'exclure la TEV chez la plupart des patients souffrant de tels symptômes.

Les D-Dimères sont des produits de dégradation de la fibrine réticulée (PDF) et leur présence dans le sang humain est un indicateur d'activité fibrinolytique.<sup>25</sup> Dans des conditions physiologiques normales, le système hémostatique maintient un équilibre entre la formation de caillots et leur désagrégation (dissolution). L'hémostase nécessite l'interaction des plaquettes, des facteurs de la coagulation et des facteurs fibrinolytiques, de l'endothélium, des médiateurs pro-inflammatoires et anti-inflammatoires et des leucocytes. La voie de coagulation aboutissant à la formation de caillots débute par une cascade de processus comportant des conversions enzymatiques multiples de molécules précurseurs négatives en enzymes activées. L'étape finale d'amplification en cascade aboutit à la conversion du fibrinogène par la thrombine en monomères solubles de fibrine. Les monomères de fibrine se polymérisent spontanément et les domaines D subissent une réticulation par covalence par le facteur activé XIII (XIIIa).<sup>26</sup>

La formation de caillots est équilibrée par la fibrinolyse sous l'action de la plasmine. Un des produits finaux de la dégradation de la fibrine réticulée est le domaine D lié par covalence, nommé fragment Dimère D de la fibrine. Ces dimères se retrouvent dans les caillots de fibrine fraîchement formés ainsi que dans les produits de la fibrinolyse.<sup>27</sup>

## UTILITE DE LA DETERMINATION SIMULTANEE DES CONCENTRATIONS DE TnI, de NT-proBNP ET DE D-Dimères

La détermination simultanée des concentrations de TnI, de NT-proBNP et de D-Dimères fournit des informations complémentaires (synergiques) qui aident les médecins à prendre des décisions éclairées pour le diagnostic, le pronostic et le traitement du SCA et de l'IC. Des études menées sur des patients souffrant de SCA sévère ou d'angine de poitrine stable sur le long terme ont démontré qu'une mesure en tandem de la concentration de TnI/NT-proBNP fournit des informations utiles sur la manières de diagnostiquer et de pronostiquer les événements, y compris les chances de survie à court et long termes, ainsi que la probabilité de développement d'une IC.<sup>28-31</sup>

Pour les patients souffrant d'IC chronique ou d'IC décompensée aiguë, les mesures de la cTnI fournissent des informations complémentaires à celles des peptides natriurétiques (NP) pour aider à l'évaluation et à la prise en charge du patient. Les taux élevés de cTnI sont révélateurs d'une IC de morbidité et mortalité accrues.<sup>32-35</sup> Ceci est particulièrement vrai avec les patients souffrant d'une IC décompensée aiguë pour lesquels des concentrations de cTnI élevées sont associées avec un taux plus important de décès à l'hôpital. L'utilisation du D-Dimères conjointement avec un modèle de probabilité clinique pré-test augmente la capacité à éarter la TEP et l'EP chez les patients souffrant de symptômes cliniques tels que l'essoufflement.<sup>36,37</sup> De plus, le test en point de service a démontré sa capacité à réduire les admissions aux urgences pour une éventuelle TEV d'environ 14 %, avec une rapidité de traitement de 25 minutes contre 2,5 heures lorsque l'on passe par un laboratoire.<sup>38</sup>

## PRINCIPE

Le système d'immunochimie Nexus Dx combine la microfluidique au débit centrifuge pour la préparation rapide d'un plasma acellulaire à partir de sang total qui peut alors être envoyé à travers un canal pour être réhydraté, solubilisé et mélangé à des immunoconjugués lyophilisés. En utilisant une combinaison de débit actif et d'action capillaire, l'échantillon de test est prêt pour être mesuré quantitativement en 20 minutes avec un niveau de signal optique proportionnel à la concentration d'analyte(s).

Une fois l'échantillon patient ajouté, le test est intégralement réalisé dans l'analyseur Nexus IB10 qui fournit un contrôle de la température du disque ainsi que la séquence du processus d'analyse, le débit centrifuge, le temps de mélange et d'incubation, la mesure de signal final, la quantification et le rapport des résultats. Le disque de test comprend un contrôle interne positif pour vérifier que le disque de test a correctement fonctionné. Chaque lot est calibré de manière à garantir la minimisation de la variabilité entre les lots. La calibration spécifique du lot et les informations supplémentaires telles que la date de péremption du lot se trouvent sur une étiquette avec un code QR apposée sur chaque disque. Il est recommandé de tester les contrôles externes en respectant des intervalles de temps adéquats afin de confirmer que le système et le lot de test fonctionnent dans des limites acceptables.

## REACTIFS

L'IB10 sphingotest® SOB contient tous les réactifs nécessaires à l'évaluation des niveaux de cTnI, de NT-proBNP et de D-Dimères comprenant des anticorps de détection spécifique de l'analyte conjugués à un colorant, des anticorps de capture spécifique de l'analyte conjugués à de la biotine ainsi que de la streptavidine immobilisée au niveau de la zone de détection sur le disque. Toutes les analyses individuelles sont effectuées dans des zones de réaction séparées.

## MATERIEL FOURNI

Chaque boîtes contient les éléments suivants :

- 10 disques d'IB10 sphingotest® SOB, chacun emballé dans un sachet en aluminium hermétique contenant un déshydratant.
- 1 mode d'emploi.

## ARTICLES/ÉQUIPEMENTS NÉCESSAIRES NON FOURNIS

1. Analyseur Nexus IB10 – Modèle n° BCA-IB10.
2. Les contrôles Troponine I, NT-proBNP et D-Dimères destinés au contrôle de qualité (CQ) externe sont disponibles à l'achat. Veuillez contacter le distributeur de votre région pour les articles de CQ externe recommandés ou pour une assistance technique à ce sujet.
3. Auxiliaire de pipetage calibré réutilisable à volume fixe ou variable de haute précision, capable de fournir 500 µl de sang total ou de plasma.
4. Pointes de pipette jetables capables de contenir et de délivrer 500 ul de sang total ou de plasma.

## PRÉCAUTIONS ET MISES EN GARDE

- Pour diagnostic *in vitro* uniquement.
- Respecter le mode d'emploi.
- Avant d'analyser les contrôles ou les échantillons patient, vérifier que la version du logiciel d'analyseur est la plus récente. Pour des consignes spécifiques, voir le manuel Nexus IB10.
- Porter des gants jetables lors de la manipulation des échantillons.
- Manipuler les échantillons avec soin. Les échantillons et les disques de test usagés doivent être considérés comme potentiellement infectieux et doivent être mis au rebut conformément aux réglementations locales en matière de matériaux comportant des risques biologiques.
- Se laver soigneusement les mains après toute manipulation du produit.
- Le résultat obtenu grâce à l'IB10 sphingotest® SOB ne constitue pas un diagnostic définitif et doit être interprété par un médecin conjointement avec d'autres résultats de test appropriés ainsi qu'avec les observations cliniques faites sur le patient.
- Conserver le test dans son sachet hermétique jusqu'à son utilisation.
- Ne pas utiliser un test si le sachet est endommagé ou s'il n'est plus hermétique.
- Ne pas utiliser le test au-delà de la date d'expiration imprimée sur le sachet.
- Avant l'utilisation, placer le sachet encore fermé à température ambiante (entre 19° et 25 °C/66° et 77 °F) pendant au moins 15 minutes.
- Toujours faire attention à la propreté lors de la manipulation du test. Éviter toute contamination due aux empreintes de doigts ou à des substances étrangères. Ne pas contaminer le conduit d'entrée de l'échantillon.
- Ne pas faire tomber ou endommager le disque de test.
- Le disque de test doit être inséré, avec l'étiquette vers le haut, dans le plateau du l'analyseur Nexus IB10, immédiatement après avoir injecté l'échantillon dans le disque.

- Ne pas retourner le disque.
- Il s'agit d'un test quantitatif, par conséquent aucune interprétation visuelle des résultats ne doit être réalisée.

## CONSERVATION ET STABILITÉ

- Conserver l'IB10 sphingotest® SOB entre 2 ° et 8 °C (35 ° et 46 °F) jusqu'à la date de péremption imprimée sur le sachet.
- L'IB10 sphingotest® SOB, emballé dans son sachet hermétique, est stable de 18 °C à 30 °C (64 ° à 86 °F) pendant 30 jours, à condition que la date de péremption imprimée sur le sachet ne soit pas dépassée.

## COLLECTE ET PRÉPARATION DES ÉCHANTILLONS

- L'IB10 sphingotest® SOB doit utiliser des échantillons de sang total et de plasma humain traités à l'héparine-lithium.
- Étant donné que les protéines du test sont relativement instables, il est recommandé de tester les échantillons le plus rapidement possible.
- Le sang total doit être analysé dans les 24 heures qui suivent le prélèvement.
- Les échantillons de plasma doivent être conservés congelés à -20 °C (-4 °F) ou à une température plus basse lorsqu'une conservation prolongée est nécessaire.
- Avant d'être testés, les échantillons doivent être ramenés à température ambiante (entre 19° et 25 °C/66° et 77 °F).
- Pour les tests en série sur le même patient durant la période de triage, entre 0 et 12/24 heures, le même type d'échantillon (sang total ou plasma) doit être utilisé.
- Il est recommandé de tester les échantillons dès que possible.

## PROCEDURE

### Analyseur Nexus IB10

#### Consulter le mode d'emploi du l'analyseur Nexus IB10

Pour l'installation, le démarrage et toutes les instructions d'emploi de l'analyseur, consulter le **mode d'emploi du l'analyseur Nexus IB10**. L'opérateur doit consulter le mode d'emploi avant l'utilisation afin de se familiariser avec son fonctionnement et les procédures de contrôle de qualité.

## VERIFICATION DU SYSTEME ET CALIBRATION DU DISQUE

Chaque fois que l'analyseur Nexus IB10 est mis sous tension, une auto-vérification est automatiquement lancée. Le code QR apposé sur chaque disque contient des informations sur la calibration du disque qui sont automatiquement lues par l'analyseur lorsqu'il réalise le test.

## EXECUTION DU CQ AVEC CONTROLES EXTERNEs

Le fabricant recommande l'utilisation des contrôles Troponine I, NT-pro-BNP et D-Dimères disponibles à la vente (veuillez consulter le paragraphe **Articles/équipements nécessaires mais non fournis**). S'assurer que les contrôles sont bien manipulés et préparés conformément au mode d'emploi correspondant.

1. Retirer un sachet de test, toujours fermé, du réfrigérateur et le laisser à température ambiante (entre 19 ° et 25 °C/66 ° et 77 °F) pendant au moins 15 minutes avant le test.
2. Ouvrir le sachet et retirer le disque de test.
3. Poser le disque sur une surface plane.
4. Appuyer sur le bouton **New Analysis** (nouvelle analyse) situé sur l'analyseur Nexus IB10.
5. L'analyseur réalise alors une vérification générale du système.
6. Mélanger le contenu du flacon du contrôle de qualité externe, en retournant délicatement le flacon, plusieurs fois vers le bas puis vers le haut, avant de retirer l'échantillon.
7. **Test de l'échantillon de contrôle externe sur l'IB10 sphingotest® SOB**
  - En utilisant une pipette de précision (à volume fixe ou réglé sur 500 µl) prélever délicatement l'échantillon de contrôle de qualité externe qui a été bien mélangé dans la pointe de pipette.
  - À l'aide de la pointe conique de la pipette orientée à 45 °, percer le X situé sur le point rouge pour ouvrir le canal d'entrée de l'échantillon.

- Vider lentement l'échantillon de contrôle externe en exerçant une pression minimale mais continue sur le piston de la pipette.
- Injecter l'échantillon jusqu'au **premier arrêt** de la pipette, à une vitesse qui permette au fluide de remplir complètement le canal et d'éliminer tout risque de contre-pression pouvant entraîner le rejet de l'échantillon ou l'introduction de bulles d'air.
- Appuyer sur le bouton **QC** (contrôle de la qualité) situé sur l'écran du l'analyseur Nexus IB10.
- Lorsque le plateau s'ouvre, y insérer le disque de test contenant l'échantillon puis appuyer sur **Run** (exécuter).
- Le plateau se referme et effectue une vérification de la validité du disque.
- Un écran apparaît pour la sélection des substances de contrôle de la qualité (se référer au paragraphe **Paramètres de contrôle de la qualité** du **manuel d'utilisation du l'analyseur Nexus IB10** pour pouvoir mettre à jour le produit de contrôle de la qualité [contrôle externe]).
- Sélectionner le produit de contrôle à tester.
- Appuyer sur le bouton **OK** situé sur l'écran du l'analyseur Nexus IB10.
- 20 minutes après, les résultats s'affichent sur l'écran du l'analyseur Nexus IB10.
- Les résultats s'impriment automatiquement (si cette fonction a été sélectionnée lors du paramétrage), autrement appuyer sur **Print** (imprimer).
- Lorsque le test est terminé, analyser et comparer les résultats avec les valeurs attendues figurant dans le mode d'emploi du contrôle externe au paragraphe concernant la concentration du contrôle externe lorsqu'elle est mesurée par l'IB10 sphingotest® SOB.
- Retirer le disque de test et le jeter dans le conteneur approprié.
- Si les résultats du contrôle externe sont en dehors de la plage attendue, consulter le paragraphe Contrôle de Qualité ci-dessous.

*Remarque : si le test est annulé avant qu'un résultat de test ne s'affiche, ne pas réutiliser le disque de test et le mettre au rebut de façon appropriée.*

## TEST DES ECHANTILLONS PATIENTS SUR L'ANALYSEUR NEXUS IB10

1. Retirer un sachet de test, encore fermé, du réfrigérateur et le laisser à température ambiante (entre 19 ° et 25 °C/66 ° et 77 °F) pendant au moins 15 minutes.
2. Ouvrir le sachet et retirer le disque de test.
3. Poser le disque sur une surface plane.
4. Appuyer sur le bouton **New Analysis** (nouvelle analyse) situé sur l'analyseur Nexus IB10.
5. L'analyseur réalise alors une vérification générale du système.
6. Saisir manuellement l'identifiant du patient (l'identifiant peut contenir jusqu'à 14 caractères) ou scanner l'identifiant du patient en utilisant le scanner à code barre.
7. Avant le test, mélanger le tube d'échantillon de sang total du patient, en le reversant délicatement vers le haut et vers le bas plusieurs fois.

### 8. Test de l'échantillon patient sur l'IB10 sphingotest® SOB

- En utilisant une pipette de précision (à volume fixe ou réglé sur 500 µL) prélever délicatement l'échantillon du patient dans la pointe de pipette.
- À l'aide de la pointe conique de la pipette orientée à 45 °, percer le **X** situé sur le point rouge pour ouvrir le canal d'entrée de l'échantillon.
- Vider lentement l'échantillon du patient en exerçant une pression minimale mais continue sur le piston de la pipette.
- Injecter l'échantillon jusqu'au **premier arrêt** de la pipette, à une vitesse qui permette au fluide de remplir complètement le canal et d'éliminer tout risque de contre-pression pouvant entraîner le rejet de l'échantillon ou l'introduction de bulles d'air.
- Appuyer sur le bouton **OK** situé sur l'écran du l'analyseur Nexus IB10.
- Lorsque le plateau s'ouvre, y insérer le disque de test contenant l'échantillon puis appuyer sur **Run** (exécuter).
- 20 minutes après, les résultats s'affichent sur l'écran du l'analyseur Nexus IB10.
- Les résultats s'impriment automatiquement (si cette fonction a été sélectionnée lors du paramétrage), autrement appuyer sur **Print** (imprimer).
- Retirer le disque de test et le jeter dans le conteneur approprié.

*Remarque : si le test est annulé avant qu'un résultat de test ne s'affiche, ne pas réutiliser le disque de test et le mettre au rebut de façon appropriée.*

## INTERPRETATION DES RESULTATS - Troponine I

La plage de concentration de la Troponine I affichée par l'analyseur Nexus IB10 va de 0,05 ng/ml à 30,0 ng/ml. Les résultats se situant en-dessous ou au-dessus de cette plage s'affichent respectivement de la manière suivante : « < 0,05 ng/ml » ou « > 30,0 ng/ml ».

- **Valeurs de seuil de décision recommandées :**
  - 99e percentile correspondant à la limite de la population de référence : 0,10 ng/ml

## **INTERPRETATION DES RESULTATS – NT-proBNP**

La plage de concentration de NT-proBNP affichée par l'analyseur Nexus IB10 va de 30 pg/ml à 5 000 pg/ml. Les résultats se situant en-dessous ou au-dessus de cette plage s'affichent respectivement de la manière suivante : « < 30 pg/ml » ou « > 5 000 pg/ml ».

- **Valeurs de seuil de décision recommandées :**
  - Patients agés de moins de 75 ans : 125 pg/ml
  - Patients âgés de 75 ans et plus : 450 pg/ml
- Les concentrations de NT-proBNP inférieures ou égales aux valeurs de seuil de décision sont considérées comme des valeurs normales, représentatives des patients ne souffrant pas d'ICC.
- Les résultats supérieurs aux valeurs de seuil de décision recommandées sont considérés comme anormaux et suggèrent une ICC chez le patient.
- Les concentrations de NT-proBNP supérieures à 5 000 pg/ml sont considérées comme des valeurs très élevées pour le NT-proBNP et dépassent les limites de l'IB10 sphingotest® SOB.

## **INTERPRETATION DES RESULTATS – D-Dimères**

La plage de concentrations des D-Dimères affichée par l'analyseur Nexus IB10 va de 100 ng/ml à 4 000 ng/ml. Les résultats se situant en-dessous ou au-dessus de cette plage s'affichent respectivement de la manière suivante : « < 100 ng/ml » ou « > 4 000 ng/ml ».

*Remarque : les résultats de l'IB10 sphingotest® SOB donnent des résultats en unités d'équivalent fibrinogène (FEU) correspondant à ng/ml. D'autres dosages D-Dimères peuvent exprimer les résultats en unités D-Dimère (D-DU). Il est communément accepté qu'1 D-DU équivaut à 2 FEU.*

- **Valeurs de seuil de décision recommandées :**
  - La limite supérieure de référence du 95ème percentile, utilisant l'héparine lithium comme anti-coagulant, correspond à 446,8 FEU ng/ml

## **Contrôle qualité**

### **CONTROLES EXTERNES**

Les bonnes pratiques de laboratoire intègrent l'utilisation de contrôles externes afin de garantir l'efficacité du test. Avant l'utilisation d'un nouveau lot de l'IB10 sphingotest® SOB, il est recommandé de confirmer la performance du lot en le testant à l'aide de contrôles externes (voir la section **Articles/équipements nécessaires non fournis**) afin de s'assurer que le test fournira des résultats corrects. La fréquence des tests de contrôle de qualité doit être déterminée en fonction des procédures de contrôle de qualité standard propres au laboratoire. Une fois que les résultats attendus sont confirmés, les dispositifs de test sont prêts à être utilisés avec des échantillons patient. Les contrôles doivent également être utilisés chaque fois que la validité des résultats du test est incertaine. Si les contrôles externes ne donnent pas les résultats attendus, ne pas utiliser l'IB10 sphingotest® SOB et contacter le distributeur local pour une assistance technique.

### **CONTROLE INTERNE**

Tous les IB10 sphingotest® SOB sont dotés de procédés de contrôle positif intégré. L'analyseur Nexus IB10 détecte automatiquement la présence de ce contrôle, confirmant ainsi que le test exécuté a fourni des résultats valides. Si le contrôle ne se forme pas ou s'il n'est pas reconnu par l'analyseur, le résultat du test est alors considéré comme « invalide » et le test doit être répété.

### **LIMITES**

Les résultats de l'IB10 sphingotest® SOB doivent être utilisés conjointement avec d'autres informations disponibles, qu'elles proviennent d'examens cliniques ou d'autres analyses de laboratoire. D'autres substances et/ou facteurs ne faisant pas partie de la liste, comme par exemple des erreurs techniques ou procédurales, peuvent interférer avec le test et fausser les résultats.

*Nexus Dx, Inc. fournit des produits dans le cadre de leur utilisation prévue. Consulter la littérature spécifique au produit pour une description de l'utilisation prévue relative au produit. La responsabilité liée au produit est soumise à modifications. Les garanties explicites et implicites (y compris les garanties implicites de valeur marchande et d'adaptation) de Nexus Dx, Inc. sont soumises à la condition d'acceptation ou de respect des instructions publiées par Nexus Dx, Inc. concernant l'utilisation des produits de Nexus Dx, Inc. Nexus Dx, Inc. ne pourra être tenu responsable d'aucun dommage direct*

*ou indirect, quelles que soient les circonstances.*

Pour toute assistance technique, veuillez contacter le distributeur de votre région.

*L'IB10 sphingotest® SOB est fabriqué sous licence Roche Diagnostics GmbH.*

## Caractéristiques de performance

### PLAGE DE MESURE

Il a été démontré que l'IB10 sphingotest® SOB fourni des résultats mesurables à des taux de Troponine I, de NT-proBNP et de D-Dimères compris entre 0,05 ng/ml – 30 ng/ml – cTnI  
30 pg/mL – 5 000 pg/mL – NT-proBNP  
100 ng/ml – 4 000 ng/ml – D-Dimères (FEU)

### SENSIBILITE ANALYTIQUE

La LD (limite de détection) de chaque analyte a été déterminée conformément à la directive EP17-A du Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI).<sup>39</sup> La proportion de faux positifs ( $\alpha$ ) et de faux négatifs ( $\beta$ ) est inférieure à 5 %.

La LD de l'IB10 sphingotest® SOB pour chaque analyte est de :

0,05 ng/ml – cTnI  
30 pg/ml – NT-proBNP  
100 FEU ng/ml – D-Dimères

La limite de quantification (LQ) correspond à la concentration la plus basse pouvant être mesurée de façon reproductible avec un coefficient de variation inférieur ou égal à 15 %.

0,1 ng/ml – cTnI  
50 pg/ml – NT-proBNP  
100 FEU ng/ml – D-Dimères

## REACTIVITE CROISEE ET INTERFERENCE DE SUBSTANCES

### Médicaments

Les médicaments suivants ont été testés pour évaluer les interférences potentielles qui pourraient survenir avec la Troponine I, le NT-proBNP et les D-Dimères dans l'IB10 sphingotest® SOB (tableau 1). La liste des médicaments englobe les médicaments sous ordonnance les plus courants, les produits délivrés sans ordonnance ainsi que les médicaments très souvent prescrits aux patients souffrant de troubles cardiaques. Les médicaments ont été testés aux concentrations recommandées dans la directive EP7-A2, « Interference Testing in Clinical Chemistry » (test des interférences en chimie clinique)<sup>40</sup> approuvée par le CLSI ou à des concentrations au moins trois fois supérieures aux concentrations sanguines reportées après une dose thérapeutique. Aucune interférence significative avec les mesures de la Troponine I, du NT-proBNP et des D-Dimères de l'IB10 sphingotest® SOB n'a été observée concernant les médicaments cités dans le tableau ci-dessous.

Tableau 1.

Médicament	Médicament	Médicament
Paracétamol	Caféine	Méthyldopa
Acide Acétylsalicylique (aspirine)	Captopril	Nifédipine
Allopurinol	Digoxine	Phénytoïne
Ampicilline	Dopamine	Théophylline
Acide ascorbique (vitamine C)	Érythromycine	Vérapamil
Aténolol	Furosémide	

## PROTÉINES, PEPTIDES ET SUBSTANCES ENDOGÈNES

Les protéines, les peptides et les substances endogènes suivants ont été testés pour une réactivité croisée et des interférences potentielles dans le cadre de l'IB10 sphingotest® SOB pour la Troponine I, le NT-proBNP et les D-Dimères à la concentration maximale indiquée (tableau 2A et 2B). Aucune substance n'a montré de réactivité croisée ou d'interférence importante avec l'emploi de la méthode fournie dans CLSI EP7-A2.

Tableau 2A.

Interférence/réaction croisée - cTnI de l'IB10 sphingotest® SOB

Substance	Concentration maximale
<b>Protéines et peptides</b>	
Troponine T cardiaque	1 000 ng/ml
Troponine C cardiaque	1 000 ng/ml
Troponine I squelettique	250 ng/ml
<b>Substances endogènes</b>	
Albumine	2,5 g/dl
Hémoglobine	0,1 g/dl
Facteur rhumatoïde (FR)	203 IU/ml
Créatinine	2 mg/dl
Bilirubine	2,5 mg/dl
Triglycérides	0,5 g/dl
Urée	18 mg/dl
Cholestérol	280 mg/dl

Tableau 2B.

Interférence/réaction croisée - NY-proBNP de l'IB10 sphingotest® SOB

Substance	Concentration maximale
<b>Protéines et peptides</b>	
BNP-32	3,5 µg/ml
Polypeptide auriculaire natriurétique (PAN) (1-28)	3,1 µg/ml
NT-ProPAN (1-30)	3,5 µg/ml
NT-Pro-PAN (31-67)	1 µg/ml
NT-Pro-PAN (79-98)	1 µg/ml
Peptide natriurétique de type C-53 (CNP-53)	2,2 µg/ml
Endothéline I	20 µg/ml
<b>Substances endogènes</b>	
Albumine	5 g/dl
Hémoglobine	1,4 g/dl
Facteur rhumatoïde (FR)	1500 IU/ml
Créatinine	2 mg/dl
Bilirubine	60 mg/dl
Triglycérides	5 g/dl

<b>Substance</b>	<b>Concentration maximale</b>
Urée	18 mg/dl
Cholestérol	250 mg/dl

Tableau 2C.

Interférence/réaction croisée - D-Dimères de l'IB10 sphingotest® SOB

<b>Substance</b>	<b>Concentration maximale</b>
<b>Protéines et peptides</b>	
Fibrinogène	1 000 µg/ml
Fragment D	20 µg/ml
Fragment E	20 µg/ml
<b>Substances endogènes</b>	
Albumine	5 g/dl
Hémoglobine	0,1 g/dl
Facteur rhumatoïde (FR)	220 IU/ml
Créatinine	2 mg/dl
Bilirubine	2,5 mg/dl
Triglycérides	0,5 g/dl
Urée	18 mg/dl
Cholestérol	280 mg/dl

## EFFET CROCHET

Aucun effet crochet à forte dose n'a été observé pour les concentrations de cTnI jusqu'à 500 ng/ml, pour les concentrations de NT-proBNP jusqu'à 300 000 pg/ml et pour les concentration de D-Dimères jusqu'à 40 000 FEU ng/ml.

## PRÉCISION

La précision de l'IB10 sphingotest® SOB a été déterminée à l'aide d'échantillons dans lesquels on a ajouté de la cTnI ou des D-Dimères extrinsèque au plasma humain normal à deux ou trois concentrations spécifiques (tableau 3A, 3B). La précision des mesures au cours d'une journée et la précision totale ont été calculées en deux séries de tests par jour, en répliques de 4 par série à chaque niveau de concentration sur une période de 15 jours, pour un nombre total de 120 répétitions à chaque niveau de concentration. Les résultats à l'intérieur d'une série, les variations et les coefficients de variation (CV) ont été calculés conformément à la directive EP5-A2 du CLSI.<sup>41</sup>

Tableau 3A.

IB10 sphingotest® SOB - Précision du dosage pour la cTnI

<b>Échantillon</b>	<b>Niveau seuil (ng/ml)</b>	<b>Précision de la série en cours</b>		<b>Précision totale</b>	
		<b>dev. std. (ng/ml)</b>	<b>CV (%)</b>	<b>dev. std. (ng/ml)</b>	<b>CV (%)</b>
<b>1</b>	<b>0,46</b>	0,06	12,6 %	0,06	12,6 %
<b>2</b>	<b>0,95</b>	0,11	12,0 %	0,12	13,0 %
<b>3</b>	<b>4,43</b>	0,41	9,4 %	0,45	10,1 %

Tableau 3B.

IB10 sphingotest® SOB - Précision du dosage pour les D-Dimères

Échantillon	Niveau seuil (ng/ml)	Précision de la série en cours		Précision totale	
		dev. std. (ng/ml)	CV (%)	dev. std. (ng/ml)	CV (%)
1	<b>452,6</b>	30,1	6,7 %	30,1	6,7 %
2	<b>843,9</b>	72,6	8,6 %	75,5	9,0 %

La précision du IB10 sphingotest® SOB a été déterminée à l'aide d'échantillons dans lesquels a été ajouté du NT-proBNP recombiné au plasma humain normal à trois concentrations différentes (tableau 3C). La précision au sein d'une série en cours et la précision totale ont été calculées sur deux séries de test par jour, par répétitions de 5 par série, à chaque niveau de concentration sur une période de 20 jours, pour un nombre total de 200 répétitions à chaque niveau de concentration. Les résultats au sein d'une série en cours, les variations totales et les coefficients de variation (CV) ont été calculés conformément à la directive EP05-A3 du CLSI.<sup>41</sup>

Tableau 3C.

IB10 sphingotest® SOB - Précision du dosage pour la NT-proBNP

Échantillon	Niveau seuil (pg/ml)	Précision de la série en cours		Précision totale	
		dev. std. (pg/ml)	CV (%)	dev. std. (pg/ml)	CV (%)
1	<b>130,07</b>	16,65	12,8 %	17,95	13,8 %
2	<b>434,19</b>	51,23	11,8 %	53,84	12,4 %
3	<b>1615,8</b>	184,20	11,4 %	187,43	11,6 %

## COMPARAISON ENTRE SANG TOTAL et PLASMA

Une étude comparative a été menée avec des échantillons de sang total et de plasma. En utilisant une analyse de régression Passing-Bablok comparant les concentrations du sang total (ST) et les concentrations correspondantes de plasma (PL) sur les échantillons d'un même sujet, les relations suivantes ont été déterminées :

$$ST = 1,00 \text{ (95 \% C.I. [0,93-1,07]) PL} + 0,01 \text{ ng/ml - cTnI}$$

$$ST = 1,01 \text{ (95\% C.I. = [0,97-1,06]) PL} + 2,72 \text{ pg/ml - NT-proBNP}$$

$$ST = 1,03 \text{ (95 \% C.I. = [0,979-1,087]) PL} - 9,1 \text{ ng/ml - D-Dimères}$$

## Valeurs attendues

### LIMITE SUPERIEURE DE REFERENCE - cTnI

A partir d'une population de 244 individus, le IB10 sphingotest® SOB a été utilisé pour établir la limite supérieure de référence de concentration de cTnI. Cette population comprenait des personnes en apparence bonne santé.

La limite supérieure de référence correspondant au 99e percentile est de 0,10 ng/ml.

### VALEURS DE SEUIL DE DECISION RECOMMANDÉES - NT-proBNP

À partir du calibrage basé sur le dosage de référence du proBNP Roche Elecsys® tel qu'il a été mesuré sur les deux systèmes d'immunodiagnostic, Roche Elecsys et Ortho VITROS®, les valeurs de seuil de décision recommandées pour l'IB10 sphingotest® SOB (NT-proBNP) sont les suivantes :

Patients âgés de moins de 75 ans : 125 pg/ml

Patients âgés de 75 ans et plus : 450 pg/ml

Chaque laboratoire doit établir sa propre plage de référence représentant la population du patient qui doit être évalué.

### LIMITE SUPERIEURE DE REFERENCE – D-Dimères

L'IB10 sphingotest® SOB a été utilisé pour déterminer la limite supérieure de référence de la concentration de D-Dimères sur une population

de 244 personnes. Cette population comprenait des personnes en apparence bonne santé. La limite supérieure de référence du 95ème percentile, utilisant l'héparine lithium comme anti-coagulant, correspond à 446,8 FEU ng/ml. Chaque laboratoire doit établir sa propre plage de référence représentant la population du patient qui doit être évalué.

## METHODE DE COMPARAISON

Des études d'équivalence ont été réalisées afin de comparer l'IB10 sphingotest® SOB en utilisant l'analyseur Nexus IB10 ainsi que les tests Ortho VITROS® troponine I ES et NT-proBNP.

### cTnI

Un total de 253 échantillons ont été testés dans la plage de concentration de cTnI allant de 0,05 ng/ml à 30 ng/ml. La régression Passing-Bablok correspondait à :

$$\text{IB10 sphingotest}^{\circledR} \text{ SOB (TnI)} = 0,80 \text{ (Test VITROS TnI ES)} + 0,00 \text{ ng/ml}$$

Coefficient de corrélation,  $r = 0,92$

### NT-proBNP

Un total de 321 échantillons ont été testés dans la plage allant de 30 à 5 000 ng/ml. La régression Passing-Bablok correspondait à :

$$\text{IB10 sphingotest}^{\circledR} \text{ SOB (NT-proBNP)} = 0,97 \text{ (Roche Elecsys}^{\circledR} \text{ proBNP II - 11,81 pg/ml)}$$

Coefficient de corrélation,  $r = 0,96$

### D-Dimères

Un total de 197 échantillons ont été testés dans la plage de concentration de D-Dimères allant de 100 FEU ng/ml à 4 000 FEU ng/ml. La régression Passing-Bablok correspondait à :

$$\text{IB10 sphingotest}^{\circledR} \text{ SOB} = 1,21 \text{ (D-Dimères Cobas Integra)} - 85,9 \text{ ng/ml}$$

Coefficient de corrélation,  $r = 0,87$

## RÉFÉRENCES

1. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, on behalf of the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics—2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2012;125:e2-e220.
2. Cardiovascular Diseases, World Health Organization factsheet. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/index.html>
3. World Health Organization. Report of the Joint International Society and Federation of Cardiology/World Health Organization Task Force on Standardization of Clinical Nomenclature. Nomenclature and criteria of diagnosis of ischemic heart disease. *Circulation* 1979;59:607-9.
4. Thygesen K, Alpert JS, Jaffee AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD; Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2012;33:2551-67; *Circulation* 2012;126:2020-35; *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1581-98.
5. Apple FS, Voss E, Lund L, et al. Cardiac troponin CK-MB and myoglobin for the early detection of acute myocardial infarction and monitoring of reperfusion following thrombolytic therapy. *Clin Chim Acta* 1995;237:59-66.
6. Adams JE, Bodor GS, Davila-Roman VG, et al. Cardiac troponin I: a marker with high specificity for cardiac injury. *Circulation* 1993;88:101-6.
7. Heidenreich PA, Alloggiamento T, Melsop K, et al. The prognostic value of troponin in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome: a meta analysis. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:478-85.
8. Morrow DA, Rifai N, Tanasjevic MJ, et al. Clinical efficacy of three assays for cardiac troponin I for risk stratification in acute coronary syndromes- a TIMI 11b substudy. *Clin Chem* 2000;46:453-60.
9. Reichlin T, Irfan A, Twerenbold R, et al. Utility of absolute and relative changes in cardiac troponin concentrations in the early diagnosis of acute myocardial infarction. *Circulation* 2011;124:136-45.
10. Jaffee AS, , Apple FS, Morrow A, et al. Being rational about (im)precision: a statement from the biochemistry subcommittee of the Joint European Society of Cardiology/ American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association/World Heart Federation Task Force for the Definition of Myocardial Infarction. *Clin Chem* 2010;56:941-3
11. Consensus Recommendations for the Management of Chronic Heart Failure. *AM J Cardiol* 1999;83(2A):1A-38A.
12. de Bold AJ. Heart atria granularity effects of changes in water-electrolyte balance. *Proc Soc Exp Biol Med* 1979;161:508-11.

13. de Bold AJ, Borenstein HB, Veress AT, et al. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extracts in rats. *Life Sci* 1981;28:89-94.
14. Hall, C. Essential biochemistry and physiology of (NT-pro) BNP. *Eur J Heart Fail* 2004;6:257-60.
15. Gotze JP, Kastrup J. Plasma pro-brain natriuretic peptides are strong biochemical markers in clinical cardiology. *Scan J Clin Lab Invest* 2001;61, Suppl 234:47-51.
16. The Criteria Committee of the New York Heart Association. Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels. 9th ed. Boston, Mass: Little, Brown and Co; 1994:253-256.
17. Costello-Boerrigter LC, Burnett JC. The prognostic value of N-terminal proB-type natriuretic peptide. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2005;2:194-201.
18. Cowie MR, Jourdain P, Maisel A, et al. Clinical applications of B-type natriuretic peptide (BNP) testing. *Eur Heart J* 2003;24:1710-18.
19. Mair J, Hammerer-Lercher A, Puschendorf B. The Impact of cardiac natriuretic peptide determination on the diagnosis and management of heart failure. *Clin Chem Lab Med* 2001;39:571-88.
20. McDonagh TA, Holmer S, Raymond I, et al. NT-proBNP and the diagnosis of heart failure: a pooled analysis of three European epidemiological studies. *Eur J Heart Fail* 2004;6:269-73.
21. Anderson FA, Wheeler HB, Goldger RJ et al. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatalities of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 1991;151:933-8.
22. Kyrle PA, Eichinger S. Deep vein thrombosis. *Lancet* 2005;365:1163-74.
23. Carson JL, Kelley MA, Duff A, et al. The clinical course of pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1992;326:1240-5.
24. Perrier A, Roy PM, Aujesky D, et al. Diagnosing pulmonary embolism in outpatients with clinical assessment, d dimer measurement, venous ultrasound, and helical computed tomography: a multicenter management study. *Am J Med* 2004;116:291-9.
25. Budzynski AJ, Marder VJ, Parker ME, et al. Antigenic markers of fragment DD,a unique plasmic derivative of human crosslinked fibrin. *Blood* 1979;54:794-804.
26. O'Shaughnessy, D Makris, M, Lillicrap D, eds. In: *Practical Hemostasis and Thrombosis*, 2nd ed. Oxford, UK: Blackwell Publishing Ltd ;2012
27. Charles WF, Victor JM. A molecular model of plasmic degradation of crosslinked fibrin. *Semin Thromb Hemost* 1982;8:25-35.
28. DeLemos JA, Morrow DA, Bentley, et al. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2001;345:1014-21.
29. Jernberg T, Stridsberg M, Venge P, et al. N-terminal pro brain natriuretic peptide on admission for early risk stratification of patients with chest pain and no ST segment elevation. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:437-45.
30. Galvani M, Ferrini D, Ottani F. Natriuretic peptides for risk stratification of patients with acute coronary syndrome. *Eur J Heart Fail* 2004;6:327-33.
31. Ndrepepa MD,Braun S,Niemoller K, et al. Prognostic value of N-terminal brain natriuretic peptide in patients with chronic stable angina. *Circulation* 2005;112: 2102-7.
32. Peacock WF, De Marco T, Fonarow GC, et al. Cardiac troponin and outcome in acute heart failure. *N Engl J Med* 2008;358:2117-26
33. Xue Y, Clopton P, Peacock WF, Maisel A. Serial changes in high sensitive troponin I predict outcomes in patients with decompensated heart failure. *Eur J Heart Fail* 2011;13:37-42.
34. Sahuja R, Green S, Oestreicher EM, Sluss PM, et al. Amino-terminal pro-brain natriuretic peptide ,brain natriuretic peptide and troponin T for prediction of mortality in acute heart failure. *Clin Chem* 2007;53:412-20.
35. Sundstrom J, Ingelsson E, Berglund L, et al. Cardiac troponin-I and risk of heart failure: a community-based cohort study. *Eur Heart J* 2009;30:773-81.
36. Di Nisio M, Squizzato A, Rutjes AWS, et al. Diagnostic accuracy of D-dimer test for exclusion of venous thromboembolism:a systematic review. *J Thromb Haemost* 2007;5:296-304.
37. Buller HR, Ten Cate-Hoek AJ, Hoes AW, et al. Safely ruling out deep venous thrombosis in primary care. *Ann Intern Med* 2009;150:229-35.
38. Lee-Lewandrowski E, Nichols J, Vann Cott E,et al. Implementation of a rapid whole blood D-dimer test in the emergency department of an urban academic medical center: impact on ED length of stay and ancillary test utilization. *Am J Clin Pathol* 2009;132:326-31.
39. Tholen DW, Linnet K, Kondratovich M et al. NCCLS. Protocols for Determination of Limits of Detection and Limits of Quantitation; Approved Guideline, NCCLS document EP17-A, Volume 24 Number 35, 2004.
40. McEnroe, RJ, Burnitt, MF, Powers, DM, et al. CLSI Interference Testing in Clinical Chemistry; Approved Guideline – Second Edition. CLSI Document EP7-A2, Volume 25 Number 27, 2005.
41. Tholen DW Kallner A, Kennedy JW et al. NCCLS. Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods: Approved Guideline-Second Edition. NCCLS document EP5-A2, Volume 25 Number 27, 2004.

# **IB10 sphingotest® SOB**

## **Troponina I/NT-proBNP/D-Dimero**

Per la determinazione quantitativa di troponina I, NT-proBNP e D-Dimero in  
sangue umano intero e plasma in litio eparina

### **Legenda dei simboli**

	Marchio di conformità CE
	Produttore
	Numero di catalogo
	Data di scadenza/Utilizzare non oltre
	Numero di lotto
	Presidio medico per uso diagnostico <i>in vitro</i>
	Fare riferimento alle Istruzioni per l'uso
	Conservare tra 2 e 8 °C
	Rappresentante autorizzato per l'Europa
	Contiene materiale sufficiente per <n> test
	Non riutilizzare
	Numero di serie
	Inserire il disco con l'etichetta rivolta verso l'alto

# IB10 sphingotest® SOB

## Troponina I/NT-proBNP/D-Dimero

### Per uso diagnostico *in vitro*

#### USO PREVISTO

L'IB10 sphingotest® SOB è un saggio immunoenzimatico rapido per point-of-care (POC) per la determinazione quantitativa *in vitro* della troponina cardiaca I (cTnI), del frammento N-terminale del proBNP (NT-proBNP) e del D-Dimero in sangue umano intero e plasma in litio-eparina.

L'IB10 sphingotest® SOB è previsto per l'uso unitamente con l'analizzatore Nexus IB10 e fornisce risultati quantitativi in 20 minuti.

Il test multiplo SOB (Shortness of Breath) è inteso come ausilio nella diagnosi differenziale e nella valutazione prognostica dei pazienti con sintomi di dolore al petto, in genere accompagnato da sofferenza respiratoria. Singolarmente o in combinazione reciproca, questi marcatori sono di ausilio: nella diagnosi di infarto miocardico (IM), nella stratificazione del rischio dei pazienti con sindrome coronarica acuta (SCA) inclusa la previsione del rischio di sviluppo di insufficienza cardiaca (IC); nella diagnosi e nella valutazione della gravità e della probabilità di sopravvivenza in IC; e nella determinazione della probabilità di esclusione di pazienti che presentano sintomi clinici di tromboembolia venosa (TEV) comprese embolia polmonare (EP) e trombosi venosa profonda (TVP).

Questo test è previsto esclusivamente per l'uso professionale e può essere usato in laboratori centrali ospedalieri e in altre strutture sanitarie quali reparti di pronto soccorso, unità di terapia intensiva e altri centri nei quali si eseguono analisi di diagnostica decentrata.

#### RIEPILOGO E PRESENTAZIONE DEL TEST

##### cTnI

La SCA, che comprende cardiopatia coronarica (CC) e angina pectoris (AP), è la principale causa di morbilità e mortalità tra uomini e donne, e colpisce più di 16 milioni di persone negli Stati Uniti. La SCA si presenta in vario modo e il più drammatico dei sintomi che si possono sviluppare improvvisamente è l'infarto miocardico acuto (IMA). I sintomi della SCA si possono sviluppare repentinamente. Nel 2008, si sono verificati negli USA oltre 800.000 nuovi IMA.<sup>1</sup> A livello internazionale, secondo quanto segnalato dall'Organizzazione mondiale della sanità (OMS), si sono verificati in un anno più di 7,2 milioni di decessi da CC. A livello globale, si stima che nel 2008 17,3 milioni di decessi siano stati causati da malattia cardiovascolare.<sup>2</sup> Questi includono sia morti per CC che per ictus. Da oltre 30 anni, l'OMS consiglia che la diagnosi di IM sia guidata da risultati positivi per almeno due dei tre criteri seguenti: (1) esame anamnestico/obiettivo del paziente; (2) elettrocardiogramma; (3) alterazioni dei livelli ematici dei marcatori cardiaci proteici.<sup>3</sup> In precedenza il marcitore principale utilizzato era la creatinchinasi isoenzima MB (CK-MB), tuttavia la ricerca degli ultimi venti anni ha confermato che le proteine del complesso della troponina (cTnI o cTnT) presenti nel tessuto muscolare striato cardiaco sono di gran lunga più precise e sensibili ai fini della diagnosi differenziale. L'anamnesi e l'esame obiettivo del paziente sono critici, ma spesso forniscono informazioni insufficienti a differenziare l'IM da altre anomalie cardiache. In assenza di sopraslivellamenti del tratto ST ben definiti all'ECG, le misurazioni della troponina sono essenziali per la diagnosi accurata di SCA.<sup>4</sup>

Il rilascio temporale di cTnI nel siero è stato esaminato e confrontato a quelli degli altri marcatori cardiaci accettati, quali la creatinchinasi MB (CK-MB) e la mioglobina.<sup>5</sup> In seguito alla necrosi dei miociti, la cTnI viene messa in circolazione con livelli che superano il limite superiore dell'intervallo normale di riferimento entro 4-6 ore, e livelli di picco vengono raggiunti dopo 12-24 ore.<sup>6</sup> Questo precoce profilo di rilascio è simile a quello della CK-MB. Tuttavia, i livelli di CK-MB ritornano ai valori normali all'incirca dopo 72 ore, mentre i livelli di cTnI restano elevati per 5-7 giorni.

Sin dall'introduzione sul mercato dei primi saggi per la troponina I nel 1996, numerosi studi clinici hanno confermato che la cTnI è il marcitore biologico d'elezione per l'identificazione dell'ischemia e della necrosi miocitaria cardiaca.<sup>7</sup> Anche livelli minimi di cTnI, appena sopra il 99° percentile dei livelli ottenuti da una popolazione normale di riferimento, sono indice di un maggiore rischio. Per garantire che i risultati del test siano interpretati con la massima precisione possibile, gruppi di consenso raccomandano ora all'unanimità che i pazienti con dolore toracico e con bassi livelli di valori di troponina al momento dell'esame da parte del personale medico, soprattutto in assenza di ECG a conferma, siano sottoposti ad altri 2 test durante le successive 12-24 ore per determinare se il livello di cTnI sia in effetti aumentato durante le prime 24 ore.<sup>4,8-10</sup>

##### NT-proBNP

L'insufficienza cardiaca (IC) è una patologia debilitante che colpisce attualmente oltre 6 milioni di persone negli Stati Uniti con circa 280.000 decessi ad essa imputabili ogni anno.<sup>1</sup> Negli Stati Uniti è la patologia cardiovascolare a più rapido accrescimento e secondo le stime, altri 20 milioni circa di cittadini americani sono attualmente affetti da compromissioni cardiache asintomatiche.<sup>11</sup>

La classe dei neuro-ormoni cardiaci è stata descritta per la prima volta da de Bold *et al.*<sup>12,13</sup> Questa famiglia di molecole strutturalmente simili, ma geneticamente distinte comprende il BNP (brain natriuretic peptide, peptide natriuretico cerebrale), l'ANP (atrial natriuretic peptide, peptide natriuretico

atriale) e il CNP (C-type natriuretic peptide, peptide natriuretico C). Questi tre peptidi natriuretici (PN) vengono sintetizzati come precursori ad elevato peso molecolare. L'NT-proBNP è un prodotto dell'idrolisi del pro-peptide natriuretico cerebrale (proBNP). La molecola del precursore proBNP è un peptide composto da 108 aminoacidi. Durante la maturazione intracellulare del peptide, l'idrolisi della molecola precursore ad opera di un'endoproteinasina induce la formazione del peptide BNP attivo e del frammento N-terminale biologicamente inattivo composto da 76 aminoacidi, l'NT-proBNP.<sup>14,15</sup>

I peptidi natriuretici hanno potenti proprietà diuretiche, natriuretiche e vasodilatatorie e sono validi marcatori diagnostici e prognostici della patologia vascolare, soprattutto nei pazienti inclusi nelle classi ICC I-IV Apex della New York Heart Association (NYHA).<sup>16-18</sup> In particolare, la misurazione delle concentrazioni plasmatiche dell'NT-proBNP si è dimostrata uno strumento valido ai fini della diagnosi e della valutazione della gravità dei pazienti colpiti da ICC.<sup>19,20</sup>

## D-Dimero

La TEV è una malattia che comprende TVP ed EP ed è associata a significativa morbilità e mortalità.<sup>21</sup> Tuttavia, più del 75% dei pazienti in cui si sospetta una TVP e che sono indicati per test clinici standard, tra cui l'ecografia con compressione della gamba, non presentano TVP.<sup>22</sup> La EP è solitamente causata da TVP degli arti inferiori TVP e circa 300.000 americani sono vittime di una EP ogni anno, la maggior parte dei quali muoiono a causa di una diagnosi tardiva o errata.<sup>23</sup> Come con la TVP, rimane il problema che la maggior parte dei pazienti che presentano sintomi non presentano in definitiva una malattia tromboembolica. Inoltre, la diagnosi definitiva di EP può richiedere procedure costose e invasive tra cui l'angiografia.<sup>24</sup> È auspicabile un test rapido e a basso costo (con un elevato valore predittivo negativo) volto a escludere la TEV nella maggior parte dei pazienti che presentano tali sintomi.

I D-Dimeri sono prodotti di degradazione della fibrina cross linked e la loro presenza nel sangue umano è un indicatore di attività fibrinolitica.<sup>25</sup> In condizioni fisiologiche normali, il sistema emostatico mantiene un equilibrio tra la formazione di coaguli e la rottura del coagulo (dissoluzione). L'emostasi richiede l'interazione di piastrine, coagulazione e fattori fibrinolitici, endotelio, mediatori proinfiammatori e antinfiammatori e leucociti. Il processo di coagulazione con conseguente formazione di coaguli inizia tramite un processo a cascata che coinvolge più conversioni enzimatiche di molecole di precursori inattivi in enzimi attivati. Nella fase finale di questa cascata di amplificazione la trombina converte il fibrinogeno in monomeri di fibrina solubili. I monomeri di fibrina si polimerizzano spontaneamente e i domini D sono cross linked in modalità covalente dal fattore attivato XIII (Xlla).<sup>26</sup>

La formazione di coaguli è bilanciata dalla fibrinolisi mediata dalla plasmina. Uno dei prodotti terminali della degradazione della fibrina cross linked è il dominio D con legame covalente denominato frammento di fibrina D-Dimero. Questi dimeri si trovano sia nei coaguli di fibrina di nuova formazione sia nei prodotti della fibrinolisi.<sup>27</sup>

## UTILITÀ DELLA DETERMINAZIONE SIMULTANEA DI TnI, NT-proBNP E D-Dimero

La misurazione simultanea di TnI, NT-proBNP e D-Dimero fornisce informazioni complementari (sinergiche) che aiutano i medici nella formulazione di decisioni informate per la diagnosi, la prognosi e la cura di SCA e IC. Gli studi di soggetti colpiti da sindrome coronarica acuta (SCA) grave o affetti da lungo tempo da angina pectoris hanno dimostrato che misurazioni abbinate di TnI/NT-proBNP forniscono informazioni valide sull'esito diagnostico o prognostico compresa la probabilità di sopravvivenza nel lungo e breve periodo o la probabilità di sviluppare IC.<sup>28-31</sup>

Nei pazienti affetti da IC cronica o acuta scompensata, le misurazioni della cTnI forniscono informazioni complementari a quelle dei peptidi natriuretici che assistono nella valutazione e gestione del paziente. L'innalzamento della TnI è predittivo di un'accresciuta morbilità e mortalità da IC.<sup>32-35</sup> Ciò è soprattutto vero nei pazienti con IC acuta scompensata ove tassi elevati di cTnI risultano associati a tassi più elevati di decesso in ospedale. Uso del D-Dimero, in combinazione con un modello di probabilità clinica pre-test, aumenta la possibilità di escludere la TVP e l'EP in pazienti che presentano sintomi clinici tra cui mancanza di respiro.<sup>36,37</sup> Inoltre, è stato dimostrato che i test point of care riducono i ricoveri ospedalieri da reparti di pronto soccorso per possibile TEV all'incirca del 14% con tempi di attesa di 25 minuti rispetto alle 2,5 ore quando sono stati utilizzati i servizi del laboratorio centrale.<sup>38</sup>

## PRINCIPIO

Il sistema di immunochimica Nexus Dx combina la chimica con la microfluidica e il flusso centrifugo per preparare rapidamente un plasma non contenente cellule, ottenuto da sangue intero, che possa successivamente essere fatto passare attraverso un canale per la reidratazione, la solubilizzazione e la miscelazione con immunoconiugati liofilizzati. Mediante una combinazione di flusso attivo e azione capillare, il test è pronto per essere misurato quantitativamente in 20 minuti con un livello di segnale ottico proporzionale alla concentrazione di analiti.

Dopo l'aggiunta del campione del paziente, l'intero test viene eseguito all'interno dell'analizzatore Nexus IB10 che controlla la temperatura del disco, nonché la sequenza, il flusso centrifugo, la miscelazione, il tempo di incubazione, la misurazione del segnale finale, la quantitazione e la refertazione dei risultati. Il disco comprende anche un controllo interno positivo atto a garantire che il disco di test abbia funzionato correttamente. Ogni lotto è calibrato per garantire che la variabilità da lotto a lotto sia ridotta al minimo. La calibrazione lotto-specifica associata ad informazioni aggiuntive quali la data di scadenza del lotto, sono contenute in un'etichetta recante il codice QR affissa a ciascun disco. Si consiglia, a determinati intervalli di tempo, di eseguire l'analisi di controlli esterni per confermare che il sistema e il lotto di test stiano funzionando entro limiti accettabili.

## **REAGENTI**

L'IB10 sphingotest® SOB contiene tutti i reagenti necessari per valutare i livelli di cTnI, NT-proBNP e D-Dimero tra cui anticorpi specifici per l'analita coniugato a colorante, anticorpi specifici per l'analita coniugato a biotina, e streptavidina immobilizzata presso l'area di rilevamento sul disco. Ogni singola analisi viene eseguita in una zona separata di reazione.

## **MATERIALI FORNITI**

Il contenuto di ogni scatola è il seguente:

- 10 dischi IB10 sphingotest® SOB, ciascuno confezionato singolarmente in un sacchetto di alluminio con sostanza igroscopica.
- 1 istruzioni per l'uso.

## **MATERIALI/APPARECCHIATURE OCCORRENTI, MA NON FORNITI**

1. Analizzatore Nexus IB10 - Modello n. BCA-IB10.
2. Controlli per troponina I, NT-proBNP e D-Dimero disponibili in commercio per controllo di qualità (QC) esterno. Contattare il distributore di zona per i materiali consigliati per il QC esterno o la relativa assistenza tecnica.
3. Pipetta di dosaggio a volume fisso o variabile calibrata riutilizzabile, a precisione e accuratezza elevate, in grado di erogare 500 µl di sangue intero o plasma.
4. Puntali per pipette monouso in grado di accettare ed erogare 500 µl di sangue intero o plasma.

## **PRECAUZIONI E AVVERTENZE**

- Solo per uso diagnostico *in vitro*.
- Seguire scrupolosamente le istruzioni per l'uso.
- Prima di analizzare i controlli o i campioni dei pazienti, assicurarsi che il software dell'analizzatore sia aggiornato alla versione più recente. Consultare il manuale Nexus IB10 per istruzioni specifiche.
- Nel maneggiare i campioni, indossare guanti monouso.
- Maneggiare i campioni con cura. I campioni e i dischi del test devono essere trattati come materiali potenzialmente infetti e devono essere eliminati come materiali a rischio biologico in conformità con le disposizioni locali vigenti.
- Lavarsi bene le mani dopo la manipolazione.
- I risultati ottenuti dall'IB10 sphingotest® SOB non forniscono una diagnosi definitiva e devono essere interpretati da un medico unitamente ad altri risultati di test appropriati e ai risultati clinici del paziente.
- Conservare il test nella busta sigillata fino al momento dell'uso.
- Non utilizzare il test se la busta è danneggiata o se il sigillo è compromesso.
- Non utilizzare il test oltre la data di scadenza stampata sulla busta.
- Prima dell'uso, tenere il sacchetto chiuso a temperatura ambiente (19° - 25 °C/66° - 77 °F) per almeno 15 minuti.
- Nel maneggiare il test, porre la massima attenzione alla pulizia. Evitare ogni contaminazione da impronte digitali o sostanze estranee. Non contaminare l'ingresso del canale del campione.
- Non lasciar cadere o danneggiare il disco del test.
- Il disco di test deve essere inserito nel vassoio dell'analizzatore Nexus IB10 con l'etichetta rivolta verso l'alto immediatamente dopo l'iniezione del campione nel disco.
- Non capovolgere il disco.
- Questo è un test quantitativo; non tentare pertanto un'interpretazione visiva dei risultati.

## **CONSERVAZIONE E STABILITÀ**

- Conservare l'IB10 sphingotest® SOB a temperature comprese tra 2° e 8 °C (35° - 46 °F) fino alla data di scadenza stampata sul sacchetto.
- L'IB10 sphingotest® SOB nel sacchetto sigillato è stabile a temperature comprese tra 18° e 30 °C (64° - 86 °F) per 30 giorni, purché non sia stata superata la data di scadenza stampata sul sacchetto.

## RACCOLTA E PREPARAZIONE DEL CAMPIONE

- L'IB10 sphingotest® SOB è destinato all'uso con campioni di sangue intero e plasma eparinati al litio.
- Poiché le proteine di test sono relativamente instabili, si raccomanda di analizzare i campioni quanto prima possibile.
- I campioni di sangue intero devono essere testati entro 24 ore dal prelievo.
- I campioni di plasma devono essere conservati congelati a -20 °C (-4 °F) o temperature inferiori se si richiede una conservazione prolungata.
- Attendere che i campioni raggiungano la temperatura ambiente (19° - 25 °C/66° - 77 °F) prima dell'analisi.
- Per serie di test sullo stesso paziente durante il periodo di triage di 0–12/24 ore, utilizzare lo stesso tipo di campione (sangue intero o plasma).
- Si raccomanda di analizzare i campioni quanto prima possibile.

## PROCEDURA

### Analizzatore Nexus IB10

#### Consultare il manuale d'uso dell'analizzatore Nexus IB10

Per l'installazione, l'avvio e le istruzioni complete per l'uso dell'analizzatore consultare il **manuale d'uso dell'analizzatore Nexus IB10**.

L'operatore deve consultare il manuale d'uso prima di usare lo strumento per acquisire dimestichezza con il corretto funzionamento e le procedure di controllo della qualità.

## ESECUZIONE DEL CONTROLLO DI SISTEMA E DELLA CALIBRAZIONE DEL DISCO

Ogni volta che si accende l'analizzatore Nexus IB10, viene eseguita automaticamente un'autodiagnosi. Il codice QR di ogni disco del test contiene informazioni per la calibrazione del disco che l'analizzatore legge automaticamente quando esegue il test.

## ESECUZIONE DEL QC CON CONTROLLI ESTERNI

Il produttore raccomanda di usare i controlli per troponina I, NT-proBNP e D-Dimero disponibili in commercio (consultare la sezione **Materiali/apparecchiature occorrenti ma non forniti**). I controlli devono essere manipolati e preparati secondo le corrispondenti Istruzioni per l'uso.

1. Togliere dal frigorifero il sacchetto chiuso e tenerlo a temperatura ambiente (19° - 25 °C/66° - 77 °F) per almeno 15 minuti prima dell'analisi.
2. Aprire la busta ed estrarre il disco del test.
3. Collocare il disco del test su una superficie piana.
4. Sull'analizzatore Nexus IB10 premere **New Analysis** (Nuova analisi).
5. L'analizzatore esegue un controllo generale del sistema.
6. Miscelare la fiala del controllo di qualità esterno capovolgendola con delicatezza diverse volte prima di rimuovere il campione.
7. **Analisi del campione di controllo esterno con IB10 sphingotest® SOB**
  - Con una pipetta di precisione (fissa o regolata a 500 µl) aspirare lentamente il campione di controllo di qualità esterno ben miscelato nel puntale della pipetta.
  - Con la punta della pipetta affusolata a un'angolazione di 45°, forare in corrispondenza della **X** sul punto rosso per esporre l'ingresso del canale del campione.
  - Depositare lentamente il campione del controllo esterno nell'ingresso applicando una forza minima, ma continua sul pistoncino della pipetta.
  - Spingere il campione fino al **primo arresto** sulla pipetta, a una velocità che consente al fluido di riempire completamente il canale ed eliminare una eventuale contropressione che potrebbe causare la fuoriuscita di campione o la formazione di bolle d'aria.
  - Premere **QC** (Controllo di qualità) sul display dell'analizzatore Nexus IB10.
  - Quando il vassoio si apre, inserirvi il disco di test con il campione e premere **Run** (Esegui).
  - Il vassoio si chiude ed esegue una verifica di validità del disco.
  - Appare una schermata per la selezione di materiali di controllo di qualità (consultare la sezione **Impostazioni di controllo della qualità** del **manuale d'uso dell'analizzatore Nexus IB10** per la procedura di aggiornamento del materiale di controllo di qualità [controlli esterni]).
  - Selezionare il materiale di controllo di qualità da analizzare.
  - Premere **OK** sul display dell'analizzatore Nexus IB10.

- Dopo 20 minuti, l'analizzatore Nexus IB10 visualizzerà i risultati sullo schermo.
- I risultati vengono stampati automaticamente (se selezionato durante l'impostazione), in caso contrario premere **Print** (Stampa).
- Al termine del test, analizzare e confrontare i risultati con i valori attesi riportati nelle istruzioni per l'uso del controllo esterno per il livello del controllo esterno misurato usando il disco dell'IB10 sphingotest® SOB.
- Rimuovere il disco di test e gettarlo nell'apposito contenitore.
- Se i risultati del controllo esterno non rientrano nell'intervallo atteso, consultare la sezione seguente Controllo di qualità.  
*Nota: se l'esecuzione del test viene annullata prima della visualizzazione del risultato, il disco di test non può essere riutilizzato e deve essere smaltito nel modo opportuno.*

## **ANALISI DEI CAMPIONI DEL PAZIENTE SULL'ANALIZZATORE NEXUS IB10**

1. Togliere dal frigorifero un sacchetto chiuso e tenerlo a temperatura ambiente (19° - 25 °C/66° - 77 °F) per almeno 15 minuti.
  2. Aprire la busta ed estrarre il disco del test.
  3. Collocare il disco del test su una superficie piana.
  4. Sull'analizzatore Nexus IB10 premere **New Analysis** (Nuova analisi).
  5. L'analizzatore esegue un controllo generale del sistema.
  6. Immettere manualmente l'ID paziente (per l'ID si possono usare massimo 14 caratteri) o immettere l'ID paziente mediante il lettore di codici a barre.
  7. Prima dell'analisi, miscelare la provetta con il campione di sangue intero del paziente capovolgendola con delicatezza più volte.
  8. **Analisi del campione di controllo esterno con IB10 sphingotest® SOB**
    - Con una pipetta di precisione (fissa o regolata a 500 µl) aspirare lentamente il campione ben miscelato del paziente nel puntale della pipetta.
    - Con la punta della pipetta affusolata a un'angolazione di 45°, forare in corrispondenza della **X** sul punto rosso per esporre l'ingresso del canale del campione.
    - Depositare lentamente il campione del paziente nell'ingresso applicando una forza minima, ma continua sul pistoncino della pipetta.
    - Spingere il campione fino al **primo arresto** sulla pipetta, a una velocità che consenta al fluido di riempire completamente il canale ed elimini una eventuale contropressione che potrebbe causare la fuoriuscita di campione o la formazione di bolle d'aria.
    - Premere **OK** sul display dell'analizzatore Nexus IB10.
    - Quando il vassoio si apre, inserirvi il disco di test con il campione e premere **Run** (Esegui).
    - Dopo 20 minuti, l'analizzatore Nexus IB10 visualizzerà i risultati sullo schermo.
    - I risultati vengono stampati automaticamente (se selezionato durante l'impostazione), in caso contrario premere **Print** (Stampa).
    - Rimuovere il disco di test e gettarlo nell'apposito contenitore.
- Nota: se l'esecuzione del test viene annullata prima della visualizzazione del risultato, il disco di test non può essere riutilizzato e deve essere smaltito nel modo opportuno.*

## **INTERPRETAZIONE DEI RISULTATI - Troponina I**

L'intervallo della concentrazione di troponina I riportato dall'analizzatore Nexus IB10 è compreso tra 0,05 ng/ml e 30,0 ng/ml. Risultati inferiori o superiori a questo intervallo saranno indicati rispettivamente con “< 0,05 ng/ml” o “> 30,0 ng/ml”.

- **Valori di soglia decisionale raccomandati:**
  - Limite della popolazione di riferimento al 99° percentile: 0,10 ng/ml

## **INTERPRETAZIONE DEI RISULTATI - NT-proBNP**

L'intervallo della concentrazione di NT-proBNP riportato dall'analizzatore Nexus IB10 è compreso tra 30 pg/ml e 5000 pg/ml. Risultati inferiori o superiori a questo intervallo saranno indicati rispettivamente con “< 30 pg/ml” o “> 5000 pg/ml”.

- **Valori di soglia decisionale raccomandati:**
  - Pazienti di età inferiore a 75 anni: 125 pg/ml
  - Pazienti di età pari o superiore a 75 anni: 450 pg/ml
- I risultati dell'NT-proBNP inferiori o uguali ai valori di soglia decisionale sono considerati al pari di valori normali, rappresentativi

di pazienti non affetti da ICC.

- I risultati superiori ai valori di soglia decisionali raccomandati sono considerati anomali e rappresentativi di pazienti affetti da ICC.
- I risultati dell'NT-proBNP superiori a 5000 pg/ml sono considerati valori molto alti per NT-proBNP ed eccedenti i limiti superiori dell'IB10 sphingotest® SOB.

## INTERPRETAZIONE DEI RISULTATI – D-Dimero

L'intervallo delle concentrazioni di D-Dimero riportato dall'analizzatore Nexus IB10 è compreso tra 100 ng/ml e 4000 ng/ml. Risultati inferiori o superiori a questo intervallo saranno indicati rispettivamente con “<100 ng/ml” o “> 4000 ng/ml”.

*Nota: l'IB10 sphingotest® SOB riporta i risultati in FEU (Fibrinogen Equivalent Units) ng/ml. Altri saggi del D-Dimero possono riportare i risultati in unità D-DU (D-Dimer Units). È comunemente accettato che 1 D-DU sia uguale a 2 FEU.*

- **Valori di soglia decisionale raccomandati:**

- Il limite della popolazione di riferimento al 95° percentile, utilizzando la litio eparina come anticoagulante, è di 446,8 FEU ng/ml

## Controllo qualità

### CONTROLLI ESTERNI

La buona pratica di laboratorio prevede l'uso di controlli esterni atti a garantire il corretto funzionamento del disco di test. Prima di usare un nuovo lotto di IB10 sphingotest® SOB si consiglia di confermare il funzionamento del lotto effettuando l'analisi con controlli esterni (consultare la sezione **Materiali/apparecchiature occorrenti ma non forniti**) per assicurarsi che il test produrrà il risultato corretto. La frequenza dei test di controllo di qualità deve essere determinata in base alle procedure di controllo di qualità standard dei singoli laboratori. Alla conferma dei risultati attesi, i dischi di test sono pronti per l'uso con i campioni del paziente. I controlli devono essere usati, inoltre, ogni qual volta si abbiano dubbi sulla validità dei risultati del test. Se i controlli esterni non funzionano come previsto, non usare l'IB10 sphingotest® SOB e contattare il distributore di zona per assistenza tecnica.

### CONTROLLO INTERNO

Ogni IB10 sphingotest® SOB contiene controlli procedurali positivi. L'analizzatore Nexus IB10 riconosce automaticamente la presenza di questo controllo confermando che l'analisi ha prodotto risultati validi. Se il controllo non si forma o non è riconosciuto dall'analizzatore, il risultato del test viene considerato “non valido” e il test deve essere ripetuto.

### LIMITAZIONI

I risultati dell'IB10 sphingotest® SOB devono essere usati in combinazione con altre informazioni cliniche e di laboratorio. Altre sostanze e/o fattori non compresi nell'elenco, ossia errori tecnici o procedurali, possono interferire con il test e produrre risultati inesatti.

*Nexus Dx, Inc. offre prodotti idonei per l'uso previsto. Consultare la letteratura specifica, relativa al prodotto, contenente le dichiarazioni sull'uso previsto di ciascun prodotto. Le dichiarazioni sul prodotto sono soggette a modifiche. Le garanzie espresse e tacite di Nexus Dx, Inc. (compresa le garanzie tacite di commercialibilità e idoneità) sono soggette al rispetto, o all'osservanza, delle istruzioni pubblicate da Nexus Dx, Inc. in relazione all'uso dei prodotti di Nexus Dx, Inc. In nessun caso Nexus Dx, Inc. si riterrà responsabile per danni indiretti o consequenziali.*

Per assistenza tecnica, rivolgersi al distributore di zona.

*L'IB10 sphingotest® SOB è prodotto su licenza di Roche Diagnostics GmbH.*

## Caratteristiche prestazionali

### INTERVALLO DI MISURAZIONE

È stato dimostrato che l'IB10 sphingotest® SOB fornisce risultati misurabili a livelli di troponina I, NT-proBNP e D-Dimero pari a:

0,05 ng/ml – 30 ng/ml – cTnI

30 pg/ml – 5000 pg/ml – NT-proBNP

100 ng/ml – 4000 ng/ml – D-Dimero (FEU)

## SENSIBILITÀ ANALITICA

Il LoD (Limite di rilevazione) per ciascun analita è stato determinato secondo le linee guida del Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) EP17-A.<sup>39</sup> La proporzione di falsi positivi ( $\alpha$ ) e di falsi negativi ( $\beta$ ) è inferiore al 5%.

Il LoD dell'IB10 sphingotest® SOB per ciascun analita è:

0,05 ng/ml – cTnI

30 pg/ml – NT-proBNP

100 FEU ng/ml – D-Dimero

Il limite di quantitazione (LoQ) è la concentrazione minima misurabile in modo riproducibile con un coefficiente totale di variazione inferiore o uguale al 15%.

0,1 ng/ml – cTnI

50 pg/ml – NT-proBNP

100 FEU ng/ml – D-Dimero

## CROSS-REATTIVITÀ E SOSTANZE INTERFERENTI

### Farmaci

Sono stati analizzati i seguenti farmaci per rilevarne potenziali interferenze con la troponina I, l'NT-proBNP e il D-Dimero nell'IB10 sphingotest® SOB (Tabella 1). L'elenco di farmaci comprende comuni medicinali che richiedono la prescrizione e da banco, nonché farmaci di sovente prescritti in una popolazione di pazienti cardiaci. I farmaci sono stati analizzati alle concentrazioni raccomandate nelle linee guida EP7-A2 approvate da CLSI "Interference Testing in Clinical Chemistry"<sup>40</sup> o a concentrazioni nel sangue almeno tre volte superiori alla concentrazione massima riportata dopo un dosaggio terapeutico. Per i farmaci elencati nella tabella seguente non sono state osservate interferenze significative con le misurazioni dell'IB10 sphingotest® SOB per la Troponina I, l'NT-proBNP o il D-Dimero.

Tabella 1.

Farmaco	Farmaco	Farmaco
Paracetamolo	Caffeina	Metil-DOPA
Acido acetilsalicilico (aspirina)	Captopril	Nifedipina
Allopurinolo	Digossina	Fenitoina
Ampicillina	Dopamina	Teofillina
Acido ascorbico (vitamina C)	Eritromicina	Verapamil
Atenololo	Furosemide	

## PROTEINE, PEPTIDI E SOSTANZE ENDOGENE

Sono state analizzate le seguenti proteine, peptidi e sostanze endogene per verificare l'interferenza e la cross-reattività potenziali nell'IB10 sphingotest® SOB per la troponina I, l'NT-proBNP o il D-Dimero alla concentrazione massima della sostanza indicata (Tabella 2A, 2B, 2C). Nessuna sostanza ha dimostrato significativa cross-reattività o interferenza con il metodo fornito in CLSI EP7-A2.

Tabella 2A.

Interferenza/cross-reattività dell'IB10 sphingotest® SOB - cTnI

Sostanza	Concentrazione massima
<b>Proteine e peptidi</b>	
Troponina cardiaca T	1000 ng/ml
Troponina cardiaca C	1000 ng/ml
Troponina scheletrica I	250 ng/ml

Sostanza	Concentrazione massima
<b>Sostanze endogene</b>	
Albumina	2,5 g/dl
Emoglobina	0,1 g/dl
Fattore reumatoide (FR)	203 IU/ml
Creatinina	2 mg/dl
Bilirubina	2,5 mg/dl
Trigliceridi	0,5 g/dl
Urea	18 mg/dl
Colesterolo	280 mg/dl

Tabella 2B.

Interferenza/cross-reattività dell'IB10 sphingotest® SOB - NT-proBNP

Sostanza	Concentrazione massima
<b>Proteine e peptidi</b>	
BNP-32	3,5 µg/ml
Polipeptide natriuretico atriale (ANP) (1-28)	3,1 µg/ml
NT-ProANP (1-30)	3,5 µg/ml
NT-Pro-ANP (31-67)	1,0 µg/ml
NT-Pro-ANP (79-98)	1,0 µg/ml
Peptide natriuretico-53 di tipo C (CNP-53)	2,2 µg/ml
Endothelin I	20 pg/ml
<b>Sostanze endogene</b>	
Albumina	5 g/dl
Emoglobina	1,4 g/dl
Fattore reumatoide (FR)	1500 IU/ml
Creatinina	2 mg/dl
Bilirubina	60 mg/dl
Trigliceridi	5 g/dl
Urea	18 mg/dl
Colesterolo	250 mg/dl

Tabella 2C.

Interferenza/cross-reattività dell'IB10 sphingotest® SOB - D-Dimero

Sostanza	Concentrazione massima
<b>Proteine e peptidi</b>	
Fibrinogeno	1000 µg/ml
Frammento D	20 µg/ml
Frammento E	20 µg/ml

Sostanza	Concentrazione massima
<b>Sostanze endogene</b>	
Albumina	5 g/dl
Emoglobina	0,1 g/dl
Fattore reumatoide (FR)	220 IU/ml
Creatinina	2 mg/dl
Bilirubina	2,5 mg/dl
Trigliceridi	0,5 g/dl
Urea	18 mg/dl
Colesterolo	280 mg/dl

## EFFETTO GANCIO

Non è stato osservato alcun effetto gancio a dosi elevate per concentrazioni di cTnI fino a 500 ng/ml, per concentrazioni di NT-proBNP fino a 300.000 pg/ml e per concentrazioni di D-Dimero fino a 40.000 FEU ng/ml.

## PRECISIONE

La precisione dell'IB10 sphingotest® SOB è stata determinata utilizzando campioni nei quali è stato aggiunto cTnI o D-Dimero estrinseco a plasma umano a due o tre concentrazioni specifiche (Tabella 3A, 3B). Le misurazioni di precisione nel corso di una giornata e totale sono state effettuate in due cicli di test al giorno, in repliche di 4 per ciclo a ciascun livello di concentrazione per un periodo di 15 giorni per un numero totale di ripetizioni di 120 a ciascun livello di concentrazione. I coefficienti di variazione (CV) intra-analisi e totali sono stati calcolati secondo le linee guida CLSI EP5-A2.<sup>41</sup>

Tabella 3A.

IB10 sphingotest® SOB - Precisione del saggio per cTnI

Campione	Livello medio (ng/ml)	Precisione intra-analisi		Precisione totale	
		Dev. std. (ng/ml)	CV (%)	Dev. std. (ng/ml)	CV (%)
1	<b>0,46</b>	0,06	12,6%	0,06	12,6%
2	<b>0,95</b>	0,11	12,0%	0,12	13,0%
3	<b>4,43</b>	0,41	9,4%	0,45	10,1%

Tabella 3B.

IB10 sphingotest® SOB - Precisione del saggio per D-Dimero

Campione	Livello medio (ng/ml)	Precisione intra-analisi		Precisione totale	
		Dev. std. (ng/ml)	CV (%)	Dev. std. (ng/ml)	CV (%)
1	<b>452,6</b>	30,1	6,7%	30,1	6,7%
2	<b>843,9</b>	72,6	8,6%	75,5	9,0%

La precisione dell'IB10 sphingotest® SOB è stata determinata utilizzando campioni in cui normale plasma umano è stato addizionato con NT-proBNP ricombinante a tre concentrazioni (Tabella 3C). La precisione intra-analisi e totale è stata ottenuta in due analisi al giorno, in replicati di 5 per ciascuna analisi a ciascun livello di concentrazione nell'arco di un periodo di 20 giorni per un numero totale di 200 ripetizioni a ciascun livello di concentrazione. I coefficienti di variazione (CV) intra-analisi e totali sono stati calcolati secondo le linee guida CLSI EP05-A3.<sup>41</sup>

Tabella 3C.

IB10 sphingotest® SOB - Precisione del saggio per NT-proBNP

Campione	Livello medio (pg/ml)	Precisione intra-analisi		Precisione totale	
		Dev. std. (pg/ml)	CV (%)	Dev. std. (pg/ml)	CV (%)
1	<b>130,07</b>	16,65	12,8%	17,95	13,8%
2	<b>434,19</b>	51,23	11,8%	53,84	12,4%
3	<b>1615,8</b>	184,20	11,4%	187,43	11,6%

## CONFRONTO TRA SANGUE INTERO e PLASMA

È stato condotto uno studio di confronto nel corso del quale sono stati utilizzati campioni di sangue intero e plasma. Utilizzando un'analisi della regressione Passing-Bablok volta a confrontare le concentrazioni di sangue intero rispetto alle corrispondenti concentrazioni di plasma dei campioni dello stesso paziente, è stata determinata la seguente relazione:

$$\text{SANGUE INTERO} = 1,00 \text{ (I.C. del 95\% = [0,93-1,07]) PLASMA} + 0,01 \text{ ng/ml - cTnI}$$

$$\text{SANGUE INTERO} = 1,01 \text{ (I.C. del 95\% = [0,97-1,06]) PLASMA} + 2,72 \text{ pg/ml - NT-proBNP}$$

$$\text{SANGUE INTERO} = 1,03 \text{ (I.C. del 95\% = [0,979-1,087]) PLASMA} - 9,1 \text{ ng/ml - D-Dimero}$$

## VALORI ATTESI

### LIMITE DI RIFERIMENTO SUPERIORE - cTnI

In una popolazione di 224 individui, l'IB10 sphingotest® SOB è stato usato per determinare il limite di riferimento superiore della concentrazione di cTnI. Questa popolazione ha incluso individui apparentemente sani.

Il limite della popolazione di riferimento al 99° percentile è di 0,10 ng/ml.

### VALORI DI SOGLIA DECISIONALE RACCOMANDATI – NT-proBNP

A fini della calibrazione basata sul saggio di riferimento Roche Elecsys® proBNP misurato su entrambi i sistemi immunodiagnostici Roche Elecsys e Ortho VITROS® i valori di soglia decisionale raccomandati per l'IB10 sphingotest® SOB (NT-proBNP) sono i seguenti:

Pazienti di età inferiore a 75 anni: 125 pg/ml

Pazienti di età pari o superiore a 75 anni: 450 pg/ml

Ogni laboratorio deve stabilire un intervallo di riferimento che rappresenta la popolazione di pazienti da sottoporre a valutazione.

### LIMITE DI RIFERIMENTO SUPERIORE – D-Dimero

In una popolazione di 244 individui, l'IB10 sphingotest® SOB è stato usato per determinare il limite di riferimento superiore della concentrazione di D-Dimero. Questa popolazione includeva individui apparentemente sani. Il limite della popolazione di riferimento al 95° percentile, utilizzando la litio eparina come anticoagulante, è di 446,8 FEU ng/ml. Ogni laboratorio deve stabilire un intervallo di riferimento che rappresenta la popolazione di pazienti da sottoporre a valutazione presso la propria struttura.

## CONFRONTO TRA METODI

Sono stati condotti studi di equivalenza tra l'IB10 sphingotest® SOB sull'analizzatore Nexus IB10 e i test Ortho VITROS® Troponin I ES e NT-proBNP.

### cTnI

Sono stati analizzati complessivamente 253 campioni entro un intervallo di concentrazione di cTnI compreso tra 0,05 ng/ml e 30 ng/ml.

L'analisi di regressione Passing-Bablok ha registrato i seguenti risultati:

$$\text{IB10 sphingotest® SOB (TnI)} = 0,80 \text{ (Test VITROS TnI ES)} + 0,00 \text{ ng/ml}$$

Coefficiente di correlazione, *rho* = 0,92

## NT-proBNP

Sono stati analizzati in totale 321 campioni entro l'intervallo compreso tra 30 e 5.000 pg/ml. L'analisi di regressione Passing-Bablok ha registrato i seguenti risultati:

**IB10 sphingotest® SOB (NT-proBNP) = 0,97 (test Roche Elecsys® proBNP II) - 11,81 pg/ml**

**Coefficiente di correlazione,  $r = 0,96$**

## D-Dimero

Sono stati analizzati complessivamente 197 campioni entro un intervallo di concentrazione di D-Dimero compreso tra 100 FEU ng/ml e 4000 FEU ng/ml. L'analisi di regressione Passing-Bablok ha registrato i seguenti risultati:

**IB10 sphingotest® SOB (D-Dimero) = 1,21 (Cobas Integra D-Dimer) - 85,9 ng/ml**

**Coefficiente di correlazione,  $\rho = 0,87$**

## RIFERIMENTI

1. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, on behalf of the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics—2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2012;125:e2-e220.
2. Cardiovascular Diseases, World Health Organization factsheet. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/index.html>
3. World Health Organization. Report of the Joint International Society and Federation of Cardiology/World Health Organization Task Force on Standardization of Clinical Nomenclature. Nomenclature and criteria of diagnosis of ischemic heart disease. *Circulation* 1979;59:607-9.
4. Thygesen K, Alpert JS, Jaffee AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD; Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2012;33:2551-67; *Circulation* 2012;126:2020-35; *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1581-98.
5. Apple FS, Voss E, Lund L, et al. Cardiac troponin CK-MB and myoglobin for the early detection of acute myocardial infarction and monitoring of reperfusion following thrombolytic therapy. *Clin Chim Acta* 1995;237:59-66.
6. Adams JE, Bodor GS, Davila-Roman VG, et al. Cardiac troponin I: a marker with high specificity for cardiac injury. *Circulation* 1993;88:101-6.
7. Heidenreich PA, Alloggiamento T, Melsop K, et al. The prognostic value of troponin in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome: a meta analysis. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:478-85.
8. Morrow DA, Rifai N, Tanasjevic MJ, et al. Clinical efficacy of three assays for cardiac troponin I for risk stratification in acute coronary syndromes- a TIMI 11b substudy. *Clin Chem* 2000;46:453-60.
9. Reichlin T, Irfan A, Twerenbold R, et al. Utility of absolute and relative changes in cardiac troponin concentrations in the early diagnosis of acute myocardial infarction. *Circulation* 2011;124:136-45.
10. Jaffee AS, , Apple FS, Morrow A, et al. Being rational about (im)precision: a statement from the biochemistry subcommittee of the Joint European Society of Cardiology/ American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association/World Heart Federation Task Force for the Definition of Myocardial Infarction. *Clin Chem* 2010;56:941-3
11. Consensus Recommendations for the Management of Chronic Heart Failure. *AM J Cardiol* 1999;83(2A):1A-38A.
12. de Bold AJ. Heart atria granularity effects of changes in water-electrolyte balance. *Proc Soc Exp Biol Med* 1979;161:508-11.
13. de Bold AJ, Borenstein HB, Veress AT, et al. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extracts in rats. *Life Sci* 1981;28:89-94
14. Hall, C. Essential biochemistry and physiology of (NT-pro) BNP. *Eur J Heart Fail* 2004;6:257-60.
15. Gotze JP, Kastrup J. Plasma pro-brain natriuretic peptides are strong biochemical markers in clinical cardiology. *Scan J Clin Lab Invest* 2001;61, Suppl 234:47-51.
16. The Criteria Committee of the New York Heart Association. Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels. 9th ed. Boston, Mass: Little, Brown and Co; 1994:253-256.
17. Costello-Boerrigter LC, Burnett JC. The prognostic value of N-terminal proB-type natriuretic peptide. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2005;2:194-201.
18. Cowie MR, Jourdain P, Maisel A, et al. Clinical applications of B-type natriuretic peptide (BNP) testing. *Eur Heart J* 2003;24:1710-18.
19. Mair J, Hammerer-Lercher A, Puschendorf B. The Impact of cardiac natriuretic peptide determination on the diagnosis and management of heart failure. *Clin Chem Lab Med* 2001;39:571-88.
20. McDonagh TA, Holmer S, Raymond I, et al. NT-proBNP and the diagnosis of heart failure: a pooled analysis of three European epidemiological studies. *Eur J Heart Fail* 2004;6:269-73.

21. Anderson FA, Wheeler HB, Goldger RJ et al. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatalities of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 1991;151:933-8.
22. Kyrle PA, Eichinger S. Deep vein thrombosis. *Lancet* 2005;365:1163-74.
23. Carson JL, Kelley MA, Duff A, et al. The clinical course of pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1992;326:1240-5.
24. Perrier A, Roy PM, Aujesky D, et al. Diagnosing pulmonary embolism in outpatients with clinical assessment, d dimer measurement, venous ultrasound, and helical computed tomography: a multicenter management study. *Am J Med* 2004;116:291-9.
25. Budzynski AJ, Marder VJ, Parker ME, et al. Antigenic markers of fragment DD, a unique plasmic derivative of human crosslinked fibrin. *Blood* 1979;54:794-804.
26. O'Shaughnessy, D Makris, M, Lillicrap D, eds. In: Practical Hemostasis and Thrombosis, 2nd ed. Oxford, UK: Blackwell Publishing Ltd ;2012
27. Charles WF, Victor JM. A molecular model of plasmic degradation of crosslinked fibrin. *Semin Thromb Hemost* 1982;8:25-35.
28. DeLemos JA, Morrow DA, Bentley, et al. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2001;345:1014-21.
29. Jernberg T, Stridsberg M, Venge P, et al. N-terminal pro brain natriuretic peptide on admission for early risk stratification of patients with chest pain and no ST segment elevation. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:437-45.
30. Galvani M, Ferrini D, Ottani F. Natriuretic peptides for risk stratification of patients with acute coronary syndrome. *Eur J Heart Fail* 2004;6:327-33.
31. Ndreppepa MD, Braun S, Niemoller K, et al. Prognostic value of N-terminal brain natriuretic peptide in patients with chronic stable angina. *Circulation* 2005;112: 2102-7.
32. Peacock WF, De Marco T, Fonarow GC, et al. Cardiac troponin and outcome in acute heart failure. *N Engl J Med* 2008;358:2117-26
33. Xue Y, Clopton P, Peacock WF, Maisel A. Serial changes in high sensitive troponin I predict outcomes in patients with decompensated heart failure. *Eur J Heart Fail* 2011;13:37-42.
34. Sakhija R, Green S, Oestreicher EM, Sluss PM, et al. Amino-terminal pro-brain natriuretic peptide, brain natriuretic peptide and troponin T for prediction of mortality in acute heart failure. *Clin Chem* 2007;53:412-20.
35. Sundstrom J, Ingelsson E, Berglund L, et al. Cardiac troponin-I and risk of heart failure: a community-based cohort study. *Eur Heart J* 2009;30:773-81.
36. Di Nisio M, Squizzato A, Rutjes AWS, et al. Diagnostic accuracy of D-dimer test for exclusion of venous thromboembolism:a systematic review. *J Thromb Haemost* 2007;5:296-304.
37. Buller HR, Ten Cate-Hoek AJ, Hoes AW, et al. Safely ruling out deep venous thrombosis in primary care. *Ann Intern Med* 2009;150:229-35.
38. Lee-Lewandrowski E, Nichols J, Vann Cott E, et al. Implementation of a rapid whole blood D-dimer test in the emergency department of an urban academic medical center: impact on ED length of stay and ancillary test utilization. *Am J Clin Pathol* 2009;132:326-31.
39. Tholen DW, Linnet K, Kondratovich M et al. NCCLS. Protocols for Determination of Limits of Detection and Limits of Quantitation; Approved Guideline, NCCLS document EP17-A, Volume 24 Number 35, 2004.
40. McEnroe, RJ, Burnett, MF, Powers, DM, et al. CLSI Interference Testing in Clinical Chemistry; Approved Guideline – Second Edition. CLSI Document EP7-A2, Volume 25 Number 27, 2005.
41. Tholen DW, Kallner A, Kennedy JW et al. NCCLS. Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods: Approved Guideline-Second Edition. NCCLS document EP5-A2, Volume 25 Number 27, 2004.

# Português

## IB10 sphingotest® SOB Troponina I/NT-proBNP/Dímero-D

Para a determinação quantitativa de Troponina I, Pro-Péptido Natriurético Cerebral N-Terminal (NT-proBNP) e Dímero-D em sangue total e plasma humanos com heparina de lítio

### Explicação dos símbolos

	Marca de conformidade CE
	Fabricante
	Número de catálogo
	Data de validade/Utilizar até
	Número do lote
	Dispositivo médico de diagnóstico <i>In Vitro</i>
	Consulte as instruções de utilização
	Conservar entre os 2 °C e os 8 °C
	Representante europeu autorizado
	Contém o suficiente para <n> testes
	Não reutilizar
	Número de série
	Introduzir a etiqueta do disco virada para cima

# IB10 sphingotest® SOB

## Troponina I/NT-proBNP/Dímero-D

### Para utilização no diagnóstico *In Vitro*

#### USO PREVISTO

O IB10 sphingotest® SOB é um imunoensaio médico para a determinação quantitativa *in vitro* de Troponina I cardíaca (cTnI), pro-péptido natriurético cerebral N-terminal (NT-proBNP) e Dímero-D em sangue total e plasma humano com heparina de lítio. O IB10 sphingotest® SOB destina-se a ser utilizado em conjunto com o Analisador Nexus IB10 e fornece resultados quantitativos em 20 minutos.

O painel de teste SOB (falta de ar) destina-se a ser de auxiliar no diagnóstico diferencial e avaliação de prognóstico de doentes com sintomas de dores no peito, normalmente acompanhados por perturbação respiratória. Individualmente, ou em conjunto uns com os outros, estes marcadores: auxiliar no diagnóstico de enfarte do miocárdio (EM), auxiliar na estratificação de riscos de doentes com síndrome coronária aguda (SCA), incluindo a previsão da probabilidade de desenvolver insuficiência cardíaca (IC), auxiliar no diagnóstico, avaliação da gravidade e probabilidade de sobrevivência na IC, e auxiliar na determinação da probabilidade de excluir doentes que apresentam sintomas clínicos de tromboembolismo venoso (TEV), incluindo embolismo pulmonar (EP) e trombose venosa profunda (TVP).

Este Teste destina-se apenas a utilização profissional e pode ser utilizado em laboratórios centrais hospitalares e em outros locais de cuidados de saúde alternativos, como em serviços de urgência, unidades de cuidados críticos e outros locais onde são praticados testes em doentes.

#### RESUMO E EXPLICAÇÃO DO TESTE

##### cTnI

A SCA, incluindo doença cardíaca coronária (DC) e Angina Pectoris (AP), é a principal causa de morbidade e mortalidade entre homens e mulheres, afectando mais de 16 milhões de pessoas nos Estados Unidos. A apresentação de SCA é variada, em que o enfarte agudo do miocárdio (EAM) é a apresentação mais dramática. Os sintomas de SCA podem desenvolver-se rapidamente. Em 2008, havia mais de 800.000 novos casos de EAM nos EUA.<sup>1</sup> A nível internacional, a Organização Mundial de Saúde (OMS) comunica mais de 7,2 milhões de mortes por ano devido a DC. Globalmente, estima-se que 17,3 milhões de mortes se deveram a Doença Cardiovascular em 2008.<sup>2</sup> Isto inclui morte devida a DC e AVC. Durante mais de 30 anos, a OMS recomendou que o diagnóstico de EAM fosse orientado por resultados positivos em, pelo menos, dois dos três seguintes critérios: (1) historial do doente/exame físico; (2) electrocardiograma; (3) alterações nos níveis sanguíneos de marcadores de proteínas cardíacas.<sup>3</sup> Anteriormente, o marcador principal de escolha era a creatina quinase (isoenzima MB), mas as investigações nos últimos 20 anos confirmaram que as proteínas do músculo estriado cardíaco do complexo de troponina (cTnI ou cTnT) são muito mais exactas e sensíveis no diagnóstico diferencial. O historial do doente e o exame físico são essenciais, mas fornecem frequentemente informações insuficientes para diferenciar EAM de outras anomalias cardíacas. Na ausência de elevações do segmento ST electrocardiográficas bem definidas, as medições de troponina são essenciais para o diagnóstico exacto de SCA.<sup>4</sup>

A libertação temporal de cTnI no soro foi investigada e comparada com a libertação dos outros marcadores cardíacos estabelecidos, como a creatina quinase MB (CK-MB), e a mioglobina.<sup>5</sup> Após a necrose do miócito, o cTnI é libertado na circulação com níveis superiores ao limite de referência superior do normal em 4-6 horas e os níveis de pico são atingidos após 12-24 horas.<sup>6</sup> Este perfil de libertação precoce é semelhante a CK-MB. No entanto, os níveis de CK-MB regressam aos valores normais em cerca de 72 horas, enquanto os níveis de cTnI permanecem elevados durante 5-7 dias.

Desde a introdução dos primeiros ensaios comerciais para a Troponina I em 1996, numerosos estudos clínicos confirmaram que a cTnI é o biomarcador de eleição na identificação de isquemia do miocíto cardíaco e necrose.<sup>7</sup> Mesmo os níveis baixos de cTnI imediatamente acima do percentil 99 dos níveis obtidos numa população de referência normal indicam um risco acrescido. Para garantir que os resultados dos testes são interpretados com a maior exactidão possível, grupos consensuais agora recomendam unanimemente que os doentes com valores de troponina de nível reduzido aquando da apresentação, especialmente na ausência de provas de ECG confirmatórias, deverão ser testados 2 vezes adicionais durante o período subsequente de 12-24 horas para determinar se o cTnI está realmente a aumentar durante as primeiras 24 horas.<sup>4,8-10</sup>

##### NT-proBNP

A HF é uma doença debilitante que afecta actualmente mais de 6 milhões de pessoas nos Estados Unidos com aproximadamente 280.000 mortes associadas por ano.<sup>1</sup> Nos Estados Unidos, é a doença cardiovascular de crescimento mais rápido e estimou-se que aproximadamente mais 20 milhões de americanos podem apresentar insuficiência cardíaca assintomática.<sup>11</sup>

A classe de neurohormonas cardíacas foi descrita pela primeira vez por de Bold *et al.*<sup>12,13</sup> Esta família de moléculas estruturalmente semelhantes mas geneticamente distintas inclui BNP, péptido natriurético atrial (ANP) e péptido natriurético tipo-C (CNP). Estes três péptidos natriuréticos (PN) são sintetizados como precursores de pelo molecular elevado. O NT-proBNP é um produto de clivagem de pro-péptido natriurético cerebral (proBNP). A molécula precursora

de proBNP é um péptido composto por 108 aminoácidos. Durante a maturação do péptido intracelular, a clivagem desta molécula precursora por parte de endoproteinase resulta na formação do péptido BNP biologicamente activo e o fragmento N-terminal com 76 aminoácidos biologicamente inactivo, NT-proBNP.<sup>14,15</sup>

Os NP possuem potentes propriedades diuréticas, natriuréticas e vasodilatadoras e observou-se que são valiosos marcadores de diagnóstico e prognóstico na doença cardiovascular, particularmente para doentes nas classes I-IV da New York Heart Association (NYHA, Associação Cardíaca de Nova Iorque).<sup>16-18</sup> Em particular, a medição das concentrações de plasma de NT-proBNP é útil como uma ferramenta valiosa para ajudar no diagnóstico e avaliação da gravidade de doentes com HF.<sup>19,20</sup>

## Dímero-D

TEV é uma doença que inclui TVP e EP e está associada a uma taxa significativa de morbidade e mortalidade.<sup>21</sup> No entanto, mais de 75% dos doentes nos quais se suspeita de TVP e que são indicados para testes clínicos padrão, incluindo ultra-sonografia de compressão da perna, não têm TVP.<sup>22</sup> A EP normalmente resulta de TVP nas extremidades inferiores e aproximadamente 300.000 americanos sofrem um EP fatal todos os anos, onde a maioria morre devido ao facto de não ser diagnosticado de forma adequada e rápida.<sup>23</sup> Tal como a TVP, o problema é que a maioria dos doentes que apresenta sintomas não têm na realidade uma doença tromboembólica. Além disso, o diagnóstico definitivo de EP pode exigir procedimentos dispendiosos e invasivos, incluindo angiografia.<sup>24</sup> É desejável um teste rápido e de baixo custo para descartar estas doenças (com um elevado valor preditivo negativo) para excluir a TEV da maioria dos doentes que apresenta esses sintomas.

Os Dímeros-D são produtos de degradação da fibrina com ligações covalentes (PDF) e a sua presença no sangue humano é um indicador da actividade fibrinolítica.<sup>25</sup> Em condições fisiológicas normais, o sistema hemostático mantém um equilíbrio entre a formação de coágulos e a ruptura de coágulos (dissolução). A hemostase requer a interacção de plaquetas, coagulação e factores fibrinolíticos, endotélio, mediadores pro-inflamatórios e anti-inflamatórios e leucócitos. O trajecto da coagulação que resulta na formação de coágulos inicia através de um processo em cascata que envolve várias conversões enzimáticas de moléculas de precursores inactivos em enzimas activadas. O último passo nesta cascata de amplificação resulta na conversão de fibrinogénio para monómeros de fibrina solúveis por parte da trombina. Os monómeros de fibrina sofrem uma polimerização espontânea e os domínios D passam por uma ligação cruzada covalente através da activação do factor XIII (XIIIa).<sup>26</sup>

A formação de coágulos é equilibrada por fibrinólise mediada por plasmina. Um dos produtos terminais da degradação da fibrina com ligações covalentes é o Domínio D com ligação covalente denominado fragmento de fibrina de Dímero-D. Estes dímeros encontram-se em coágulos de fibrina recentemente formados, bem como em produtos de fibrinólise.<sup>27</sup>

## UTILIDADE DAS DETERMINAÇÕES SIMULTÂNEAS DE TnI, NT-proBNP E Dímero-D

As medições simultâneas de TnI, NT-proBNP e Dímero-D fornecem informações complementares (sinérgicas) que ajudam os médicos a tomar decisões informadas para o diagnóstico, prognóstico e tratamento de SCA e HF. Os estudos de indivíduos com SCA grave ou angina estável de longa duração demonstraram que as medições simultâneas de TnI/NT-proBNP fornecem informações valiosas no que diz respeito aos resultados de diagnóstico e prognóstico, incluindo a probabilidade de sobrevivência a curto e longo prazos, bem como a probabilidade do desenvolvimento de HF.<sup>28-31</sup>

Para doentes com HF descompensada crónica ou aguda, as medições de cTnI fornecem informações complementares com NP's para ajudar na avaliação e tratamento do doente. As elevações de cTnI são previstas em HF de morbidade acrescida e mortalidade.<sup>32-35</sup> Isto ocorre especialmente em doentes com HF descompensada aguda onde os cTnI's elevados estão associados a um maior número de mortes no hospital. A utilização de Dímero-D, em conjunto com um modelo de probabilidade clínica pré-teste, aumenta a capacidade de descartar TVP e EP em doentes que apresentem sintomas clínicos, incluindo falta de ar.<sup>36,37</sup> Além disso, os testes médicos comprovaram reduzir as admissões hospitalares a partir de ED para possível TEV em aproximadamente 14% com um período de resposta de 25 minutos em comparação com as 2,5 horas quando se utilizavam instituições laboratoriais centrais.<sup>38</sup>

## PRINCÍPIO

O sistema de imuno-química Nexus Dx combina a química com microfluidicos e o fluxo centrífugo para preparar rapidamente plasma isento de células de sangue total que pode depois ser movido através de um canal para reidratar, solubilizar e misturar com imunoconjungados desidratados e congelados. Utilizando uma combinação de fluxo activo e ação capilar, a amostra de teste está pronta para ser medida quantitativamente em 20 minutos com um nível de sinal óptico proporcional à concentração de analito(s).

Após a adição da amostra do doente, todo o teste é realizado no Analisador Nexus IB10 que fornece o controlo da temperatura do disco, bem como a sequência, o fluxo centrífugo, a mistura, o tempo de incubação, a medição do sinal final, a quantificação e a comunicação dos resultados. O disco de teste inclui um controlo interno positivo para garantir que o disco de teste funcionou correctamente. Cada lote é calibrado para garantir que a variabilidade entre lotes é minimizada. A calibração específica ao lote, em conjunto com informações adicionais, como a data de validade do lote, está incluída numa

etiqueta de código QR afixada em cada disco. É recomendável que os controlos externos sejam testados em intervalos de tempo apropriados para confirmar que o sistema e lote de teste estão dentro dos limites aceitáveis.

## REAGENTES

O IB10 sphingotest® SOB contém todos os reagentes necessários para avaliar os níveis de cTnI, NT-proBNP e Dímero-D, incluindo anticorpos de detecção específicos de analitos conjugados de corante, anticorpos de captura específicos de analitos conjugados de biotina e imobilizados com estreptavidina na área de detecção no disco. Cada análise individual é realizada numa área de reacção separada.

## MATERIAIS FORNECIDOS

Cada embalagem contém o seguinte:

- 10 discos de IB10 sphingotest® SOB, cada um selado individualmente numa bolsa de alumínio com um dessecante.
- 1 Instruções de utilização (IU).

## MATERIAIS/EQUIPAMENTOS NECESSÁRIOS, MAS NÃO FORNECIDOS

1. Analisador Nexus IB10 – Modelo #BCA-IB10.
2. Controlos de Troponina I, NT-proBNP e Dímero-D disponíveis comercialmente para o Controlo de Qualidade (CQ) externo. Contactar o distribuidor na sua área para obter informações sobre os materiais de CQ externos recomendados ou assistência técnica relacionada.
3. Pipeta calibrada e reutilizável de volume fixo ou variável, de alta precisão e exactidão capaz de administrar 500 µl de sangue total ou plasma.
4. Pontas de pipetas descartáveis capazes de aceitar e distribuir 500 µl de sangue total ou plasma.

## PRECAUÇÕES E AVISOS

- Apenas para utilização no diagnóstico *in vitro*.
- Seguir cuidadosamente as Instruções de utilização.
- Antes de testar os controlos ou amostras de doentes, certifique-se de que o software do Analisador está actualizado com a última versão. Consultar o manual do Nexus IB10 para obter instruções específicas.
- Usar luvas descartáveis enquanto manusear as amostras.
- Manusear as amostras com cuidado. As amostras e os discos de Teste usados devem ser tratados como potencialmente infecciosos e devem ser eliminados como materiais biologicamente perigosos em conformidade com os regulamentos locais.
- Lavar bem as mãos após o manuseamento.
- Os resultados obtidos a partir do IB10 sphingotest® SOB não fornecem um diagnóstico definitivo e devem ser interpretados por um médico em conjunto com outros resultados de testes laboratoriais apropriados e resultados clínicos do doente.
- Manter o teste na bolsa selada até estar pronto a utilizar.
- Não utilizar o teste se a bolsa estiver danificada ou se o selo estiver quebrado.
- Não utilizar o Teste após a data de validade impressa na bolsa.
- Antes da utilização, colocar a bolsa fechada à temperatura ambiente (19 a 25 °C/66 a 77 °F) durante, pelo menos, 15 minutos.
- Prestar sempre atenção à limpeza enquanto manuseia o Teste. Evitar qualquer contaminação dos dedos ou substâncias estranhas. Não contaminar a entrada do canal da amostra.
- Não deixar cair nem danificar o disco de Teste.
- O disco de Teste deve ser introduzido, com o lado da etiqueta para cima, no tabuleiro do Analisador Nexus IB10 imediatamente após a injecção da amostra no disco.
- Não virar o disco ao contrário.
- Este é um teste quantitativo, por isso, não deve ser efectuada qualquer interpretação visual dos resultados.

## ARMAZENAMENTO E ESTABILIDADE

- Armazenar o IB10 sphingotest® SOB entre 2 e 8 °C (35 a 46 °F) até se atingir a data de validade impressa na bolsa.
- O IB10 sphingotest® SOB na sua bolsa selada é estável entre 18 a 30 °C/64 a 86 °F durante 30 dias, considerando que a data de validade impressa na bolsa não seja ultrapassada.

## COLHEITA E PREPARAÇÃO DAS AMOSTRAS

- O IB10 sphingotest® SOB deve ser efectuado utilizando amostras de sangue total ou plasma com heparina de lítio.
- Uma vez que as proteínas de teste são relativamente instáveis, é recomendável que as amostras sejam testadas o mais rapidamente possível.
- O sangue total deve ser testado num prazo de 24 horas após a colheita.
- As amostras de plasma devem ser mantidas congeladas a -20 °C (- 4 °F) ou a uma temperatura inferior, se for necessário armazenar durante mais tempo.
- Permitir que as amostras atinjam a temperatura ambiente (19 a 25 °C/66 a 77 °F) antes da execução do teste.
- Para testes em série do mesmo doente durante o período de triagem de 0–12/24 horas, deverá utilizar-se o mesmo tipo de amostra (sangue total ou plasma).
- É recomendável que as amostras sejam testadas o mais rapidamente possível.

## PROCEDIMENTO

### Analisador Nexus IB10



#### Consultar o Manual do utilizador do Analisador Nexus IB10

Para obter dados sobre a instalação e o arranque do Analisador, bem como instruções de utilização completas, consultar o **Manual do utilizador do Analisador Nexus IB10**. O operador tem de consultar o Manual do utilizador antes de utilizar o analisador para se familiarizar com os procedimentos de operação e de controlo de qualidade apropriados.

## REALIZAR A VERIFICAÇÃO DO SISTEMA E A CALIBRAÇÃO DO DISCO

Sempre que o Analisador Nexus IB10 é ligado, é realizada automaticamente uma Verificação automática. O código QR em cada disco de Teste contém informações para a calibração do disco que o Analisador lê automaticamente quando executa um teste.

## EXECUTAR O CQ COM CONTROLOS EXTERNOS

O fabricante recomenda a utilização de Controlos de Troponina I, NT-proBNP e Dímero-D disponíveis comercialmente (consultar a secção **Materiais/Equipamentos necessários, mas não fornecidos**). Garantir que os Controlos são manuseados e preparados em conformidade com as Instruções de utilização (IU) do controlo externo correspondente.

1. Retirar uma bolsa de Teste fechada do sistema de refrigeração e colocá-la à temperatura ambiente (19 a 25 °C/66 a 77 °F) durante, pelo menos, 15 minutos antes da realização do teste.
2. Abrir a bolsa e retirar o disco de Teste.
3. Colocar o disco de Teste numa superfície plana.
4. No Analisador Nexus IB10, premir **New Analysis** (Nova análise).
5. O Analisador efectua uma verificação geral do sistema.
6. Misturar o controlo de qualidade externo ao inverter suavemente o frasco várias vezes antes de retirar a amostra.
7. **Testar amostras de controlo externo no IB10 sphingotest® SOB**
  - Utilizando uma pipeta de precisão (fixada ou ajustada em 500 µl) administrar lentamente a amostra de controlo de qualidade externo bem misturada na ponta da pipeta.
  - Posicionando a ponta da pipeta afunilada a um ângulo de 45°, perfurar o X no ponto vermelho para expor a entrada do canal da amostra.
  - Administrar lentamente a amostra do controlo externo pela entrada aplicando uma força mínima, mas contínua, no êmbolo da pipeta.
  - Administrar a amostra até à **primeira paragem** na pipeta a uma velocidade que permita que o fluido encha completamente o canal e elimine qualquer pressão de retorno que poderia resultar na produção de salpicos de amostra ou na introdução de bolhas de ar.
  - Premir **QC** (CQ) no visor do Analisador Nexus IB10.

- Quando o tabuleiro se abrir, introduzir o disco de Teste cheio no tabuleiro e premir **Run** (Executar).
- O tabuleiro fecha-se e efectua uma verificação da validade do disco.
- É apresentado um ecrã para seleccionar os materiais de controlo de qualidade (consultar a secção **Definições do controlo de qualidade** do **Manual do utilizador do Analisador Nexus IB10** para obter informações sobre como actualizar os materiais de controlo de qualidade [controlos externos]).
- Seleccionar o material do controlo de qualidade que será testado.
- Premir **OK** no visor do Analisador Nexus IB10.
- Em 20 minutos, o Analisador Nexus IB10 irá apresentar os resultados no ecrã.
- Os resultados serão impressos automaticamente (se seleccionado durante a Configuração), caso contrário premir **Print** (Imprimir).
- Quando o teste estiver concluído, deverá analisar e comparar os resultados com os valores esperados nas Instruções de utilização do controlo externo para os níveis de controlo externo, conforme medidos utilizando o IB10 sphingotest® SOB.
- Retirar o disco de Teste e eliminar num receptáculo apropriado.
- Se os resultados do controlo externo estiverem fora do intervalo esperado, consultar a Secção Controlo de qualidade abaixo.

*Nota: se o teste for cancelado antes de ser apresentado o resultado de um Teste, não é possível reutilizar o disco de Teste e deverá ser devidamente eliminado.*

## TESTAR AMOSTRAS DE DOENTES NO ANALISADOR NEXUS IB10

1. Retirar uma bolsa de Teste fechada do sistema de refrigeração e colocá-la à temperatura ambiente (19 a 25 °C/66 a 77 °F) durante, pelo menos, 15 minutos.
2. Abrir a bolsa e retirar o disco de Teste.
3. Colocar o disco de Teste numa superfície plana.
4. No Analisador Nexus IB10, premir **New Analysis** (Nova análise).
5. O Analisador efectua uma verificação geral do sistema.
6. Introduzir a ID de doente manualmente (podem ser utilizados até 14 caracteres para a ID) ou introduzir a ID de doente ao utilizar o leitor de código de barras.
7. Misturar a amostra do doente de sangue total ao inverter suavemente o tubo várias vezes antes da realização do teste.

### 8. Testar amostras de doentes no IB10 sphingotest® SOB

- Utilizando uma pipeta de precisão (fixada ou ajustada em 500 µl), administrar lentamente a amostra do doente bem misturada na ponta da pipeta.
- Posicionando a ponta da pipeta afunilada a um ângulo de 45°, perfurar o X no ponto vermelho para expor a entrada do canal da amostra.
- Administrar lentamente a amostra do doente pela entrada aplicando uma força mínima, mas contínua, no êmbolo da pipeta.
- Administrar a amostra até à **primeira paragem** na pipeta a uma velocidade que permita que o fluido encha completamente o canal e elimine qualquer pressão de retorno que poderia resultar na produção de salpicos de amostra ou na introdução de bolhas de ar.
- Premir **OK** no visor do Analisador Nexus IB10.
- Quando o tabuleiro se abrir, introduzir o disco de Teste cheio no tabuleiro e premir **Run** (Executar).
- Em 20 minutos, o Analisador Nexus IB10 irá apresentar os resultados no ecrã.
- Os resultados serão impressos automaticamente (se seleccionado durante a Configuração), caso contrário premir **Print** (Imprimir).
- Retirar o disco de Teste e eliminar num receptáculo apropriado.

*Nota: se o teste for cancelado antes de ser apresentado o resultado de um Teste, não é possível reutilizar o disco de Teste e deverá ser devidamente eliminado.*

## INTERPRETAÇÃO DOS RESULTADOS – Troponina I

O intervalo de concentração de Troponina I comunicado pelo Analisador Nexus IB10 é de 0,05 ng/ml a 30,0 ng/ml. Os resultados inferiores ou superiores a este intervalo serão apresentados como “< 0,05 ng/ml” ou “> 30,0 ng/ml”, respectivamente.

- **Valores de limiares de decisão recomendados:**
  - Límite da população de referência com o percentil 99: 0,10 ng/ml

## **INTERPRETAÇÃO DOS RESULTADOS – NT-proBNP**

O intervalo de concentração de NT-proBNP comunicado pelo Analisador Nexus IB10 é de 30 pg/ml a 5000 pg/ml. Os resultados inferiores ou superiores a este intervalo serão apresentados como “< 30 pg/ml” ou “> 5000 pg/ml”, respectivamente.

- **Valores de limiares de decisão recomendados:**

- Doentes com menos de 75 anos de idade: 125 pg/ml
- Doentes com 75 ou mais anos de idade: 450 pg/ml
- Os resultados de NT-proBNP inferiores ou iguais aos valores do limiar de decisão são considerados valores normais, representando doentes sem ICC.
- Resultados superiores aos valores de limiares de decisão recomendados são considerados anormais e sugestivos de pacientes com ICC.
- Os resultados de NT-proBNP superiores a 5,000 pg/ml são considerados valores muito altos para NT-proBNP e excedem os limites superiores do IB10 sphingotest® SOB.

## **INTERPRETAÇÃO DOS RESULTADOS – Dímero-D**

O intervalo de concentrações de Dímero-D apresentado pelo Analisador Nexus IB10 é de 100 ng/ml a 4000 ng/ml. Os resultados inferiores ou superiores a este intervalo serão apresentados como “< 100 ng/ml” ou “> 4000 ng/ml”, respectivamente.

*Nota: O IB10 sphingotest® SOB apresenta os resultados em unidades equivalentes a fibrinogénio (UEF) como ng/ml. Outros ensaios de Dímero-D poderão apresentar resultados em unidades de Dímero-D (UD-D). É habitualmente aceite que 1 UD-D é igual a 2 UEF.*

- **Valores de limiares de decisão recomendados:**

- O limite de referência superior de percentil de 95, utilizando heparina de lítio como anticoagulante, é de 446,8 UEF ng/ml

## **Controlo de qualidade**

### **CONTROLOS EXTERNOS**

Uma boa prática laboratorial inclui a utilização de controlos externos para garantir a execução adequada do teste. É recomendável que antes de utilizar um novo lote de IB10 sphingotest® SOB, a execução do lote seja confirmada ao testar com controlos externos (consultar a secção **Materiais/equipamentos necessários mas não fornecidos**) para garantir que o teste apresenta resultados válidos. A frequência dos testes de controlo de qualidade deve ser determinada em conformidade com os procedimentos individuais de controlo de qualidade padrão do laboratório. Após a confirmação dos resultados esperados, os discos de teste estão prontos para utilizar com as amostras de doentes.

Os controlos devem igualmente ser utilizados sempre que a validade dos resultados dos testes é questionável. Se os controlos externos não tiverem o desempenho esperado, não utilizar o IB10 sphingotest® SOB e contactar o Distribuidor na sua área para obter Assistência técnica.

### **CONTROLO INTERNO**

Cada IB10 sphingotest® SOB apresenta controlos de procedimento internos incorporados. O Analisador Nexus IB10 reconhece automaticamente a presença deste controlo confirmando, assim, que a execução do teste apresentou resultados válidos. Se o controlo não se formar ou não for reconhecido pelo Analisador, o resultado de teste é considerado “inválido” e é necessário repetir o teste.

## **LIMITAÇÕES**

Os resultados do IB10 sphingotest® SOB devem ser utilizados em conjunto com outras informações laboratoriais e clínicas disponíveis. Outras substâncias e/ou factores não listados, por exemplo, erros técnicos ou de procedimentos, poderão interferir com o teste e causar resultados imprecisos.

*A Nexus Dx, Inc. disponibiliza os produtos para o seu uso previsto. Consulte a literatura do produto específico para observar as declarações de finalidade de utilização para cada produto. As declarações do produto estão sujeitas a alteração. As garantias expressas e implícitas da Nexus Dx, Inc. (incluindo as garantias implícitas de comercialização e adequação) dependem do cumprimento ou observância das direcções publicadas da Nexus Dx, Inc. em relação à utilização dos produtos da Nexus Dx, Inc. A Nexus Dx, Inc. não será, em qualquer circunstância, responsável por quaisquer danos indirectos ou consequenciais.*

Para obter Assistência técnica, consultar o Distribuidor na sua área.

*O IB10 sphingotest® SOB é fabricado ao abrigo de licença da Roche Diagnostics GmbH.*

## **Características de desempenho**

### **INTERVALO DE MEDAÇÃO**

O IB10 sphingotest® SOB demonstrou fornecer resultados mensuráveis em níveis de Troponina I, NT-proBNP e Dímero-D de 0,05 ng/ml – 30 ng/ml – cTnI  
30 pg/ml – 5000 pg/ml – NT-proBNP  
100 ng/ml – 4000 ng/ml – Dímero-D (UEF)

### **SENSIBILIDADE ANALÍTICA**

O limite de detecção para cada analito foi determinado de acordo com a Directriz EP17-A do Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI).<sup>39</sup> A proporção de falsos positivos ( $\alpha$ ) e falsos negativos ( $\beta$ ) é inferior a 5%.

O limite de detecção do IB10 sphingotest® SOB para cada analito é de:

0,05 ng/ml – cTnI  
30 pg/ml – NT-proBNP  
100 UEF ng/ml – Dímero-D

O limite de quantificação é a concentração mais baixa que pode ser medida de forma reproduzível com um coeficiente total de variação inferior ou igual a 15%.

0,1 ng/ml – cTnI  
50 pg/ml – NT-proBNP  
100 UEF ng/ml – Dímero-D

## **REACTIVIDADE CRUZADA E SUBSTÂNCIAS INTERFERENTES**

### **Fármacos**

Os fármacos que se seguiram foram testados quanto à sua potencial interferência com a Troponina I, NT-proBNP Dímero-D no IB10 sphingotest® SOB (Tabela 1). A lista de fármacos inclui os medicamentos prescritos e de receita livre mais comuns, bem como os medicamentos prescritos frequentemente numa população de doentes cardíacos. Os fármacos foram testados em concentrações recomendadas na Directriz EP7-A2 aprovada do CLSI 'Interference Testing in Clinical Chemistry',<sup>40</sup> ou, pelo menos, três vezes as concentrações de sangue mais elevadas após uma dose terapêutica. Não foi observada qualquer interferência significativa com as medições do IB10 sphingotest® SOB relativamente a Troponina I, NT-proBNP ou Dímero-D para os fármacos listados na tabela abaixo.

Tabela 1.

<b>Fármaco</b>	<b>Fármaco</b>	<b>Fármaco</b>
Acetaminofeno	Cafeína	Metildopa
Ácido acetilsalicílico (aspirina)	Captopril	Nifedipina
Alopurinol	Digoxina	Fenitoína
Ampicilina	Dopamina	Teofilina
Ácido ascórbico (vitamina C)	Eritromicina	Verapamil
Atenolol	Furosemida	

## **PROTEÍNAS, PÉPTIDOS E SUBSTÂNCIAS ENDÓGENAS**

As seguintes proteínas, péptidos e substâncias endógenas foram testados quanto à potencial reactividade cruzada e interferência no IB10 sphingotest® SOB relativamente a Troponina I, NT-proBNP ou Dímero-D na concentração máxima da substância indicada (Tabelas 2A, 2B e 2C). Nenhuma substância demonstrou uma reactividade cruzada significativa ou interferência utilizando o método fornecido na directriz EP7-A2 do CLSI.

Tabela 2A.

Interferência/reactividade cruzada do IB10 sphingotest® SOB - cTnI

Substância	Concentração máxima
<b>Proteínas e péptidos</b>	
Troponina cardíaca T	1000 ng/ml
Troponina cardíaca C	1000 ng/ml
Troponina esquelética I	250 ng/ml
<b>Substâncias endógenas</b>	
Albumina	2,5 g/dl
Hemoglobina	0,1 g/dl
Factor reumatóide (RF)	203 IU/ml
Creatinina	2 mg/dl
Bilirrubina	2,5 mg/dl
Triglicéridos	0,5 g/dl
Ureia	18 mg/dl
Colesterol	280 mg/dl

Tabela 2B.

Interferência/reactividade cruzada do IB10 sphingotest® SOB - NT-proBNP

Substância	Concentração máxima
<b>Proteínas e péptidos</b>	
BNP-32	3,5 µg/ml
Péptido natriurético atrial (ANP) (1-28)	3,1 µg/ml
NT-ProANP (1-30)	3,5 µg/ml
NT-Pro-ANP (31-67)	1,0 µg/ml
NT-Pro-ANP (79-98)	1,0 µg/ml
Péptido natriurético tipo C 53 (CNP-53)	2,2 µg/ml
Endothelin I	20 pg/ml
<b>Substâncias endógenas</b>	
Albumina	5 g/dl
Hemoglobina	1,4 g/dl
Factor reumatóide (RF)	1500 IU/ml
Creatinina	2 mg/dl
Bilirrubina	60 mg/dl
Triglicéridos	5 g/dl
Ureia	18 mg/dl
Colesterol	250 mg/dl

Tabela 2C.

Interferência/reactividade cruzada do IB10 sphingotest® SOB - Dímero-D

Substância	Concentração máxima
<b>Proteínas e péptidos</b>	
Fibrinogénio	1000 µg/ml
Fragmento D	20 µg/ml
Fragmento E	20 µg/ml
<b>Substâncias endógenas</b>	
Albumina	5 g/dl
Hemoglobina	0,1 g/dl
Factor reumatóide (RF)	220 IU/ml
Creatinina	2 mg/dl
Bilirrubina	2,5 mg/dl
Triglicéridos	0,5 g/dl
Ureia	18 mg/dl
Colesterol	280 mg/dl

## EFEITO DE PROZONA

Não se observou qualquer Efeito de prozona de dose elevada para as concentrações de cTnI até 500 ng/ml, para as concentrações de NT-proBNP até 300.000 pg/ml e para as concentrações de Dímero-D até 40.000 UEF ng/ml.

## PRECISÃO

A precisão do IB10 sphingotest® SOB foi determinada utilizando amostras nas quais foi adicionado cTnI ou Dímero-D extrínseco ao plasma humano normal em duas ou três concentrações específicas (Tabela 3A, 3B). As medições da precisão intra-dias e a precisão total foram realizadas em duas execuções por dia, em réplicas de 4 por execução em cada nível de concentração durante um período de 15 dias para um número total de repetições de 120 em cada nível de concentração. A variância intra-execução e os coeficientes de variação (CVs) totais foram calculados em conformidade com a Directriz EP5-A2 do CLSI.<sup>41</sup>

Tabela 3A.

IB10 sphingotest® SOB - Precisão do ensaio - cTnI

Amostra	Nível médio (ng/ml)	Precisão intra-execução		Precisão total	
		Desvio padrão (ng/ml)	CV (%)	Desvio padrão (ng/ml)	CV (%)
1	0,46	0,06	12,6%	0,06	12,6%
2	0,95	0,11	12,0%	0,12	13,0%
3	4,43	0,41	9,4%	0,45	10,1%

Tabela 3B.

IB10 sphingotest® SOB - Precisão do ensaio para Dímero-D

Amostra	Nível médio (ng/ml)	Precisão intra-execução		Precisão total	
		Desvio padrão (ng/ml)	CV (%)	Desvio padrão (ng/ml)	CV (%)
1	<b>452,6</b>	30,1	6,7%	30,1	6,7%
2	<b>843,9</b>	72,6	8,6%	75,5	9,0%

A precisão do IB10 sphingotest® SOB foi determinada utilizando amostras nas quais adicionou-se NT-proBNP recombinante ao plasma humano normal em três concentrações (Tabela 3C). A precisão intersetorial e a precisão total foram realizadas em duas execuções por dia, em réplicas de 5 por execução em cada nível de concentração ao longo de um período de 20 dias, para um número total de 200 repetições em cada nível de concentração. Os coeficientes de variação (CVs) intersetoriais e totais foram calculados de acordo com a Diretriz EP05-A3 do CLSI.<sup>41</sup>

Tabela 3C.

IB10 sphingotest® SOB - Precisão do ensaio - NT-proBNP

Amostra	Nível médio (pg/ml)	Precisão intra-execução		Precisão total	
		Desvio padrão (pg/ml)	CV (%)	Desvio padrão (pg/ml)	CV (%)
1	<b>130,07</b>	16,65	12,8%	17,95	13,8%
2	<b>434,19</b>	51,23	11,8%	53,84	12,4%
3	<b>1615,8</b>	184,20	11,4%	187,43	11,6%

## CORRELAÇÃO ENTRE SANGUE TOTAL vs. PLASMA

Foi efectuado um estudo de comparação utilizando amostras de sangue total e plasma. Utilizando uma análise de regressão de Passing-Bablok comparando as concentrações de sangue total em relação às concentrações de plasma correspondentes a partir das mesmas amostras do doente, determinaram-se as seguintes relações:

$$\text{Sangue total} = 1,00 \text{ (95% C.I. = [0,93-1,07]) Plasma} + 0,01 \text{ ng/ml - cTnI}$$

$$\text{Sangue total} = 1,01 \text{ (95% C.I. = [0,97-1,06]) Plasma} + 2,72 \text{ pg/ml - NT-proBNP}$$

$$\text{Sangue total} = 1,03 \text{ (95% C.I. = [0,979-1,087]) Plasma} - 9,1 \text{ ng/ml - Dímero-D}$$

## Valores esperados

### LIMITE DE REFERÊNCIA SUPERIOR – cTnI

Numa população de 224 indivíduos, o IB10 sphingotest® SOB foi utilizado para determinar o limite de referência superior de concentração de cTnI. Esta população incluiu indivíduos aparentemente saudáveis.

O limite de referência superior com o percentil 99 é de 0,10 ng/ml.

### VALORES DE LIMIARES DE DECISÃO RECOMENDADOS – NT-proBNP

A partir da calibração com base no ensaio proBNP da Roche Elecsys® conforme medido nos Sistemas de imunodiagnóstico da Roche Elecsys e Ortho VITROS®, os valores de limiares de decisão recomendados para o IB10 sphingotest® SOB (NT-proBNP) são os seguintes:

Doentes com menos de 75 anos de idade: 125 pg/ml

Doentes com 75 ou mais anos de idade: 450 pg/ml

Cada laboratório deve estabelecer um intervalo de referência que represente a população de doentes que se pretende avaliar.

## LIMITE DE REFERÊNCIA SUPERIOR – Dímero-D

Numa população de 244 indivíduos, o IB10 sphingotest® SOB foi utilizado para determinar o limite de referência superior de concentração de Dímero-D. Esta população incluiu indivíduos aparentemente saudáveis. O limite de referência superior de percentil de 95, utilizando heparina de lítio como anticoagulante, é de 446,8 UEF ng/ml. Cada laboratório deve estabelecer um intervalo de referência que represente a população de doentes que se pretende avaliar na sua instituição.

## COMPARAÇÃO DE MÉTODOS

Foram realizados estudos de equivalência entre o IB10 sphingotest® SOB utilizando o Analisador Nexus IB10 e os Testes de Troponina I ES e NT-proBNP Ortho VITROS®.

### cTnI

Um total de 253 amostras foi testado dentro de um intervalo de concentração de cTnI de 0,05 ng/ml a 30 ng/ml. A regressão de Passing-Bablok foi a seguinte:

$$\text{IB10 sphingotest}^\circledast \text{ SOB (TnI)} = 0,80 \text{ (Teste TnI ES VITROS)} + 0,00 \text{ ng/ml}$$

Coeficiente de correlação,  $\rho = 0,92$

### NT-proBNP

Um total de 321 amostras foi testado na faixa de 30-5.000 pg/ml. A regressão de Passing-Bablok foi a seguinte:

$$\text{IB10 sphingotest}^\circledast \text{ SOB (NT-proBNP)} = 0,97 \text{ (ensaio proBNP II da Roche Elecsys}^\circledast) - 11,81 \text{ pg/mL}$$

Coeficiente de correlação,  $r = 0,96$

### Dímero-D

Um total de 197 amostras foi testado dentro de um intervalo de concentração de Dímero-D de 100 UEF ng/ml a 4000 UEF ng/ml. A regressão de Passing-Bablok foi a seguinte:

$$\text{IB10 sphingotest}^\circledast \text{ SOB (Dímero-D)} = 1,21 \text{ (Dímero-D Cobas Integra)} - 85,9 \text{ ng/ml}$$

Coeficiente de correlação,  $\rho = 0,87$

## REFERÊNCIAS

1. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, on behalf of the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics—2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2012;125:e2-e220.
2. Cardiovascular Diseases, World Health Organization factsheet. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/index.html>
3. World Health Organization. Report of the Joint International Society and Federation of Cardiology/World Health Organization Task Force on Standardization of Clinical Nomenclature. Nomenclature and criteria of diagnosis of ischemic heart disease. *Circulation* 1979;59:607-9.
4. Thygesen K, Alpert JS, Jaffee AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD; Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2012;33:2551-67; *Circulation* 2012;126:2020-35; *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1581-98.
5. Apple FS, Voss E, Lund L, et al. Cardiac troponin CK-MB and myoglobin for the early detection of acute myocardial infarction and monitoring of reperfusion following thrombolytic therapy. *Clin Chim Acta* 1995;237:59-66.
6. Adams JE, Bodor GS, Davila-Roman VG, et al. Cardiac troponin I: a marker with high specificity for cardiac injury. *Circulation* 1993;88:101-6.
7. Heidenreich PA, Alloggiamento T, Melsop K, et al. The prognostic value of troponin in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome: a meta analysis. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:478-85.
8. Morrow DA, Rifai N, Tanasjevic MJ, et al. Clinical efficacy of three assays for cardiac troponin I for risk stratification in acute coronary syndromes- a TIMI 11b substudy. *Clin Chem* 2000;46:453-60.
9. Reichlin T, Irfan A, Twerenbold R, et al. Utility of absolute and relative changes in cardiac troponin concentrations in the early diagnosis of acute myocardial infarction. *Circulation* 2011;124:136-45.
10. Jaffee AS, Apple FS, Morrow A, et al. Being rational about (im)precision: a statement from the biochemistry subcommittee of the Joint European Society of Cardiology/ American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association/World Heart Federation Task Force for the Definition of Myocardial Infarction. *Clin Chem* 2010;56:941-3

11. Consensus Recommendations for the Management of Chronic Heart Failure. *AM J Cardiol* 1999;83(2A):1A-38A.
12. de Bold AJ. Heart atria granularity effects of changes in water-electrolyte balance. *Proc Soc Exp Biol Med* 1979;161:508-11.
13. de Bold AJ, Borenstein HB, Veress AT, et al. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extracts in rats. *Life Sci* 1981;28:89-94.
14. Hall, C. Essential biochemistry and physiology of (NT-pro) BNP. *Eur J Heart Fail* 2004;6:257-60.
15. Gotze JP, Kastrup J. Plasma pro-brain natriuretic peptides are strong biochemical markers in clinical cardiology. *Scan J Clin Lab Invest* 2001;61, Suppl 234:47-51.
16. The Criteria Committee of the New York Heart Association. Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels. 9th ed. Boston, Mass: Little, Brown and Co; 1994:253-256.
17. Costello-Boerriger LC, Burnett JC. The prognostic value of N-terminal proB-type natriuretic peptide. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2005;2:194-201.
18. Cowie MR, Jourdain P, Maisel A, et al. Clinical applications of B-type natriuretic peptide (BNP) testing. *Eur Heart J* 2003;24:1710-18.
19. Mair J, Hammerer-Lercher A, Puschendorf B. The Impact of cardiac natriuretic peptide determination on the diagnosis and management of heart failure. *Clin Chem Lab Med* 2001;39:571-88.
20. McDonagh TA, Holmer S, Raymond I, et al. NT-proBNP and the diagnosis of heart failure: a pooled analysis of three European epidemiological studies. *Eur J Heart Fail* 2004;6:269-73.
21. Anderson FA, Wheeler HB, Goldger RJ et al. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatalities of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 1991;151:933-8.
22. Kytle PA, Eichinger S. Deep vein thrombosis. *Lancet* 2005;365:1163-74.
23. Carson JL, Kelley MA, Duff A, et al. The clinical course of pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1992;326:1240-5.
24. Perrier A, Roy PM, Aujesky D, et al. Diagnosing pulmonary embolism in outpatients with clinical assessment, d dimer measurement,venous ultrasound, and helical computed tomography: a multicenter management study. *Am J Med* 2004;116:291-9.
25. Budzynski AJ, Marder VJ, Parker ME, et al. Antigenic markers of fragment DD,a unique plasmic derivative of human crosslinked fibrin. *Blood* 1979;54:794-804.
26. O'Shaughnessy, D Makris, M, Lillicrap D, eds. In: *Practical Hemostasis and Thrombosis*, 2nd ed. Oxford, UK: Blackwell Publishing Ltd ;2012
27. Charles WF, Victor JM. A molecular model of plasmic degradation of crosslinked fibrin. *Semin Thromb Hemost* 1982;8:25-35.
28. DeLemos JA, Morrow DA, Bentley, et al. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2001;345:1014-21.
29. Jernberg T, Stridsberg M, Venge P, et al. N-terminal pro brain natriuretic peptide on admission for early risk stratification of patients with chest pain and no ST segment elevation. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:437-45.
30. Galvani M, Ferrini D, Ottani F. Natriuretic peptides for risk stratification of patients with acute coronary syndrome. *Eur J Heart Fail* 2004;6:327-33.
31. Ndrepepa MD, Braun S, Niemoller K, et al. Prognostic value of N-terminal brain natriuretic peptide in patients with chronic stable angina. *Circulation* 2005;112: 2102-7.
32. Peacock WF, De Marco T, Fonarow GC, et al. Cardiac troponin and outcome in acute heart failure. *N Engl J Med* 2008;358:2117-26
33. Xue Y, Clopton P, Peacock WF, Maisel A. Serial changes in high sensitive troponin I predict outcomes in patients with decompensated heart failure. *Eur J Heart Fail* 2011;13:37-42.
34. Sakhija R, Green S, Oestreicher EM, Sluss PM, et al. Amino-terminal pro-brain natriuretic peptide ,brain natriuretic peptide and troponin T for prediction of mortality in acute heart failure. *Clin Chem* 2007;53:412-20.
35. Sundstrom J, Ingelsson E, Berglund L, et al. Cardiac troponin-I and risk of heart failure: a community-based cohort study. *Eur Heart J* 2009;30:773-81.
36. Di Nisio M, Squizzato A, Rutjes AWS, et al. Diagnostic accuracy of D-dimer test for exclusion of venous thromboembolism:a systematic review. *J Thromb Haemost* 2007;5:296-304.
37. Buller HR, Ten Cate-Hoek AJ, Hoes AW, et al. Safely ruling out deep venous thrombosis in primary care. *Ann Intern Med* 2009;150:229-35.
38. Lee-Lewandrowski E, Nichols J, Vann Cott E, et al. Implementation of a rapid whole blood D-dimer test in the emergency department of an urban academic medical center: impact on ED length of stay and ancillary test utilization. *Am J Clin Pathol* 2009;132:326-31.
39. Tholen DW, Linnet K, Kondratovich M et al. NCCLS. Protocols for Determination of Limits of Detection and Limits of Quantitation; Approved Guideline, NCCLS document EP17-A, Volume 24 Number 35, 2004.
40. McEnroe, RJ, Burnett, MF, Powers, DM, et al. CLSI Interference Testing in Clinical Chemistry; Approved Guideline – Second Edition. CLSI Document EP7-A2, Volume 25 Number 27, 2005.
41. Tholen DW Kallner A, Kennedy JW et al. NCCLS. Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods: Approved Guideline–Second Edition. NCCLS document EP5-A2, Volume 25 Number 27, 2004.

# IB10 sphingotest® SOB

## Troponina I/NT-proBNP/Dímero D

Para la determinación cuantitativa de troponina I, NT-proBNP y Dímero D en sangre completa y plasma humanos con heparina de litio

### Explicación de los símbolos

	Marcado CE de conformidad
	Fabricante
	Número de catálogo
	Fecha de caducidad
	Número de lote
	Dispositivo médico para diagnóstico <i>in vitro</i>
	Consulte las instrucciones de uso
	Almacenar entre 2 °C y 8 °C
	Representante europeo autorizado
	Contenido suficiente para <n> pruebas
	No reutilizar
	Número de serie
	Insertar el lado del disco con la etiqueta hacia arriba

# IB10 sphingotest® SOB

## Troponina I/NT-proBNP/Dímero D

### Para uso de diagnóstico *in vitro*

#### USO PREVISTO

El IB10 sphingotest® SOB es un inmunoensayo de punto de atención rápida para la determinación cuantitativa *in vitro* de troponina I cardíaca (cTnI), péptido natriurético cerebral terminal N (NT-proBNP) y Dímero D en sangre completa y plasma humanos con heparina de litio.

El IB10 sphingotest® SOB está diseñado para uso en conjunción con el analizador Nexus IB10 y proporciona resultados cuantitativos en 20 minutos.

El marcador de la prueba correspondiente a la disnea (SOB) pretende ser una ayuda en el diagnóstico diferencial y la evaluación pronóstica de los pacientes con síntomas de dolor de pecho, por lo general acompañado de dificultad respiratoria. Individualmente o en conjunto con otros, estos marcadores: ayudan en el diagnóstico de infarto de miocardio (IM), ayudan en la estratificación del riesgo de los pacientes con síndrome coronario agudo (SCA), incluyendo la predicción de la probabilidad de desarrollar insuficiencia cardiaca (IC), ayudan en el diagnóstico, la evaluación de la gravedad y la probabilidad de supervivencia en la insuficiencia cardiaca, y ayudan en la determinación de la probabilidad de descarte de los pacientes que presentan síntomas clínicos de la enfermedad tromboembólica venosa (TEV), incluida la embolia pulmonar (EP) y la trombosis venosa profunda (TVP).

Esta prueba está diseñada para uso profesional y solo puede ser utilizada en los laboratorios centrales de los hospitales y en los centros de atención alternativos, como servicios de urgencias, unidades de cuidados intensivos y demás lugares donde se practiquen pruebas a la cabecera del paciente.

#### RESUMEN Y EXPLICACIÓN DE LA PRUEBA

##### cTnI

El SCA, incluyendo la cardiopatía coronaria y la angina de pecho (AP), es la principal causa de morbilidad y mortalidad en hombres y mujeres, que afecta a más de 16 millones de personas en Estados Unidos. La presentación del SCA es variada, siendo el infarto de miocardio agudo (IM) la forma más dramática. Los síntomas del SCA pueden desarrollarse súbitamente. En 2008, se produjeron más de 800 000 nuevos IM en EE. UU.<sup>1</sup> En el ámbito internacional, la Organización Mundial de la Salud (OMS) registra más de 7,2 millones de muertes al año a causa de cardiopatías coronarias. A nivel mundial, se estima que 17,3 millones de muertes se debieron a enfermedades cardiovasculares en 2008.<sup>2</sup> Esto incluye la muerte tanto por enfermedad coronaria como por accidente cerebrovascular. Durante más de 30 años, la OMS ha recomendado que el diagnóstico de infarto de miocardio se guiará por los resultados positivos en al menos dos de los tres criterios siguientes: (1) historial clínico del paciente/examen físico, (2) electrocardiograma (3) cambios en los niveles sanguíneos de marcadores de proteínas cardíacas.<sup>3</sup> Anteriormente, el marcador más utilizado era la creatina quinasa (isoenzima MB), pero los datos de investigación de los últimos 20 años han confirmado que las proteínas cardíacas del músculo estriado del complejo de troponina (cTnI o cTnT) son mucho más precisas y sensibles en el diagnóstico diferencial. La historia clínica y el examen físico son fundamentales, pero a menudo proporcionan información suficiente para diferenciar la IM de otras anomalías cardíacas. En ausencia de elevaciones electrocardiográficas del segmento ST bien definidas, las mediciones de troponina son esenciales para el diagnóstico preciso del SCA.<sup>4</sup>

Se ha investigado la liberación temporal de cTnI en el suero y en comparación con los de los otros marcadores cardíacos establecidos, como la creatina quinasa MB (CK-MB) y la mioglobina.<sup>5</sup> Tras la necrosis de miocitos, la cTnI se libera en la circulación con niveles que exceden el límite de referencia superior normal al cabo de 4-6 horas, y los niveles máximos se alcanzan después de 12-24 horas.<sup>6</sup> Este perfil de liberación temprana es similar a la CK-MB. Sin embargo, los niveles de CK-MB regresan a valores normales en unas 72 horas, mientras que los niveles de cTnI se mantienen elevados durante 5-7 días.

Desde la introducción de los primeros ensayos comerciales para la troponina I en 1996, numerosos estudios clínicos han confirmado que la cTnI es el biomarcador de elección en la identificación de necrosis e isquemia de miocito cardíaco.<sup>7</sup> Incluso los niveles bajos de cTnI justo por encima del percentil 99 de los niveles obtenidos a partir de una población de referencia normal indican un mayor riesgo. Para asegurar que los resultados de las pruebas se interpretan con la mayor exactitud posible, los grupos de consenso ahora recomiendan por unanimidad que los pacientes con dolor de pecho, con valores de troponina por debajo del nivel de exposición al personal médico, especialmente en ausencia de evidencia de ECG confirmatorio, sean examinados 2 veces adicionales durante el período posterior de 12-24 horas para determinar si la cTnI en efecto aumenta durante las primeras 24 horas.<sup>4,8-10</sup>

##### NT-proBNP

La IC es una enfermedad debilitante que afecta actualmente a más de 6 millones de personas en Estados Unidos, con aproximadamente 280 000 muertes al año.<sup>1</sup> En Estados Unidos, es la enfermedad cardiovascular de más rápido crecimiento y se ha calculado que aproximadamente 20 millones más de estadounidenses pueden sufrir insuficiencias cardíacas asintomáticas.<sup>11</sup>

La clase de neurohormonas cardíacas se describió por primera vez por de Bold *et al.*<sup>12,13</sup> Esta familia de moléculas, estructuralmente similares pero genéticamente distintas, incluye PNC, péptido natriurético atrial (PNA) y péptido natriurético de tipo C (CNP). Estos tres péptidos natriuréticos (PN) se sintetizan como precursores del alto peso molecular. NT-proBNP es un producto de la escisión del péptido natriurético cerebral (proBNP). La molécula precursora proBNP es un péptido que consta de 108 aminoácidos. Durante la maduración del péptido intracelular, la escisión de esta molécula precursora por una endoproteína tiene como resultado la formación del péptido biológicamente activo PNC y el fragmento terminal N aminoácido 76 biológicamente inactivo, NT-proBNP.<sup>14,15</sup>

Los PN poseen potentes propiedades diuréticas, natriuréticas y vasodilatadoras, y se sabe que son valiosos marcadores de diagnóstico y pronóstico de enfermedades cardiovasculares, en especial para los pacientes de IC de clase I-IV de New York Heart Association (NYHA, Asociación Cardíaca de Nueva York).<sup>16-18</sup> En particular, la medición de concentraciones en plasma de NT-proBNP tiene utilidad como valiosa herramienta para ayudar en el diagnóstico y la evaluación de la gravedad de los pacientes con IC.<sup>19,20</sup>

## Dímero D

La TEV es una enfermedad que incluye TVP y EP, y se asocia con una morbilidad y mortalidad significativas.<sup>21</sup> Sin embargo, más del 75% de los pacientes con sospecha de TVP y que se refiere a las pruebas clínicas estándar, incluyendo la ecografía de compresión de la pierna, no tiene TVP.<sup>22</sup> La PE normalmente resulta de la TVP de las extremidades inferiores y aproximadamente 300 000 estadounidenses tienen EP mortal cada año, la mayoría de los cuales mueren como resultado de la incapacidad de ser diagnosticados correctamente y con rapidez.<sup>23</sup> como con la TVP, el problema sigue siendo que la mayor parte de los pacientes que se presentan con síntomas no tienen un trastorno tromboembólico. Asimismo, el diagnóstico definitivo de la EP puede conllevar costosas intervenciones invasivas, como la angiografía.<sup>24</sup> Sería deseable una prueba barata y rápida para descartar estos trastornos (con alto valor predictivo negativo), para excluir la TEV de la mayoría de los pacientes que presentan dichos síntomas.

Los Dímeros D son productos de la degradación de la fibrina (PDF) reticulada y su presencia en la sangre humana indica actividad fibrinolítica.<sup>25</sup> En condiciones fisiológicas normales, el sistema hemostático mantiene un equilibrio entre la formación de coágulos y la desintegración de estos (disolución). La hemostasia requiere la interacción de las plaquetas, los factores de coagulación y fibrinolítico, mediadores del endotelio, proinflamatorios y antiinflamatorios, y los leucocitos. La ruta de coagulación que provoca la formación de coágulos empieza con un proceso en cascada que implica varias conversiones enzimáticas de moléculas precursoras inactivas en enzimas activadas. El paso final en esta cascada creciente es que la trombina convierte el fibrinógeno en monómeros de fibrina solubles. Los monómeros de fibrina se polimerizan espontáneamente y los dominios D se reticulan con enlaces cruzados covalentes por el factor activado XIII (XIIIa).<sup>26</sup>

La formación del coágulo se equilibra con la fibrinólisis mediada por plasmina. Uno de los productos terminales de la degradación cruzada de la fibrina unida es el dominio D unido covalentemente denominado fragmento Dímero D de fibrina. Estos dímeros se encuentran tanto en los coágulos de fibrina recién formados como los productos de la fibrinólisis.<sup>27</sup>

## UTILIDAD DE LAS DETERMINACIONES SIMULTÁNEAS DE TnI, NT-proBNP Y Dímero D

Las mediciones simultáneas de TnI, NT-proBNP y Dímero D proporcionan información complementaria (sinérgica) que ayuda a los médicos a tomar decisiones informadas para el diagnóstico, pronóstico y tratamiento del SCA y la IC. Los estudios de personas con SCA grave o angina estable a largo plazo han demostrado que el tandem de mediciones de TnI/NT-proBNP proporciona valiosa información sobre los resultados del diagnóstico y pronóstico, incluyendo la probabilidad de supervivencia a corto y largo plazo, así como la probabilidad de desarrollo de la insuficiencia cardiaca.<sup>28-31</sup>

Para los pacientes con IC aguda o crónica descompensada, las mediciones de cTnI proporcionan información complementaria con PN que ayuda en la evaluación y el tratamiento del paciente. Las elevaciones de la cTnI en la IC son indicadores del aumento de la morbilidad y mortalidad.<sup>32-35</sup> Esto es especialmente cierto en los pacientes con IC aguda descompensada donde la elevación de cTnI está asociada con un mayor índice de muertes en el hospital. El uso de Dímero D, junto con un modelo de prueba previa de probabilidad clínica, aumenta la posibilidad de descartar la TVP y la EP en los pacientes que presentan síntomas clínicos, incluyendo la disnea.<sup>36,37</sup> Además, se ha demostrado que la prueba en el punto de atención reduce los ingresos hospitalarios en urgencias por posible TEV en aproximadamente el 14% con un tiempo de espera de 25 minutos en comparación con 2,5 horas cuando se usaron instalaciones de laboratorio centrales.<sup>38</sup>

## PRINCIPIO

El disco de inmunoquímica de Nexus Dx combina la química con la microfluídica y el flujo centrífugo para preparar rápidamente un plasma libre de células a partir de sangre total, que posteriormente se puede movilizar a través de un canal para rehidratar, solubilizar y mezclar con inmunoconjungados liofilizados. Utilizando una combinación de flujo activo y la acción capilar, la muestra de la prueba está lista para ser medida cuantitativamente en 20 minutos con un nivel de señal óptica proporcional a la concentración del (de los) analito(s).

Después de la incorporación de la muestra del paciente, todo el ensayo se realiza dentro del analizador Nexus IB10, que proporciona un control

de la temperatura del disco, así como la secuencia, el flujo centrífugo, la mezcla, el tiempo de incubación, la medición final de la señal, la cuantificación y la notificación de los resultados. El disco de prueba incluye un control interno positivo para asegurar que ha funcionado correctamente. Cada lote se calibra para minimizar la variabilidad entre lotes. La calibración del lote, junto con información adicional, como la fecha de caducidad del lote, se indica en una etiqueta con el código QR colocada en cada disco. Se recomienda probar los controles externos en intervalos de tiempo apropiados para confirmar que el rendimiento del sistema y del lote de prueba se encuentran dentro de los límites aceptables.

## REACTIVOS

El IB10 sphingotest® SOB contiene todos los reactivos necesarios para evaluar los niveles de cTnI, NT-proBNP y Dímero D, incluyendo la detección específica de anticuerpos de analito conjugado colorante, anticuerpos de captura específicos de analito conjugado con biotina y estreptavidina inmovilizada en el área de detección del disco. Cada análisis individual se realiza en un área de reacción independiente.

## MATERIALES INCLUIDOS

Cada caja contiene lo siguiente:

- 10 discos de IB10 sphingotest® SOB, cada uno sellado individualmente en una bolsa de aluminio con un desecante.
- 1 copia de las Instrucciones de uso.

## MATERIALES/EQUIPOS NECESARIOS, PERO NO INCLUIDOS

1. Analizador Nexus IB10 - Modelo #BCA-IB10.
2. Controles para el control de calidad externo de troponina I, NT-proBNP y Dímero D disponibles comercialmente. Póngase en contacto con su distribuidor local para recibir materiales de control de calidad externos recomendados o asistencia técnica relacionada.
3. Pipeta de volumen fija o variable reutilizable con alta precisión y exactitud, con capacidad para 500 µL de sangre completa o plasma.
4. Puntas de pipeta desechables capaces de recibir y suministrar 500 µL de sangre total o de plasma.

## PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

- Exclusivamente para uso diagnóstico *in vitro*.
- Siga atentamente las instrucciones de uso.
- Antes de analizar los controles o las muestras de paciente, asegúrese de que el software del analizador está actualizado con la última versión. Consulte el manual de Nexus IB10 para ver las instrucciones específicas.
- Lleve guantes desechables cuando manipule las muestras.
- Manipule las muestras con cuidado. Las muestras y los discos de pruebas usados deben tratarse como potencialmente infecciosos y deben desecharse como material biopeligroso siguiendo las normativas locales.
- Lávese bien las manos después de la manipulación.
- Los resultados obtenidos del IB10 sphingotest® SOB no proporcionan un diagnóstico definitivo y debe ser interpretado por un médico junto con otros resultados de pruebas adecuadas y los resultados clínicos del paciente.
- Conserve la prueba en la bolsa sellada hasta que esté listo para usarla.
- No use la prueba si la bolsa está dañada o el sello está roto.
- No use la prueba después de la fecha de caducidad impresa en la bolsa.
- Antes de usarla, ponga la bolsa sin abrir a temperatura ambiente (19 a 25 °C/66 a 77 °F) durante al menos 15 minutos.
- Preste siempre atención a la limpieza cuando manipule la prueba. Evite la contaminación de huellas digitales o sustancias extrañas. No contamine el canal de entrada de la muestra.
- No deje caer ni dañe el disco de la prueba.
- Debe insertarse el disco de prueba, con la etiqueta hacia arriba, en la bandeja del analizador Nexus IB10 de bandeja inmediatamente después de inyectar la muestra en el disco.
- No le dé la vuelta al disco.
- Esta es una prueba cuantitativa, por lo que no debe realizarse una interpretación visual de los resultados.

## ALMACENAMIENTO Y ESTABILIDAD

- Almacene el IB10 sphingotest® SOB entre 2 y 8 °C (35 a 46 °F) hasta alcanzar la fecha de caducidad impresa en la bolsa.
- El IB10 sphingotest® SOB en su bolsa sellada se mantiene estable entre 18 y 30 °C/64 y 86 °F durante 30 días, siempre y cuando la fecha de caducidad impresa en la bolsa no se supere.

## RECOGIDA Y PREPARACIÓN DE LAS MUESTRAS

- El IB10 sphingotest® SOB debe realizarse con muestras de sangre completa o plasma con heparina de litio.
- Como las proteínas de prueba son relativamente inestables, se recomienda que las muestras se prueben lo antes posible.
- La sangre total debe analizarse dentro de las 24 horas posteriores a su recolección.
- Las muestras de plasma deben mantenerse congeladas a -20 °C (-4 °F) o a una temperatura inferior si se requiere más tiempo de almacenamiento.
- Espere hasta que las muestras alcancen la temperatura ambiente (19 a 25 °C/66 a 77 °F) antes de realizar la prueba.
- Para las pruebas en serie del mismo paciente durante el período de prueba de 0-12/24 horas, debe utilizarse el mismo tipo de muestra (sangre completa o plasma).
- Se recomienda analizar las muestras lo antes posible.

## PROCEDIMIENTO

### Analizador Nexus IB10

#### Consulte el Manual del usuario del analizador Nexus IB10

Para la instalación, puesta en marcha e instrucciones de uso completas del analizador, consulte el **Manual del usuario del analizador Nexus IB10**. El operador debe consultar el Manual del usuario antes de su uso para familiarizarse con el funcionamiento y los procedimientos de control de calidad adecuados.

## COMPROBACIÓN DEL SISTEMA Y CALIBRACIÓN DEL DISCO

Cada vez que se enciende el analizador Nexus IB10, se realiza automáticamente un autochequeo. El código QR de cada disco de prueba contiene información para la calibración del disco que el analizador lee automáticamente cuando se ejecuta una prueba.

## EJECUCIÓN DE CONTROL DE CALIDAD CON CONTROLES EXTERNOS

El fabricante recomienda el uso de controles de troponina I, NT-proBNP y Dímero D disponibles comercialmente (consulte la sección **Materiales/equipos necesarios, pero no incluidos**). Asegúrese de que los controles sean manipulados y preparados de acuerdo con las instrucciones de uso correspondientes.

1. Antes de usarla, ponga la bolsa sin abrir a temperatura ambiente (19 a 25 °C/66 a 77 °F) durante al menos 15 minutos antes de la prueba.
2. Abra la bolsa y saque el disco de prueba.
3. Coloque el disco de prueba sobre una superficie plana.
4. En el analizador Nexus IB10 pulse **New Analysis** (Nuevo análisis).
5. El analizador llevará a cabo una comprobación general del sistema.
6. Mezcle el control de calidad externo invirtiendo suavemente el vial varias veces antes de retirar la muestra.
7. **Muestra de control externo de prueba del IB10 sphingotest® SOB**

- Usando una pipeta de precisión (fija o ajustada a 500 µL), extraiga lentamente una muestra bien mezclada de control de calidad externo, al interior de la punta de la pipeta.
- Usando la punta de pipeta cónica en un ángulo de 45 grados, perfore la **X** en el punto rojo para exponer el canal de entrada de la muestra.
- Lentamente, exprima la muestra de control externo en la entrada, aplicando una fuerza mínima, pero continua, en el émbolo de la pipeta.
- Exprima la muestra en la **primera parada** de la pipeta, a una velocidad que permita que el fluido llene el canal por completo y elimine cualquier contrapresión que pueda producir salpicaduras de la muestra o introducir burbujas de aire.
- En la pantalla del analizador Nexus IB10, pulse **QC** (Control de calidad).

- Cuando se abra la bandeja, inserte el disco de prueba cargado en la bandeja y pulse **Run** (Ejecutar).
- La bandeja se cerrará y realizará una comprobación de la validez del disco.
- Aparece una pantalla para seleccionar los materiales de control de calidad (consulte la sección **Configuración del control de calidad** del **Manual del usuario del analizador Nexus IB10** para obtener información sobre cómo actualizar el material del control de calidad [controles externos]).
- Seleccione el material del control de calidad que se va a probar.
- En la pantalla del analizador Nexus IB10, pulse **OK** (Aceptar).
- Al cabo de 20 minutos, el analizador Nexus IB10 mostrará los resultados en la pantalla.
- Los resultados se imprimirán automáticamente (si se selecciona durante la configuración), o se pulsa **Print** (Imprimir).
- Cuando haya finalizado la prueba, analice y compare los resultados con los valores esperados indicados en las instrucciones de uso del control externo para los niveles de control externo, medidos con el IB10 sphingotest® SOB.
- Retire y deseche el disco de prueba en un recipiente apropiado.
- Si los resultados del control externo están fuera del rango esperado, consulte la sección Control de calidad, a continuación.

*Nota: Si la prueba se cancela antes de que genere un resultado, el disco de prueba no puede ser reutilizado y debe ser desecharlo apropiadamente.*

## ANÁLISIS DE MUESTRAS DE PACIENTES CON EL ANALIZADOR NEXUS IB10

1. Saque una bolsa de prueba cerrada de la cámara refrigeración y póngala a temperatura ambiente (19 a 25 °C/66 a 77 °F) durante al menos 15 minutos.
2. Abra la bolsa y saque el disco de prueba.
3. Coloque el disco de prueba sobre una superficie plana.
4. Pulse **New Analysis** (Nuevo análisis) en el analizador Nexus IB10.
5. El analizador llevará a cabo una comprobación general del sistema.
6. Introduzca el ID del paciente de forma manual (se puede utilizar hasta 14 caracteres para la identificación) o mediante el uso del escáner de código de barras.
7. Mezcle la muestra de sangre total del paciente invirtiendo suavemente el vial varias veces antes de retirar la muestra.
8. **Muestra de prueba del paciente del IB10 sphingotest® SOB**

- Usando una pipeta de precisión (fija o ajustada a 500 µL), extraiga lentamente una muestra bien mezclada del paciente, al interior de la punta de la pipeta.
- Usando la punta de pipeta cónica en un ángulo de 45 grados, perfore la **X** en el punto rojo para exponer el canal de entrada de la muestra.
- Lentamente exprima la muestra del paciente en la entrada, aplicando una fuerza mínima, pero continua, en el émbolo de la pipeta.
- Exprima la muestra en la **primera parada** de la pipeta, a una velocidad que permita que el fluido llene el canal por completo y elimine cualquier contrapresión que pueda producir salpicaduras de la muestra o introducir burbujas de aire.
- Pulse **OK** (Aceptar) en la pantalla del analizador Nexus IB10.
- Cuando se abra la bandeja, inserte el disco de prueba cargado en la bandeja y pulse **Run** (Ejecutar).
- Al cabo de 20 minutos, el analizador Nexus IB10 mostrará los resultados en la pantalla.
- Los resultados se imprimirán de forma automática (si se selecciona esta opción durante la configuración) o presionando **Print** (Imprimir).
- Retire y deseche el disco de prueba en un recipiente apropiado.

*Nota: Si la prueba se cancela antes de que genere un resultado, el disco de prueba no puede ser reutilizado y debe ser desecharlo apropiadamente.*

## INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS - troponina I

El rango de concentración de troponina I indicado por el analizador Nexus IB10 es de 0,05 ng/ml a 30,0 ng/ml. Los resultados por debajo o por encima de este rango se mostrarán como “< 0,05 ng/ml” o “> 30,0 ng/ml”, respectivamente.

- **Valores umbral de toma de decisiones recomendados:**
  - Límite de población de referencia en el percentil 99: 0,10 ng/ml

## **INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS – NT-proBNP**

El rango de concentración de NT-proBNP indicado por el analizador Nexus IB10 es de 0,05 ng/ml a 30,0 ng/ml. Los resultados por debajo o por encima de este rango se mostrarán como “< 0,05 ng/ml” o “> 30,0 ng/ml”, respectivamente.

- **Valores umbral de toma de decisiones recomendados:**

- Pacientes menores de 75 años: 125 pg/ml
- Pacientes mayores de 75 años: 450 pg/ml
- Los resultados de NT-proBNP inferiores o iguales a los valores umbral de toma de decisiones se consideran valores normales, representativos de pacientes sin ICC.
- Los resultados que superen los valores de umbral de decisión recomendados son considerados anormales y sugieren pacientes con ICC.
- Los resultados de NT-proBNP superiores a 5000 pg/ml se consideran valores muy altos de NT-proBNP y exceden los límites superiores del IB10 sphingotest® SOB.

## **INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS - Dímero D**

El rango de concentraciones de Dímero D indicadas por el analizador Nexus IB10 es de 100 ng/ml a 4000 ng/ml. Los resultados por debajo o por encima de este rango se mostrarán como “<100 ng/ml” o “> 4000 ng/ml”, respectivamente.

*Nota: El IB10 sphingotest® SOB indica resultados en unidades equivalentes de fibrinógeno (UEF) como ng/ml. Otros ensayos de Dímero D pueden arrojar resultados en unidades de Dímero D (UDD). Se suele aceptar que 1 UDD equivale a 2 UEF.*

- **Valores umbral de toma de decisiones recomendados:**

- El límite superior de referencia del percentil 95, utilizando heparina de litio como anticoagulante, es de 446,8 ng/ml UEF

## **Control de calidad**

### **CONTROLES EXTERNOS**

Los principios de prácticas correctas de laboratorio incluyen el uso de controles externos para garantizar el rendimiento adecuado del disco de prueba. Se recomienda que antes de utilizar un nuevo lote de IB10 sphingotest® SOB, el rendimiento del lote debe ser confirmado mediante pruebas con controles externos (véase la sección **Materiales/equipos necesarios, pero no incluidos**) para asegurarse de que la prueba proporcione resultados válidos. La frecuencia de las pruebas de control de calidad se debe determinar de acuerdo con los procedimientos de control de calidad de laboratorio estándar individuales. Tras la confirmación de los resultados esperados, los discos de prueba están listos para su uso con muestras de pacientes. Los controles también deberían utilizarse en cualquier momento en que validez de los resultados sea cuestionable. Si los controles externos no funcionan como se esperaba, no utilice el IB10 sphingotest® SOB y póngase en contacto con su distribuidor local para obtener asistencia técnica.

### **CONTROL INTERNO**

Cada IB10 sphingotest® SOB se ha creado con controles de procedimiento positivos. El analizador Nexus IB10 reconoce automáticamente la presencia de este control, lo que confirma que la ejecución de la prueba ha aportado resultados válidos. Si el control no se lleva a cabo o no es reconocido por el analizador, el resultado de la prueba se considera “no válido” y la prueba debe repetirse.

### **LIMITACIONES**

Los resultados del IB10 sphingotest® SOB deben utilizarse en conjunto con otro laboratorio e información clínica disponibles. Otras sustancias o factores no indicados como, por ejemplo, errores técnicos o de procedimiento, pueden interferir con la prueba y ocasionar resultados imprecisos.

*Nexus Dx, Inc. ofrece productos para su uso concebido. Consulte la documentación específica del producto sobre las normas de uso previstas para cada producto. Las especificaciones del producto pueden cambiar. Las garantías expresas o implícitas de Nexus Dx, Inc. (incluidas las garantías implícitas de comerciabilidad e idoneidad) dependen del respeto de, o cumplimiento de, indicaciones publicadas por Nexus Dx, Inc. respecto al uso de productos de Nexus Dx, Inc. Bajo ningún concepto Nexus Dx, Inc. será responsable de daños indirectos o consecuentes.*

Para recibir asistencia técnica, póngase en contacto con su distribuidor local.

*El IB10 sphingotest® SOB se fabrica con licencia de Roche Diagnostics GmbH.*

## **Características de rendimiento**

### **RANGO DE MEDICIÓN**

El IB10 sphingotest® SOB ha demostrado proporcionar resultados medibles de niveles de troponina I, NT-proBNP y Dímero D de 0,05 ng/ml – 30 ng/ml – cTnI  
30 pg/ml – 5000 pg/ml – NT-proBNP  
100 ng/ml – 4000 ng/ml – Dímero D (UEF)

### **SENSIBILIDAD ANALÍTICA**

El límite de detección para cada analito se determina de acuerdo a la directriz EP17-A del Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI).<sup>39</sup> La proporción de falsos positivos ( $\alpha$ ) y falsos negativos ( $\beta$ ) es menos del 5%.

El límite de detección del IB10 sphingotest® SOB para cada analito es:

0,05 ng/ml – cTnI  
30 pg/ml – NT-proBNP  
100 ng/ml UEF – Dímero D

El límite de cuantificación es la concentración más baja que se puede medir y reproducir con una variación de coeficiente total de menos de o igual a 15%.

0,1 ng/ml – cTnI  
50 pg/ml – NT-proBNP  
100 ng/ml UEF – Dímero D

### **REACTIVIDAD CRUZADA Y SUSTANCIAS INTERFERENTES**

#### **Fármacos**

Se probaron los siguientes fármacos para determinar la posible interferencia con troponina I, NT-proBNP y Dímero D en el IB10 sphingotest® SOB (Tabla 1). La lista de fármacos incluye compuestos comunes recetados y de venta libre, así como medicamentos recetados con frecuencia a una población de pacientes cardíacos. Los medicamentos fueron probados en concentraciones recomendadas por la directriz aprobada por el CLSI EP7-A2 "Interference Testing in Clinical Chemistry"<sup>40</sup> (Pruebas de interferencia en química clínica), o por lo menos tres veces las concentraciones sanguíneas más altas obtenidas después de una dosis terapéutica. No se observó ninguna interferencia significativa con las mediciones de IB10 sphingotest® SOB de troponina I, NT-proBNP o Dímero D para los fármacos que figuran en la siguiente tabla.

Tabla 1.

<b>Fármaco</b>	<b>Fármaco</b>	<b>Fármaco</b>
Paracetamol	Cafeína	Metildopa
Ácido acetilsalicílico (aspirina)	Captopril	Nifedipina
Alopurinol	Digoxina	Fenitoína
Ampicilina	Dopamina	Teofilina
Ácido ascórbico (vitamina C)	Eritromicina	Verapamilo
Atenolol	Furosemida	

### **PROTEÍNAS, PÉPTIDOS Y SUSTANCIAS ENDÓGENAS**

Las siguientes proteínas, péptidos y sustancias endógenas se probaron para determinar la reactividad cruzada potencial y la interferencia con el IB10 sphingotest® SOB de troponina I, NT-proBNP o Dímero D en la concentración máxima de sustancias indicada (tablas 2A, 2B y 2C). Ninguna sustancia presentó un nivel significativo de reactividad cruzada o interferencia, utilizando el método indicado por la directriz EP7-A2 del CLSI.

Tabla 2A.

Interferencia/reactividad cruzada del IB10 sphingotest® SOB - cTnI

Sustancia	Concentración máxima
<b>Proteínas y péptidos</b>	
Troponina cardíaca T	1000 ng/ml
Troponina cardíaca C	1000 ng/ml
Troponina esquelética I	250 ng/ml
<b>Sustancias endógenas</b>	
Albúmina	2,5 g/dl
Hemoglobina	0,1 g/dl
Factor reumatoide (FR)	203 IU/ml
Creatinina	2 mg/dl
Bilirrubina	2,5 mg/dl
Triglicéridos	0,5 g/dl
Urea	18 mg/dl
Colesterol	280 mg/dl

Tabla 2B.

Interferencia/reactividad cruzada del IB10 sphingotest® SOB - NT-proBNP

Sustancia	Concentración máxima
<b>Proteínas y péptidos</b>	
BNP-32	3,5 µg/ml
Polipéptido natriurético atrial (PNA) (1-28)	3,1 µg/ml
NT-ProANP (1-30)	3,5 µg/ml
NT-Pro-ANP (31-67)	1,0 µg/ml
NT-Pro-ANP (79-98)	1,0 µg/ml
Péptido natriurético de tipo C-53 (PNC-53)	2,2 µg/ml
Endothelin I	20 pg/ml
<b>Sustancias endógenas</b>	
Albúmina	5 g/dl
Hemoglobina	1,4 g/dl
Factor reumatoide (FR)	1500 IU/ml
Creatinina	2 mg/dl
Bilirrubina	60 mg/dl
Triglicéridos	5 g/dl
Urea	18 mg/dl
Colesterol	250 mg/dl

Tabla 2C.

Interferencia/reactividad cruzada del IB10 sphingotest® SOB - Dímero D

Sustancia	Concentración máxima
<b>Proteínas y péptidos</b>	
Fibrinógeno	1000 µg/ml
Fragmento D	20 µg/ml
Fragmento E	20 µg/ml
<b>Sustancias endógenas</b>	
Albúmina	5 g/dl
Hemoglobina	0,1 g/dl
Factor reumatoide (FR)	220 IU/ml
Creatinina	2 mg/dl
Bilirrubina	2,5 mg/dl
Triglicéridos	0,5 g/dl
Urea	18 mg/dl
Colesterol	280 mg/dl

## EFFECTO DE GANCHO

No se observó efecto gancho de dosis altas para las concentraciones de cTnI de hasta 500 ng/ml, de NT-proBNP de hasta 300 000 pg/ml y de Dímero D de hasta 40 000 ng/ml UEF.

## PRECISIÓN

La precisión del IB10 sphingotest® SOB se determinó utilizando muestras en las que se añadió cTnI, o Dímero D extrínsecos al plasma humano normal en dos o tres concentraciones específicas (tablas 3A, 3B). Las mediciones de precisión del mismo día y totales se realizaron dos veces por día, en réplicas de 4 por ejecución en cada nivel de concentración durante un período de 15 días para un número total de repeticiones de 120 en cada nivel de concentración. Los coeficientes de variación (CV) dentro de cada ejecución y totales se calcularon de acuerdo con la recomendación EP5-A2 del CLSI.<sup>41</sup>

Tabla 3A.

IB10 sphingotest® SOB - Ensayo de precisión - cTnI

Muestra	Nivel medio (ng/ml)	Precisión de los valores pertenecientes a cada prueba		Precisión total	
		Desv. est. (ng/ml)	CV (%)	Desv. est. (ng/ml)	CV (%)
1	0,46	0,06	12,6%	0,06	12,6%
2	0,95	0,11	12,0%	0,12	13,0%
3	4,43	0,41	9,4%	0,45	10,1%

Tabla 3B.

IB10 sphingotest® SOB - Ensayo de precisión para Dímero D

Muestra	Nivel medio (ng/ml)	Precisión de los valores pertenecientes a cada prueba		Precisión total	
		Desv. est. (ng/ml)	CV (%)	Desv. est. (ng/ml)	CV (%)
1	<b>452,6</b>	30,1	6,7%	30,1	6,7%
2	<b>843,9</b>	72,6	8,6%	75,5	9,0%

La precisión del IB10 sphingotest® SOB se determinó utilizando muestras en las que se añadió NT-proBNP recombinante a plasma humano normal en tres concentraciones (Tabla 3C). El nivel de precisión perteneciente a un mismo día y el nivel de precisión total se determinó realizando dos pruebas al día, en réplicas de 5 por prueba en cada nivel de concentración, durante un período de 20 días para un número total de 200 repeticiones en cada nivel de concentración. Los coeficientes de variación (CV) dentro de cada ejecución y totales se calcularon de acuerdo con la recomendación EP05-A3 del CLSI.<sup>41</sup>

Tabla 3C.

IB10 sphingotest® SOB - Ensayo de precisión - NT-proBNP

Muestra	Nivel medio (pg/ml)	Precisión de los valores pertenecientes a cada prueba		Precisión total	
		Desv. est. (pg/ml)	CV (%)	Desv. est. (pg/ml)	CV (%)
1	<b>130,07</b>	16,65	12,8%	17,95	13,8%
2	<b>434,19</b>	51,23	11,8%	53,84	12,4%
3	<b>1615,8</b>	184,20	11,4%	187,43	11,6%

## COMPARACIÓN ENTRE SANGRE COMPLETA y PLASMA

Se realizó un estudio de comparación utilizando muestras de sangre completa y plasma. El uso de un análisis de regresión Passing-Bablok que compara las concentraciones en sangre completa (SC) frente a las concentraciones correspondientes en plasma (PL) de las mismas muestras de sujetos, determinó las siguientes relaciones:

$$SC = 1,00 \text{ (95% IC} = [0,93-1,07] \text{)} PL + 0,01 \text{ ng/ml} - cTnI$$

$$SC = 1,01 \text{ (95% IC} = [0,97-1,06] \text{)} PL + 2,72 \text{ pg/ml} - \text{NT-proBNP}$$

$$SC = 1,03 \text{ (95% IC} = [0,979-1,087] \text{)} PL - 9,1 \text{ ng/ml} - \text{Dímero D}$$

## Valores esperados

### LÍMITE SUPERIOR DE REFERENCIA - cTnI

En una población de 224 individuos, se utilizó el IB10 sphingotest® SOB para determinar el límite de referencia superior de concentración de cTnI. Esta población incluyó a individuos aparentemente sanos.

El límite superior de referencia en el percentil 99 es de 0,10 ng/ml.

### VALORES UMBRAL DE TOMA DE DECISIONES RECOMENDADOS - NT-proBNP

A partir de la calibración basada en el ensayo de Roche Elecsys® proBNP de referencia, medida en los sistemas de inmunodiagnóstico Roche Elecsys y Ortho VITROS®, los valores umbral de toma de decisiones recomendados para el IB10 sphingotest® SOB (NT-proBNP) son:

Pacientes menores de 75 años: 125 pg/ml

Pacientes mayores de 75 años: 450 pg/ml

Cada laboratorio debe establecer un rango de referencia que represente la población de pacientes que se va a evaluar.

## LÍMITE SUPERIOR DE REFERENCIA - Dímero D

En una población de 244 individuos, se utilizó el IB10 sphingotest® SOB para determinar el límite de referencia superior de concentración de Dímero D. Esta población incluyó a individuos aparentemente sanos. El límite de referencia superior en el percentil 95, el uso de heparina de litio como anticoagulante, es de 446,8 ng/ml UEF. Cada laboratorio debe establecer un rango de referencia que represente la población de pacientes que se va a evaluar en sus instalaciones.

## COMPARACIÓN DE MÉTODO

Los estudios de equivalencia se realizaron entre el IB10 sphingotest® SOB utilizando el analizador Nexus IB10, y las pruebas Troponina I ES y NT-proBNP de Ortho VITROS®.

### cTnI

Se analizaron un total de 253 muestras dentro de un intervalo de concentración de cTnI de 0,05 ng/ml a 30 ng/ml. La regresión de Passing-Bablok fue:

$$\text{IB10 sphingotest}^{\circledast} \text{ SOB (TnI)} = 0,80 \text{ (prueba VITROS TnI ES)} + 0,00 \text{ ng/ml}$$

Coeficiente de correlación,  $\rho = 0,92$

### NT-proBNP

Se probaron un total de 321 muestras dentro del rango de 30 a 5000 pg/ml. La regresión de Passing-Bablok fue:

$$\text{IB10 sphingotest}^{\circledast} \text{ SOB (NT-proBNP)} = 0,97 \text{ (Prueba Roche Elecsys}^{\circledast} \text{ proBNP II)} - 11,81 \text{ pg/ml}$$

Coeficiente de correlación,  $r = 0,96$

### Dímero D

Se probaron un total de 197 muestras dentro de un rango de concentración de Dímero D de 100 ng/ml UEF a 4000 ng/ml UEF. La regresión de Passing-Bablok fue:

$$\text{IB10 sphingotest}^{\circledast} \text{ SOB (Dímero D)} = 1,21 \text{ (Dímero D Cobas Integra)} - 85,9 \text{ ng/ml}$$

Coeficiente de correlación,  $\rho = 0,87$

## BIBLIOGRAFÍA

1. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, on behalf of the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics—2012 update: a report from the American Heart Association. Circulation 2012;125:e2-e220.
2. Cardiovascular Diseases, World Health Organization factsheet. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/index.html>
3. World Health Organization. Report of the Joint International Society and Federation of Cardiology/ World Health Organization Task Force on Standardization of Clinical Nomenclature. Nomenclature and criteria of diagnosis of ischemic heart disease. Circulation 1979;59:607-9.
4. Thygesen K, Alpert JS, Jaffee AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD; Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. third universal definition of myocardial infarction. Eur Heart J 2012;33:2551-67; Circulation 2012;126:2020-35; J Am Coll Cardiol 2012;60:1581-98.
5. Apple FS, Voss E, Lund L, et al. Cardiac troponin CK-MB and myoglobin for the early detection of acute myocardial infarction and monitoring of reperfusion following thrombolytic therapy. Clin Chim Acta 1995;237:59-66.
6. Adams JE, Bodor GS, Davila-Roman VG, et al. Cardiac troponin I: a marker with high specificity for cardiac injury. Circulation 1993;88:101-6.
7. Heidenreich PA, Alloggiamento T, Melsop K, et al. The prognostic value of troponin in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome: a meta analysis. J Am Coll Cardiol 2001;38:478-85.
8. Morrow DA, Rifai N, Tanasjevic MJ, et al. Clinical efficacy of three assays for cardiac troponin I for risk stratification in acute coronary syndromes- a TIMI 11b substudy. Clin Chem 2000;46:453-60.
9. Reichlin T, Irfan A, Twerenbold R, et al. Utility of absolute and relative changes in cardiac troponin concentrations in the early diagnosis of acute myocardial infarction. Circulation 2011;124:136-45.
10. Jaffee AS, , Apple FS, Morrow A, et al. Being rational about (im)precision: a statement from the biochemistry subcommittee of the Joint European Society of Cardiology/ American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association/World Heart Federation Task Force for the Definition of Myocardial Infarction. Clin Chem 2010;56:941-3
11. Consensus Recommendations for the Management of Chronic Heart Failure. AM J Cardiol 1999;83(2A):1A-38A.

12. de Bold AJ. Heart atria granularity effects of changes in water-electrolyte balance. *Proc Soc Exp Biol Med* 1979;161:508-11.
13. de Bold AJ, Borenstein HB, Veress AT, et al. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extracts in rats. *Life Sci* 1981;28:89-94
14. Hall, C. Essential biochemistry and physiology of (NT-pro) BNP. *Eur J Heart Fail* 2004;6:257-60.
15. Gotze JP, Kastrup J. Plasma pro-brain natriuretic peptides are strong biochemical markers in clinical cardiology. *Scan J Clin Lab Invest* 2001;61, Suppl 234:47-51.
16. The Criteria Committee of the New York Heart Association. Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels. 9th ed. Boston, Mass: Little, Brown and Co; 1994:253-256.
17. Costello-Boerrigter LC, Burnett JC. The prognostic value of N-terminal proB-type natriuretic peptide. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2005;2:194-201.
18. Cowie MR, Jourdain P, Maisel A, et al. Clinical applications of B-type natriuretic peptide (BNP) testing. *Eur Heart J* 2003;24:1710-18.
19. Mair J, Hammerer-Lercher A, Puschendorf B. The Impact of cardiac natriuretic peptide determination on the diagnosis and management of heart failure. *Clin Chem Lab Med* 2001;39:571-88.
20. McDonagh TA, Holmer S, Raymond I, et al. NT-proBNP and the diagnosis of heart failure: a pooled analysis of three European epidemiological studies. *Eur J Heart Fail* 2004;6:269-73.
21. Anderson FA, Wheeler HB, Goldger RJ et al. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatalities of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 1991;151:933-8.
22. Kyrie PA, Eichinger S. Deep vein thrombosis. *Lancet* 2005;365:1163-74.
23. Carson JL, Kelley MA, Duff A, et al. The clinical course of pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1992;326:1240-5.
24. Perrier A, Roy PM, Aujesky D, et al. Diagnosing pulmonary embolism in outpatients with clinical assessment, d dimer measurement, venous ultrasound, and helical computed tomography: a multicenter management study. *Am J Med* 2004;116:291-9.
25. Budzynski AJ, Marder VJ, Parker ME, et al. Antigenic markers of fragment DD,a unique plasmic derivative of human crosslinked fibrin. *Blood* 1979;54:794-804.
26. O'Shaughnessy, D Makris, M, Lillicrap D, eds. In: *Practical Hemostasis and Thrombosis*, 2nd ed. Oxford, UK: Blackwell Publishing Ltd ;2012
27. Charles WF, Victor JM. A molecular model of plasmic degradation of crosslinked fibrin. *Semin Thromb Hemost* 1982;8:25-35.
28. DeLemos JA, Morrow DA, Bentley, et al. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2001;345:1014-21.
29. Jernberg T, Stridsberg M, Venge P, et al. N-terminal pro brain natriuretic peptide on admission for early risk stratification of patients with chest pain and no ST segment elevation. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:437-45.
30. Galvani M, Ferrini D, Ottani F. Natriuretic peptides for risk stratification of patients with acute coronary syndrome. *Eur J Heart Fail* 2004;6:327-33.
31. Ndrepepa MD,Braun S,Niemoller K, et al. Prognostic value of N-terminal brain natriuretic peptide in patients with chronic stable angina. *Circulation* 2005;112: 2102-7.
32. Peacock WF, De Marco T, Fonarow GC, et al. Cardiac troponin and outcome in acute heart failure. *N Engl J Med* 2008;358:2117-26
33. Xue Y, Clopton P, Peacock WF, Maisel A. Serial changes in high sensitive troponin I predict outcomes in patients with decompensated heart failure. *Eur J Heart Fail* 2011;13:37-42.
34. Sakhija R, Green S, Oestreicher EM, Sluss PM, et al. Amino-terminal pro-brain natriuretic peptide ,brain natriuretic peptide and troponin T for prediction of mortality in acute heart failure. *Clin Chem* 2007;53:412-20.
35. Sundstrom J, Ingelsson E, Berglund L, et al. Cardiac troponin-I and risk of heart failure: a community-based cohort study. *Eur Heart J* 2009;30:773-81.
36. Di Nisio M, Squizzato A, Rutjes AWS, et al. Diagnostic accuracy of D-dimer test for exclusion of venous thromboembolism:a systematic review. *J Thromb Haemost* 2007;5:296-304.
37. Buller HR, Ten Cate-Hoek AJ, Hoes AW, et al. Safely ruling out deep venous thrombosis in primary care. *Ann Intern Med* 2009;150:229-35.
38. Lee-Lewandrowski E, Nichols J, Vann Cott E, et al. Implementation of a rapid whole blood D-dimer test in the emergency department of an urban academic medical center: impact on ED length of stay and ancillary test utilization. *Am J Clin Pathol* 2009;132:326-31.
39. Tholen DW, Linnet K, Kondratovich M et al. NCCLS. Protocols for Determination of Limits of Detection and Limits of Quantitation; Approved Guideline, NCCLS document EP17-A, Volume 24 Number 35, 2004.
40. McEnroe, RJ, Burnitt, MF, Powers, DM, et al. CLSI Interference Testing in Clinical Chemistry; Approved Guideline – Second Edition. CLSI Document EP7-A2, Volume 25 Number 27, 2005.
41. Tholen DW Kallner A, Kennedy JW et al. NCCLS. Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods: Approved Guideline-Second Edition. NCCLS document EP5-A2, Volume 25 Number 27, 2004.

## Русский

### IB10 sphingotest® SOB

#### для обнаружения тропонина I / NT-proBNP / D-димера

Для количественного анализа литиево-гепариновой цельной человеческой крови и плазмы на тропонин I, NT-proBNP и D-димера

#### Условные обозначения

	CE — знак соответствия европейским директивам качества
	Изготовитель
	Номер по каталогу
	Срок годности/использовать до
	Номер серии
	Устройство медицинского назначения для диагностики <i>in vitro</i>
	См. Инструкцию по применению
	Хранить при температуре от 2 °C до 8 °C
	Официальный представитель в Европе
	Содержимого достаточно для проведения <n> анализов
	Не использовать повторно
	Серийный номер
	Диск вставлять этикеткой вверх

# IB10 sphingotest® SOB

## для обнаружения тропонина I / NT-proBNP / D-димера

Для диагностики *in vitro*

### ПРЕДУСМОТРЕННОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

IB10 sphingotest® SOB представляет собой проводимую на месте иммунопробу для количественного анализа *in vitro* лигнено-гепариновой цельной человеческой крови и плазмы на тропонин I (cTnI), N-терминальный фрагмент предшественника мозгового натрий-уретического пептида (NT-proBNP) и D-димер. IB10 sphingotest® SOB предназначен для использования в анализаторе Nexus IB10 и обеспечивает получение количественных результатов через 20 минут.

Панель-тест SOB (одышка) предназначен для использования в качестве одного из средств при дифференциальной диагностике и прогностической оценке пациентов с симптомами болей в груди, обычно сопровождающихся угнетением дыхания. По отдельности или в сочетании друг с другом эти маркеры: помогают при диагнозе инфаркта миокарда (ИМ), используются при выделении групп риска пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС), в том числе при определении вероятности развития сердечной недостаточности (СН), при диагностике, оценке степени тяжести и вероятности выживания при СН, а также при исключении диагноза у пациентов, демонстрирующих клинические симптомы венозной тромбоэмболии (ВТЭ), в том числе легочной эмболии (ЛЭ) и тромбоза глубоких вен (ТГВ).

Данный комплект предназначен для использования только специалистами и может применяться в центральных лабораториях больниц и в других медицинских учреждениях, таких как отделения скорой помощи, отделения интенсивной терапии и другие места, где проводится тестирование у постели больного.

### КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ И ОПИСАНИЕ СУТИ АНАЛИЗА

#### cTnI

Свыше 16 миллионов жителей США страдают ОКС (включая ишемическую болезнь сердца, ИБС, и стенокардию); ОКС является ведущей причиной высокой заболеваемости и смертности среди мужчин и женщин. Внешние проявления ОКС могут быть различными, но острый инфаркт миокарда (ИМ) — один из наиболее неблагоприятных вариантов. Симптомы ОКС могут развиться внезапно. В 2008 году в США появилось свыше 800 000 новых больных, страдающих ИМ.<sup>1</sup> В глобальном масштабе, согласно статистике Всемирной Организации Здравоохранения (WHO), ИБС является причиной более чем 7,2 миллиона смертей ежегодно. По существующим оценкам, в 2008 году сердечно-сосудистые болезни стали причиной 17,3 миллиона смертей.<sup>2</sup> Сюда входят смерти как от ИБС, так и от инсульта. WHO уже свыше 30 лет рекомендует проводить диагноз ИМ на основе как минимум двух из следующих трех критериев: (1) анамнез и осмотр пациента; (2) электрокардиограмма; (3) изменения уровней кардиологических белковых маркеров в крови.<sup>3</sup> Ранее основным маркером, использовавшимся для этой цели, была креатинкиназа (изоэнзим MB), но исследования, проведенные за последние 20 лет, подтвердили, что белки тропонинового комплекса поперечно-полосатой мышцы сердца (cTnI или cTnT) позволяют проводить гораздо более точный анализ с более высокой чувствительностью для дифференциальной диагностики. Анамнез пациента и медицинский осмотр очень важны, но часто предоставляют недостаточную информацию для отличия ИМ от других кардиологических аномалий. При отсутствии хорошо выраженных подъемов сегмента ST измерения тропонина незаменимы для точной диагностики ОКС.<sup>4</sup>

Временный выброс cTnI в сыворотку крови исследовался и сравнивался с другими, уже известными кардиологическими маркерами, такими как креатинкиназа MB (CK-MB) и миоглобин.<sup>5</sup> Если происходит некроз миоцитов, cTnI выбрасывается в кровоток, и его содержание начинает превышать верхнюю границу нормы уже через 4–6 часов и достигает пика через 12–24 часа.<sup>6</sup> Этот ранний профиль выброса аналогичен CK-MB. Однако уровни CK-MB возвращаются к норме примерно через 72 часа, в то время как уровни cTnI остаются повышенными в течение 5–7 дней.

Со времени выпуска на рынок первых коммерчески доступных проб на тропонин I (1996) многочисленные клинические исследования подтвердили, что cTnI является лучшим биомаркером для определения ишемии и некроза сердечных миоцитов.<sup>7</sup> Даже низкие уровни cTnI, едва превышающие 99-й процентиль уровней, замеренных среди референтной популяции, указывают на повышенный риск. По консенсусу среди медицинского сообщества, чтобы гарантировать как можно более точную интерпретацию результатов теста, при явке на осмотр пациентов с болями в груди и низкими уровнями тропонина — особенно при отсутствии подтверждающих свидетельств ЭКГ — следует подвергать этих пациентов 2-м дополнительным исследованиям на протяжении последующих 12–24 часов, чтобы определить, действительно ли у них растет уровень cTnI на протяжении первых 24 часов.<sup>4,8-10</sup>

## NT-proBNP

Сердечная недостаточность (СН) — инвалидизирующее заболевание, от которого страдают свыше 6 миллионов жителей США; с ним связано приблизительно 280 000 смертей ежегодно.<sup>1</sup> Распространенность СН в США растет быстрее, чем распространенность других сердечно-сосудистых заболеваний, и, по существующим оценкам, возможно, что примерно у 20 миллионов людей в США имеются бессимптомные сердечные заболевания.<sup>11</sup>

Класс сердечных нейрогормонов был впервые описан в работе de Bold *et al.*<sup>12,13</sup> В это семейство структурно сходных, но генетически различных молекул входят МНП, натрийуретический пептид предсердия (ANP) и натрийуретический пептид типа C (СНП). Эти три натрийуретических пептида (НП) синтезируются как высокомолекулярные предшественники. NT-proBNP представляет собой продукт расщепления предшественника мозгового натрийуретического пептида (proBNP). Молекула предшественника proBNP является пептидом, состоящим из 108 аминокислот. В ходе внутриклеточного созревания пептидов расщепление этой молекулы- предшественника эндопротеиназой приводит к образованию биологически активного МНП и биологически неактивного N-концевого фрагмента из 76 аминокислот, который называется NT-proBNP.<sup>14,15</sup>

Натрийуретические пептиды обладают мощными диуретическими, натрийуретическими и сосудорасширяющими свойствами и, согласно публикациям, зарекомендовали себя в кардиологической практике как ценные диагностические и прогностические маркеры, в особенности для пациентов, страдающих сердечной недостаточностью класса I–IV по классификации New York Heart Association (Нью-Йоркская ассоциация кардиологов, NYHA).<sup>16,18</sup> Замеры концентрации NT-proBNP в плазме крови являются наиболее ценным инструментом при постановке диагноза и оценки тяжести заболевания у пациентов с СН.<sup>19,20</sup>

## D-димер

ВТЭ — заболевание, включающее в себя ТГВ и ЛЭ и характеризующееся высокой заболеваемостью и смертностью.<sup>21</sup> Однако свыше чем у 75 % пациентов, подозреваемых на ВТЭ и отправленных на стандартное клиническое обследование, в том числе компрессионное ультразвуковое исследование ног, ВТЭ не обнаруживают.<sup>22</sup> ЛЭ обычно развивается из-за ТГВ нижних конечностей и ежегодно возникает приблизительно у 300 000 жителей США, большинство из которых умирает из-за отсутствия及时ного своевременного диагноза.<sup>23</sup> Как и с ТГВ, проблема заключается в том, что у большинства пациентов, демонстрирующих симптомы, на самом деле нет тромбоэмбологических расстройств. Кроме того, окончательная диагностика ЛЭ может потребовать дорогих инвазивных процедур, в том числе ангиографии.<sup>24</sup> Чтобы исключить ВТЭ у большинства пациентов с такими симптомами, нужен быстродействующий недорогой анализ, позволяющий определить отсутствие тромбоэмбологических заболеваний.

D-димеры представляют собой перекрестносвязанные продукты распада фибрин, и их присутствие в человеческой крови свидетельствует о наличии фибринолитических процессов.<sup>25</sup> Нормально работающая гемостатическая система организма поддерживает баланс между образованием и распадом (растворением) тромбов. Гемостаз требует взаимодействия тромбоцитов, коагуляционных и фибринолитических факторов, эндотелия, провоспалительных и противовоспалительных медиаторов, а также лейкоцитов. Активация свертывания крови, приводящая к образованию тромбов, запускается в результате каскадного процесса, в котором участвует ферментативное превращение большого числа неактивных молекул-предшественников в активированные ферменты. На последнем шаге этого каскада усиления тромбин превращает фибриногены в растворимые мономеры фибрин. Мономеры фибрина спонтанно полимеризуются, и D-домены ковалентно перекрестно прошиваются активированным фактором XIII (XIIIa).<sup>26</sup>

Образование тромбов уравновешивается фибринолизом, в котором в качестве медиатора выступает плазмин. Одним из конечных продуктов распада перекрестно-связанного фибрина является ковалентно связанный D-домен, который называется D-димерным фибриновым фрагментом. Эти димеры обнаруживаются как в свежеобразовавшихся фибриновых сгустках, так и в продуктах распада фибрина.<sup>27</sup>

## ПОЛЕЗНОСТЬ ОДНОВРЕМЕННОГО АНАЛИЗА НА тропонин I, NT-proBNP И D-димер

Проведение одновременного анализа на тропонин I, NT-proBNP и D-димер позволяет получить взаимодополняющую (синергическую) информацию, которая помогает врачам принимать обоснованные решения для диагноза, прогноза и лечения как ОКС, так и СН.

Исследование больных с тяжелым ОКС или длительно проявляющейся стабильной стенокардией показало, что измерение тропонина I, NT-proBNP и D-димера в комплексе предоставляет ценную информацию в отношении диагностических и прогностических исходов, в том числе вероятности кратковременного и долговременного выживания, а также вероятности развития СН.<sup>28-31</sup>

Для пациентов с хронической или острой декомпенсированной СН замеры cTnI предоставляют информацию, дополняющую данные анализов НП и помогающую в проведении оценки пациента и лечения. Повышенные уровни cTnI имеют прогностическое значение при СН с повышенной заболеваемостью и смертностью.<sup>32-35</sup> Это особенно верно для пациентов с острой декомпенсированной СН, для которых повышенный уровень cTnI связан с повышенной больничной смертностью. Использование D-димера в сочетании с моделью клинической

предсказуемости результата анализа повышает возможность исключения ТГВ и ЛЭ у пациентов с соответствующими клиническими симптомами, включающими одышку.<sup>36,37</sup> Кроме того, было показано, что проведение анализа на месте сокращает количество госпитализаций из отделений экстренной медицинской помощи с подозрением на ВТЭ примерно на 14 %, причем длительность анализа составляет 25 минут, в то время как проведение анализа в лаборатории занимает 2,5 часа.<sup>38</sup>

## ПРИНЦИП ДЕЙСТВИЯ

В иммунохимической системе компании Nexus Dx для быстрого получения из цельной крови плазмы, не содержащей форменные элементы, применяются химические реактивы, подаваемые микроструйным путем, и центробежный поток, после чего плазма пропускается через канал для регидратации, растворения и смешивания с лиофилизованными иммуноконъюгатами. При комбинированном воздействии активного потока и капиллярных сил исследуемый образец в течение 20 минут подвергается количественному анализу, основанному на том, что уровень оптического сигнала пропорционален концентрации аналита(-ов).

После добавления образца, взятого у пациента, весь процесс анализа проходит внутри анализатора Nexus IB10, что позволяет контролировать температуру дисков, а также последовательность действий, обработку на центрифуге, смешивание, время инкубации, конечный замер сигнала, численную оценку и выдачу результатов. Для проверки надлежащей работы реагентного диска на нем предусмотрен внутренний положительный контрольный образец. Каждая партия проходит калибровку, чтобы минимизировать разницу между партиями. Информация о калибровке партии наряду с дополнительной информацией, такой как срок годности партии, содержится на этикетке каждого диска в виде QR-кода. Для подтверждения того, что рабочие характеристики системы и партии реагентных дисков находятся в допустимых пределах, рекомендуется через соответствующие интервалы времени проводить анализ внешних контрольных образцов.

## РЕАГЕНТЫ

IB10 sphingotest® SOB содержит все необходимые реагенты для определения уровней сTnI, NT-proBNP и D-димера, в том числе специфические для каждого анализа антитела, конъюгированные с красителем, специфические для каждого анализа антитела, конъюгированные с биотином, и стрептавидин, иммобилизованный на участке обнаружения, расположенному на диске. Каждый отдельный анализ проводится на отдельном участке реакции.

## МАТЕРИАЛЫ, ВХОДЯЩИЕ В КОМПЛЕКТ ПОСТАВКИ

В каждой коробке находятся следующие материалы:

- 10 дисков IB10 sphingotest® SOB, индивидуально упакованных в пакетик из фольги с влагопоглотителем.
- 1 Инструкция по применению.

## НЕОБХОДИМЫЕ МАТЕРИАЛЫ/ОБОРУДОВАНИЕ, НЕ ВХОДЯЩИЕ В КОМПЛЕКТ ПОСТАВКИ

1. Анализатор Nexus IB10 — модель № BCA-IB10.
2. Имеющиеся в продаже контрольные образцы тропонина I, NT-proBNP и D-димера для внешнего контроля качества. Для приобретения рекомендованных материалов внешнего контроля качества и получения технической информации, связанной с контролем качества, свяжитесь с местным дистрибутором.
3. Калиброванная пипетка многоразового использования (фиксированного или настраиваемого объема), позволяющая с высокой точностью отмерить 500 мкл цельной крови или плазмы.
4. Одноразовые наконечники для дозатора, позволяющие отбирать и переносить цельную кровь или плазму объемом 500 мкл.

## МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ И ПРЕДОСТЕРЕЖЕНИЯ

- Комплект предназначен только для диагностики *in vitro*.
- Тщательно придерживайтесь инструкций по применению.
- Перед анализом контрольных образцов или образцов крови пациента убедитесь, что программное обеспечение анализатора обновлено до последней версии. (Для получения конкретных инструкций см. руководство пользователя анализатора Nexus IB10).
- При работе с образцами надевайте одноразовые перчатки.
- Обращайтесь с образцами с осторожностью. Образцы и использованные диски для анализа являются потенциально инфицированным материалом, и их следует утилизировать как биологически опасный материал в соответствии с действующими инструкциями.

- После работы тщательно мойте руки.
- Результаты анализа, полученные с помощью IB10 sphingotest® SOB, не представляют собой окончательного диагноза и подлежат интерпретации врачом в сочетании с результатами других лабораторных анализов и результатами клинического наблюдения пациента.
- Держите комплект для анализа в запечатанном пакете вплоть до момента использования.
- Запрещается использовать комплект для анализа, если упаковка повреждена или герметичность нарушена.
- Запрещается использовать комплект для анализа после истечения срока годности, указанного на упаковке.
- Перед использованием невскрытый пакет нужно выдержать при комнатной температуре (19–25 °C/66–77 °F) по меньшей мере 15 минут.
- При работе с реагентным диском всегда следите за чистотой. Избегайте загрязнения диска отпечатками пальцев или посторонними веществами. Не загрязняйте входное отверстие канала для образца.
- Запрещено ронять или повреждать реагентный диск.
- Реагентный диск следует вставлять в лоток анализатора Nexus IB10 этикеткой вверх сразу после нанесения исследуемого образца.
- Не переворачивайте диск этикеткой вниз.
- Данный анализ является количественным, поэтому не следует пытаться интерпретировать его результаты визуально.

## ХРАНЕНИЕ И СТАБИЛЬНОСТЬ

- Храните IB10 sphingotest® SOB при температуре 2–8 °C (35–46 °F) не дольше срока годности, указанного на упаковке.
- IB10 sphingotest® SOB стабилен при температуре 18–30 °C (64–86 °F) в течение 30 дней при условии, что срок годности, указанный на упаковке, не истек.

## ОТБОР И ПОДГОТОВКА ОБРАЗЦОВ

- Анализ с помощью IB10 sphingotest® SOB проводится с использованием литий-гепариновых образцов цельной крови или плазмы.
- Поскольку белки, на наличие которых проводится анализ, относительно нестабильны, рекомендуется проводить анализ образцов как можно скорее после их забора.
- Цельная кровь должна подвергаться анализу не позднее чем через 24 часа после отбора.
- Если требуется более длительное хранение, образцы плазмы следует сохранять замороженными при температуре -20 °C (- 4 °F) или ниже.
- Перед анализом дайте образцам нагреться до комнатной температуры (19–25 °C/66–77 °F).
- Для серийного тестирования одного и того же пациента в течение периода триажа (0–12/24 часа) следует использовать образцы одного и того же вида (цельная кровь либо плазма).
- Рекомендуется проводить анализ образцов как можно скорее после их забора.

## ПРОЦЕДУРА

### Анализатор Nexus IB10

#### См. руководство пользователя анализатора Nexus IB10

Для получения полной информации об установке, запуске и применении анализатора см. **руководство пользователя анализатора Nexus IB10**. Для ознакомления с процедурами, необходимыми для надлежащей работы и контроля качества, перед началом использования данного устройства пользователь должен ознакомиться с руководством.

## ВЫПОЛНЕНИЕ ПРОВЕРКИ СИСТЕМЫ И КАЛИБРОВКИ ДИСКА

При каждом включении анализатора Nexus IB10 проводится автоматическая самопроверка. QR-код на каждом реагентном диске содержит информацию для калибровки диска, которую анализатор автоматически считывает при запуске анализа.

## **ЗАПУСК ПРОЦЕДУРЫ КК С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ВНЕШНИХ КОНТРОЛЬНЫХ ОБРАЗЦОВ**

Производитель рекомендует использовать имеющиеся в продаже контрольные образцы тропонина I, NT-proBNP и D-димера (см. Раздел «**Необходимые материалы, не поставляемые в комплекте**»). Проверьте, выполнялись ли при обращении с контрольными образцами и их подготовке соответствующие инструкции по применению.

1. Перед проведением анализа извлеките из холодильника невскрытую упаковку комплекта для анализа и выдержите ее при комнатной температуре (19-25 °C/66-77 °F) не менее 15 минут.
2. Откройте пакет и извлеките реагентный диск.
3. Положите реагентный диск на горизонтальную поверхность.
4. Нажмите на анализаторе Nexus IB10 кнопку **New Analysis** (Новый анализ).
5. Анализатор выполнит общую проверку системы.
6. Перемешайте пробирку с внешним контрольным образцом, для чего несколько раз переверните пробирку, прежде чем извлекать образец.

### **7. Анализ внешних контрольных образцов с помощью IB10 sphingotest® SOB**

- Используя прецизионную пипетку (фиксированного объема или настроенную на объем 500 мкл), медленно втяните хорошо перемешанный внешний контрольный образец в микродозатор пипетки.
- Повернув суженный кончик пипетки под углом 45°, проткните в месте, обозначенном X, на красной точке, чтобы открылся канал ввода образца.
- Медленно введите внешний контрольный образец во входное отверстие, прилагая минимальное, но непрерывное давление к поршню дозатора.
- Выводите образец из пипетки до **первой обозначенной на пипетке точки остановки**, с такой скоростью, чтобы жидкость полностью заполнила канал, не вызывая обратного давления, которое может привести к разбрызгиванию образца или введению вместе с образцом воздушных пузырей.
- Нажмите кнопку **QC** (КК) на дисплее анализатора Nexus IB10.
- Когда откроется лоток, введите в него заполненный диск для анализа и нажмите **Run** («Пуск»).
- Лоток закроется и анализатор проведет проверку пригодности диска.
- Появится окно для выбора материалов для контроля качества (для получения информации об обновлении списка материалов для контроля качества [внешние контрольные образцы] см. раздел **Настройки контроля качества в руководстве пользователя анализатора Nexus IB10**).
- Выберите материал для проведения контроля качества.
- Нажмите кнопку **OK** на дисплее анализатора Nexus IB10.
- Через 20 минут на экране анализатора Nexus IB10 отобразятся результаты анализа.
- Результаты будут распечатаны автоматически, если такая опция была выбрана во время первоначальной настройки системы; можно также нажать **Print** («Печать»).
- Когда анализ закончится, проанализируйте результаты, полученные с помощью IB10 sphingotest® SOB, и сравните его с ожидаемыми значениями, указанными в инструкции по применению внешнего контрольного образца.
- Извлеките реагентный диск и утилизируйте его в соответствующей таре.
- Если результаты, полученные для внешнего контрольного образца, лежат вне допустимого диапазона, обратитесь к разделу «Контроль качества» (далее).

*Примечание. Если анализ был отменен до вывода результата на экран, диск для анализа не подлежит повторному использованию и должен быть надлежащим образом утилизирован.*

## **АНАЛИЗ ОБРАЗЦОВ ПЛАЗМЫ ПАЦИЕНТА ПРИ ПОМОЩИ АНАЛИЗАТОРА NEXUS IB10**

1. Извлеките из холодильника невскрытую упаковку комплекта для анализа и выдержите ее при комнатной температуре (19-25 °C/ 66-77 °F) не менее 15 минут.
2. Откройте пакет и извлеките реагентный диск.
3. Положите реагентный диск на горизонтальную поверхность.
4. Нажмите на анализаторе Nexus IB10 кнопку **New Analysis** (Новый анализ).
5. Анализатор выполнит общую проверку системы.

6. Введите ID пациента вручную (ID может иметь длину до 14 символов) или при помощи сканера штрих-кодов.
7. Перед использованием перемешайте образец цельной крови пациента путем осторожного переворачивания пробирки несколько раз.

## 8. Анализ образцов, взятых у пациентов, с помощью IB10 sphingotest® SOB

- Используя прецизионную пипетку (фиксированного объема или настроенную на объем 500 мкл), медленно втяните хорошо перемешанный образец, взятый у пациента, в микродозатор пипетки.
- Повернув суженный кончик пипетки под углом 45°, проткните в месте, обозначенном **X**, на красной точке, чтобы открылся канал ввода образца.
- Медленно введите образец во входное отверстие, прилагая минимальное, но непрерывное давление к поршню дозатора.
- Выводите образец из пипетки до **первой обозначенной на пипетке точки остановки**, с такой скоростью, чтобы жидкость полностью заполнила канал, не вызывая обратного давления, которое может привести к разбрызгиванию образца или введению вместе с образцом воздушных пузырей.
- Нажмите кнопку **OK** на дисплее анализатора Nexus IB10.
- Когда откроется лоток, введите в него заполненный диск для анализа и нажмите **Run** («Пуск»).
- Через 20 минут на экране анализатора Nexus IB10 отобразятся результаты анализа.
- Результаты будут распечатаны автоматически, если такая опция была выбрана во время первоначальной настройки системы; можно также нажать **Print** («Печать»).
- Извлеките реагентный диск и утилизируйте его в соответствующей таре.

*Примечание. Если анализ был отменен до вывода результата на экран, диск для анализа не подлежит повторному использованию и должен быть надлежащим образом утилизирован.*

## ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ — тропонин I

Анализатор Nexus IB10 обнаруживает концентрации тропонина I в диапазоне от 0,05 до 30,0 нг/мл. Результаты ниже нижней и выше верхней границы этого диапазона будут обозначены как «<0,05 нг/мл» и «>30,0 нг/мл» соответственно.

- **Рекомендуемые пороговые значения для принятия решений:**
  - 99-й процентиль уровней, замеренных среди референтной популяции: 0,10 нг/мл

## ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ — NT-proBNP

Анализатор Nexus IB10 обнаруживает концентрации NT-proBNP в диапазоне от 30 до 5000 пг/мл. Результаты ниже нижней и выше верхней границы этого диапазона будут обозначены как «<30 пг/мл» и «>5000 пг/мл» соответственно.

- **Рекомендуемые пороговые значения для принятия решений:**
  - Пациенты моложе 75 лет: 125 (пг/мл)
  - Пациенты в возрасте 75 лет и старше: 450 (пг/мл)
- Замеренные концентрации NT-proBNP, не превышающие пороговых значений для принятия решения, пациенты без ХСН.
- Результаты, превышающие пороговые значения для принятия решения, считаются ненормальными и могут свидетельствовать о том, что у данного пациента есть хроническая сердечная недостаточность.
- Замеренные концентрации NT-proBNP, превышающие 5 000 пг/мл, считаются очень высокими для NT-proBNP и превышают верхний уровень чувствительности IB10 sphingotest® SOB.

## ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ — D-димер

Анализатор Nexus IB10 обнаруживает концентрации D-димера в диапазоне от 100 до 4000 нг/мл. Результаты ниже нижней и выше верхней границы этого диапазона будут обозначены как «<100 нг/мл» и «>4000 нг/мл» соответственно.

*Примечание. Анализ с помощью IB10 sphingotest® SOB выдает результат в виде содержания фибриногеновых эквивалентных единиц (FEU, измеряется в нг/мл). Другие иммунопробы на D-димер могут выдавать результаты в единицах D-димера (D-DU). Общепринято считается, что 1 D-DU эквивалентна 2 FEU.*

- **Рекомендуемые пороговые значения для принятия решений:**
  - Был установлен верхний референтный предел (в 95 процентиле) с использованием литий-гепарина в качестве антикоагуланта, равный 446,8 FEU нг/мл

## **Контроль качества**

### **ВНЕШНИЕ КОНТРОЛЬНЫЕ ОБРАЗЫ**

Для проверки рабочих характеристик реагентного диска правила надлежащей лабораторной практики предусматривают использование внешних контрольных образцов. Перед использованием новой партии IB10 sphingotest® SOB качество партии следует подтвердить с помощью внешних контрольных образцов (см. раздел «**Необходимые материалы, не поставляемые в комплекте**»), чтобы гарантировать достоверность результатов анализа. Частота проведения контроля качества должна быть установлена в соответствии со стандартными процедурами контроля качества в каждой конкретной лаборатории. После подтверждения соответствия ожидаемым результатам реагентные диски готовы к использованию с образцами крови пациента. Контрольные образцы также следует использовать во всех случаях, когда результаты анализа вызывают сомнения. Если результаты анализа внешнего контрольного образца не совпадают с ожидаемыми, не используйте IB10 sphingotest® SOB и свяжитесь с местным распространителем для получения технической помощи.

### **ВНУТРЕННИЙ КОНТРОЛЬНЫЙ ОБРАЗЕЦ**

Каждый IB10 sphingotest® SOB для кардиологического применения оборудован встроенными средствами позитивного процедурного контроля. Анализатор Nexus IB10 автоматически обнаруживает присутствие средства контроля и таким образом подтверждает, что результат анализа достоверен. Если средство контроля не обнаружено или не опознано анализатором, результат анализа считается непригодным, и анализ следует повторить.

### **ОГРАНИЧЕНИЯ**

Результаты анализа, полученные с помощью IB10 sphingotest® SOB, должны использоваться в сочетании с другой имеющейся лабораторной и клинической информацией. Другие не указанные здесь вещества и/или факторы (например технические или процедурные ошибки) могут повлиять на ход анализа и привести к недостоверности результатов.

*Изделия компании Nexus Dx, Inc. должны использоваться по своему целевому назначению. Для ознакомления с формулировками касательно применения каждого изделия по назначению см. литературу, которая прилагается к каждому конкретному изделию. Заявления о свойствах продукта могут меняться. Nexus Dx, Inc. Явно выраженные и подразумеваемые гарантии, даваемые компанией (в том числе подразумеваемые гарантии пригодности для продажи и годности для определенной цели), действительны при условии выполнения и соблюдения инструкций по использованию продукции Nexus Dx, Inc., опубликованных компанией Nexus Dx, Inc. Компания Nexus Dx, Inc. ни при каких условиях не несет ответственности за любые непрямые или косвенные убытки.*

Для получения технической поддержки свяжитесь с ближайшим дистрибутором.

*IB10 sphingotest® SOB производится по лицензии от компании Roche Diagnostics GmbH.*

## **Рабочие характеристики**

### **ДИАПАЗОН ИЗМЕРЕНИЙ**

Было показано, что IB10 sphingotest® SOB обнаруживает следующие уровни тропонина I, NT-proBNP и D-димера:

cTnI: 0,05-30 нг/мл

NT-proBNP: 30-5000 пг/мл

D-димер (FEU): 100-4000 нг/мл

## **АНАЛИТИЧЕСКАЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ**

Предел обнаружения для каждого анализируемого вещества был определен согласно инструкции EP17-A Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI).<sup>39</sup> Доли ложноположительных (α) и ложноотрицательных (β) результатов — менее 5 %.

Пределы обнаружения для каждого анализируемого вещества при использовании IB10 sphingotest® SOB:

cTnI: 0,05 нг/мл

NT-proBNP: 30 пг/мл

D-димер: 100 FEU нг/мл

Предел количественного определения — это самая низкая концентрация, которую можно воспроизвестиим образом измерить с общим коэффициентом вариации не более 15 %.

cTnI: 0,1 нг/мл  
NT-proBNP: 50 пг/мл  
D-димер: 100 FEU нг/мл

## ПЕРЕКРЕСТНАЯ РЕАКТИВНОСТЬ И МЕШАЮЩИЕ ВЕЩЕСТВА

### Лекарственные препараты

Перечисленные ниже вещества исследовались на потенциальное вмешательство в анализ на содержание тропонина I, NT-proBNP и D-димера с помощью IB10 sphingotest® SOB (Таблица 1). Список включает распространенные лекарственные препараты, отпускаемые по рецепту и без рецепта, а также лекарственные препараты, часто прописываемые пациентам с заболеваниями сердца. Лекарственные препараты исследовались в концентрациях, рекомендованных инструкцией EP7-A2 Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI) «Interference Testing in Clinical Chemistry» («Проверка интерференции в клинической химии»)<sup>40</sup>, или в концентрации, по меньшей мере втрое превышающей самую высокую концентрацию, наблюдавшуюся после приема терапевтической дозы препарата. Исследования не обнаружили значимого влияния перечисленных в таблице лекарственных средств на измерение содержания тропонина I, NT-proBNP и D-димера с помощью IB10 sphingotest® SOB.

Таблица. 1.

Препарат	Препарат	Препарат
Ацетаминофен	Кофеин	Метил-ДОФА
Ацетилсалициловая кислота (аспирин)	Каптоприл	Нифедипин
Аллопуринол	Дигоксин	Фенитоин
Ампициллин	Дофамин	Теофиллин
Аскорбиновая кислота (витамин C)	Эритромицин	Верапамил
Атенолол	Фуросемид	

## БЕЛКИ, ПЕПТИДЫ И ЭНДОГЕННЫЕ ВЕЩЕСТВА

Перечисленные ниже белки, пептиды и эндогенные вещества исследовались на потенциальную перекрестную реактивность и влияние на анализ на содержание тропонина I, NT-proBNP или D-димера с помощью IB10 sphingotest® SOB (Таблицы 2A, 2B, 2C). Ни одно из веществ не показало значимой перекрестной реактивности или интерференции (исследования проводились согласно методу, описанному в инструкции CLSI EP7-A2).

Таблица. 2A.

Влияние на анализ/перекрестная реактивность IB10 sphingotest® SOB: cTnI

Вещество	Максимальная концентрация
<b>Белки и пептиды</b>	
Сердечный тропонин Т	1000 нг/мл
Сердечный тропонин С	1000 нг/мл
Скелетный тропонин I	250 нг/мл
<b>Эндогенные вещества</b>	
Альбумин	2,5 г/дл
Гемоглобин	0,1 г/дл
Ревматоидный фактор (RF)	203 МЕ/мл
Креатинин	2 мг/дл
Билирубин	2,5 мг/дл
Триглицериды	0,5 г/дл

<b>Вещество</b>	<b>Максимальная концентрация</b>
Мочевина	18 мг/дл
Холестерин	280 мг/дл

Таблица. 2В.

Влияние на результаты/перекрестная реактивность IB10 sphingotest® SOB: NT-proBNP

<b>Вещество</b>	<b>Максимальная концентрация</b>
<b>Белки и пептиды</b>	
BNP-32	3,5 мкг/мл
Предсердный натрийуретический полипептид (ANP) (1-28)	3,1 мкг/мл
NT-ProANP (1-30)	3,5 мкг/мл
NT-Pro-ANP (31-67)	1,0 мкг/мл
NT-Pro-ANP (79-98)	1,0 мкг/мл
Натрийуретический пептид-53 типа С (СНП-53)	2,2 мкг/мл
Эндотелин 1	20 пг/мл
<b>Эндогенные вещества</b>	
Альбумин	5 г/дл
Гемоглобин	1,4 г/дл
Ревматоидный фактор (RF)	1500 МЕ/мл
Креатинин	2 мг/дл
Билирубин	60 мг/дл
Триглицериды	5 г/дл
Мочевина	18 мг/дл
Холестерин	250 мг/дл

Таблица. 2С.

Влияние на результат/перекрестная реактивность IB10 sphingotest® SOB: D-димер

<b>Вещество</b>	<b>Максимальная концентрация</b>
<b>Белки и пептиды</b>	
Фибриноген	1000 мкг/мл
Фрагмент D	20 мкг/мл
Фрагмент Е	20 мкг/мл
<b>Эндогенные вещества</b>	
Альбумин	5 г/дл
Гемоглобин	0,1 г/дл
Ревматоидный фактор (RF)	220 МЕ/мл
Креатинин	2 мг/дл
Билирубин	2,5 мг/дл

<b>Вещество</b>	<b>Максимальная концентрация</b>
Триглицериды	0,5 г/дл
Мочевина	18 мг/дл
Холестерин	280 мг/дл

## ХУК-ЭФФЕКТ

Хук-эффект (прозон-эффект, эффект искажения результатов при высоких концентрациях) не был обнаружен при концентрациях cTnI до 500 нг/мл, NT-proBNP до 300 000 пг/мл и D-димера — до 40 000 FEU нг/мл.

## ВОСПРОИЗВОДИМОСТЬ

Точность (воспроизводимость) анализа с помощью IB10 sphingotest® SOB определялась с помощью образцов, полученных добавлением cTnI или D-димера к нормальной человеческой плазме в двух или трех известных концентрациях (таблицы 3А, 3В). Точность измерений в течение дня и общая точность вычислялись по данным двух серий анализов в день, причем каждая серия состояла из 4 повторений анализа для каждого уровня концентрации, за 15-дневный период, так что общее число повторений составило 120 для каждого уровня концентрации. Стандартные отклонения и коэффициенты вариации для каждой серии тестов, а также общие значения стандартного отклонения и коэффициента вариации (CV) вычислялись по инструкции CLSI EP5-A2.<sup>41</sup>

Таблица. 3А.

IB10 sphingotest® SOB — точность для cTnI

<b>Образец</b>	<b>Средний уровень (нг/мл)</b>	<b>Точность по серии</b>		<b>Общая воспроизводимость</b>	
		<b>Стандартное отклонение (нг/мл)</b>	<b>KB, %</b>	<b>Стандартное отклонение (нг/мл)</b>	<b>KB, %</b>
<b>1</b>	<b>0,46</b>	0,06	12,6 %	0,06	12,6 %
<b>2</b>	<b>0,95</b>	0,11	12,0 %	0,12	13,0 %
<b>3</b>	<b>4,43</b>	0,41	9,4 %	0,45	10,1 %

Таблица. 3В.

IB10 sphingotest® SOB — точность для D-димера

<b>Образец</b>	<b>Средний уровень (нг/мл)</b>	<b>Точность по серии</b>		<b>Общая воспроизводимость</b>	
		<b>Стандартное отклонение (нг/мл)</b>	<b>KB, %</b>	<b>Стандартное отклонение (нг/мл)</b>	<b>KB, %</b>
<b>1</b>	<b>452,6</b>	30,1	6,7 %	30,1	6,7 %
<b>2</b>	<b>843,9</b>	72,6	8,6 %	75,5	9,0 %

Точность анализа на IB10 sphingotest® SOB определялась с помощью образцов, полученных добавлением рекомбинантного NT-proBNP к нормальной человеческой плазме в трех концентрациях (Таблица 3С). Внутрисерийная точность и общая точность вычислялись по данным двух серий анализов в день, причем каждая серия состояла из 5 повторений анализа для каждого уровня концентрации; за 20-дневный период общее число повторений составило 200 для каждого уровня концентрации. Стандартные отклонения и коэффициенты вариации для каждой серии тестов, а также общие значения стандартного отклонения и коэффициента вариации (CV) вычислялись по инструкции CLSI EP05-A3.<sup>41</sup>

Таблица. 3С.

IB10 sphingotest® SOB — точность для NT-proBNP

Образец	Средний уровень (пг/мл)	Точность по серии		Общая воспроизводимость	
		Стандартное отклонение (пг/мл)	KB, %	Стандартное отклонение (пг/мл)	KB, %
1	130,07	16,65	12,8 %	17,95	13,8 %
2	434,19	51,23	11,8 %	53,84	12,4 %
3	1615,8	184,20	11,4 %	187,43	11,6 %

## СРАВНЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ДЛЯ ЦЕЛЬНОЙ КРОВИ И ДЛЯ ПЛАЗМЫ

Проводились сравнительные исследования плазмы крови и цельной крови. Сравнение концентраций цельной крови (ЦК) с соответствующей концентрацией плазмы (Пл) из образцов одного и того же пациента методом регрессионного анализа Пассинга-Баблока позволило вывести следующие соотношения:

ЦК = 1,00 (95 % C.I. = [0,93-1,07]) Пл + 0,01 нг/мл — cTnI

ЦК = 1,01 (95% C.I. = [0,97-1,06]) Пл + 2,72 пг/мл — NT-proBNP

ЦК = 1,03 (95 % C.I. = [0,979-1,087]) Пл - 9,1 нг/мл — D-димер

## Ожидаемые значения

### ВЕРХНИЙ РЕФЕРЕНТНЫЙ ПРЕДЕЛ – cTnI

Анализ с помощью IB10 sphingotest® SOB использовался для определения концентрации cTnI, соответствующей пределу верхнего обнаружения, на выборке из 224 человек. Выборка состояла из практически здоровых людей. 99-й процентиль уровней, замеренных среди референтной популяции, равен 0,10 нг/мл.

### РЕКОМЕНДУЕМЫЕ ПОРОГОВЫЕ ЗНАЧЕНИЯ ДЛЯ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЙ – NT-proBNP

На основании калибровки, проведенной с помощью контрольной иммунопробы proBNP Roche Elecsys® и замеров, проведенных с помощью двух иммунодиагностических систем, Roche Elecsys и Ortho VITROS®, рекомендуются следующие пороговые значения для принятия решений по результатам анализа с помощью IB10 sphingotest® SOB (NT-proBNP):

Пациенты моложе 75 лет: 125 (пг/мл)

Пациенты в возрасте 75 лет и старше: 450 (пг/мл)

Каждая лаборатория должна установить референтный диапазон, представляющий популяцию пациентов, которые обследуются в данном медицинском учреждении.

### ВЕРХНИЙ РЕФЕРЕНТНЫЙ ПРЕДЕЛ – D-димер

Анализ с помощью IB10 sphingotest® SOB использовался для определения концентрации D-димера, соответствующей пределу верхнего обнаружения, на выборке из 244 человек. Выборка состояла из практически здоровых людей. Был установлен верхний референтный предел (в 95 процентиле) с использованием литий-гепарина в качестве антикоагуланта, равный 446,8 FEU нг/мл. Каждая лаборатория должна установить референтный диапазон, представляющий популяцию пациентов, которые обследуются в данном медицинском учреждении.

## СРАВНЕНИЕ МЕТОДИК

Исследование эквивалентности анализа на тропонин I и NT-proBNP с помощью IB10 sphingotest® SOB проводилось с использованием анализатора Nexus IB10 и системы Ortho VITROS®.

### cTnI

Всего было проанализировано 253 образца со значением концентрации cTnI в диапазоне от 0,05 до 30 нг/мл. Регрессия по Пассингу-Баблоку:

**IB10 sphingotest® SOB (TnI) = 0,80 (результат теста VITROS TnI ES) + 0,00 нг/мл**

**Коэффициент корреляции rho = 0,92**

## NT-proBNP

Всего был проанализирован 321 образцов со Значением концентрации в диапазоне 30-5000 пг/мл. Регрессия Пассинга-Баблока имела следующий вид:

**IB10 sphingotest® SOB (NT-proBNP) = 0,97 (анализ с использованием контрольных образцов proBNP II компании Roche Elecsys®) - 11,81 пг/мл  
Коэффициент корреляции,  $r = 0,96$**

## D-димер

Всего было проанализировано 197 образец со значением D-димера в диапазоне от 100 до 4000 FEU нг/мл. Регрессия по Пассингу-Баблоку:

**Анализ на D-димер с помощью IB10 sphingotest® SOB = 1,21 (Анализ на D-димер Cobas Integra) - 85,9 нг/мл  
Коэффициент корреляции  $\rho = 0,87$**

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, on behalf of the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics—2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2012;125:e2-e220.
2. Cardiovascular Diseases, World Health Organization factsheet. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/index.html>
3. World Health Organization. Report of the Joint International Society and Federation of Cardiology/World Health Organization Task Force on Standardization of Clinical Nomenclature. Nomenclature and criteria of diagnosis of ischemic heart disease. *Circulation* 1979;59:607-9.
4. Thygesen K, Alpert JS, Jaffee AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD; Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2012;33:2551-67; *Circulation* 2012;126:2020-35; *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1581-98.
5. Apple FS, Voss E, Lund L, et al. Cardiac troponin CK-MB and myoglobin for the early detection of acute myocardial infarction and monitoring of reperfusion following thrombolytic therapy. *Clin Chim Acta* 1995;237:59-66.
6. Adams JE, Bodor GS, Davila-Roman VG, et al. Cardiac troponin I: a marker with high specificity for cardiac injury. *Circulation* 1993;88:101-6.
7. Heidenreich PA, Alloggiamento T, Melsop K, et al. The prognostic value of troponin in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome: a meta analysis. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:478-85.
8. Morrow DA, Rifai N, Tanasjevic MJ, et al. Clinical efficacy of three assays for cardiac troponin I for risk stratification in acute coronary syndromes- a TIMI 11b substudy. *Clin Chem* 2000;46:453-60.
9. Reichlin T, Irfan A, Twerenbold R, et al. Utility of absolute and relative changes in cardiac troponin concentrations in the early diagnosis of acute myocardial infarction. *Circulation* 2011;124:136-45.
10. Jaffee AS, , Apple FS, Morrow A, et al. Being rational about (im)precision: a statement from the biochemistry subcommittee of the Joint European Society of Cardiology/ American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association/World Heart Federation Task Force for the Definition of Myocardial Infarction. *Clin Chem* 2010;56:941-3
11. Consensus Recommendations for the Management of Chronic Heart Failure. *AM J Cardiol* 1999;83(2A):1A-38A.
12. de Bold AJ. Heart atria granularity effects of changes in water-electrolyte balance. *Proc Soc Exp Biol Med* 1979;161:508-11.
13. de Bold AJ, Borenstein HB, Veress AT, et al. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extracts in rats. *Life Sci* 1981;28:89-94
14. Hall, C. Essential biochemistry and physiology of (NT-pro) BNP. *Eur J Heart Fail* 2004;6:257-60.
15. Gotze JP, Kastrup J. Plasma pro-brain natriuretic peptides are strong biochemical markers in clinical cardiology. *Scan J Clin Lab Invest* 2001;61, Suppl 234:47-51.
16. The Criteria Committee of the New York Heart Association. Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels. 9th ed. Boston, Mass: Little, Brown and Co; 1994:253-256.
17. Costello-Boerrigter LC, Burnett JC. The prognostic value of N-terminal proB-type natriuretic peptide. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2005;2:194-201.
18. Cowie MR, Jourdain P, Maisel A, et al. Clinical applications of B-type natriuretic peptide (BNP) testing. *Eur Heart J* 2003;24:1710-18.
19. Mair J, Hammerer-Lercher A, Puschendorf B. The Impact of cardiac natriuretic peptide determination on the diagnosis and management of heart failure. *Clin Chem Lab Med* 2001;39:571-88.
20. McDonagh TA, Holmer S, Raymond I, et al. NT-proBNP and the diagnosis of heart failure: a pooled analysis of three European epidemiological studies. *Eur J Heart Fail* 2004;6:269-73.
21. Anderson FA, Wheeler HB, Goldger RJ et al. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatalities of deep vein

- thrombosis and pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 1991;151:933-8.
- 22. Kytle PA, Eichinger S. Deep vein thrombosis. *Lancet* 2005;365:1163-74.
  - 23. Carson JL, Kelley MA, Duff A, et al. The clinical course of pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1992;326:1240-5.
  - 24. Perrier A, Roy PM, Aujesky D, et al. Diagnosing pulmonary embolism in outpatients with clinical assessment, d dimer measurement, venous ultrasound, and helical computed tomography: a multicenter management study. *Am J Med* 2004;116:291-9.
  - 25. Budzynski AJ, Marder VJ, Parker ME, et al. Antigenic markers of fragment DD, a unique plasmic derivative of human crosslinked fibrin. *Blood* 1979;54:794-804.
  - 26. O'Shaughnessy, D Makris, M, Lillicrap D, eds. In: Practical Hemostasis and Thrombosis, 2nd ed. Oxford, UK: Blackwell Publishing Ltd ;2012
  - 27. Charles WF, Victor JM. A molecular model of plasmic degradation of crosslinked fibrin. *Semin Thromb Hemost* 1982;8:25-35.
  - 28. DeLemos JA, Morrow DA, Bentley, et al. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2001;345:1014-21.
  - 29. Jernberg T, Stridsberg M, Venge P, et al. N-terminal pro brain natriuretic peptide on admission for early risk stratification of patients with chest pain and no ST segment elevation. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:437-45.
  - 30. Galvani M, Ferrini D, Ottani F. Natriuretic peptides for risk stratification of patients with acute coronary syndrome. *Eur J Heart Fail* 2004;6:327-33.
  - 31. Ndrepepa MD, Braun S, Niemoller K, et al. Prognostic value of N-terminal brain natriuretic peptide in patients with chronic stable angina. *Circulation* 2005;112: 2102-7.
  - 32. Peacock WF, De Marco T, Fonarow GC, et al. Cardiac troponin and outcome in acute heart failure. *N Engl J Med* 2008;358:2117-26
  - 33. Xue Y, Clopton P, Peacock WF, Maisel A. Serial changes in high sensitive troponin I predict outcomes in patients with decompensated heart failure. *Eur J Heart Fail* 2011;13:37-42.
  - 34. Sakhija R, Green S, Oestreicher EM, Sluss PM, et al. Amino-terminal pro-brain natriuretic peptide ,brain natriuretic peptide and troponin T for prediction of mortality in acute heart failure. *Clin Chem* 2007;53:412-20.
  - 35. Sundstrom J, Ingelsson E, Berglund L, et al. Cardiac troponin-I and risk of heart failure: a community-based cohort study. *Eur Heart J* 2009;30:773-81.
  - 36. Di Nisio M, Squizzato A, Rutjes AWS, et al. Diagnostic accuracy of D-dimer test for exclusion of venous thromboembolism:a systematic review. *J Thromb Haemost* 2007;5:296-304.
  - 37. Buller HR, Ten Cate-Hoek AJ, Hoes AW, et al. Safely ruling out deep venous thrombosis in primary care. *Ann Intern Med* 2009;150:229-35.
  - 38. Lee-Lewandrowski E, Nichols J, Vann Cott E, et al. Implementation of a rapid whole blood D-dimer test in the emergency department of an urban academic medical center: impact on ED length of stay and ancillary test utilization. *Am J Clin Pathol* 2009;132:326-31.
  - 39. Tholen DW, Linnet K, Kondratovich M et al. NCCLS. Protocols for Determination of Limits of Detection and Limits of Quantitation; Approved Guideline, NCCLS document EP17-A, Volume 24 Number 35, 2004.
  - 40. McEnroe, RJ, Burnitt, MF, Powers, DM, et al. CLSI Interference Testing in Clinical Chemistry; Approved Guideline – Second Edition. CLSI Document EP7-A2, Volume 25 Number 27, 2005.
  - 41. Tholen DW, Kallner A, Kennedy JW et al. NCCLS. Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods: Approved Guideline-Second Edition. NCCLS document EP5-A2, Volume 25 Number 27, 2004.T for prediction of mortality in acute heart failure. *Clin Chem* 2007;53:412-20.

Ελληνικά

## IB10 sphingotest® SOB Troponin I/NT-proBNP/D-Dimer

Για τον ποσοτικό προσδιορισμό της τροπονίνης I, του NT-proBNP και του Δ-διμερούς σε ανθρώπινο ολικό αίμα και πλάσμα με ηπαρίνη λιθίου

### Επεξήγηση συμβόλων

	Σήμανση συμμόρφωσης CE
	Παρασκευαστής
	Αριθμός καταλόγου
	Ημερομηνία λήξης/Χρήσης έως
	Αριθμός παρτίδας
	Ιατρική συσκευή για διαγνώσεις <i>in vitro</i>
	Συμβουλευτείτε τις οδηγίες χρήσης
	Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεταξύ 2°C και 8°C.
	Εξουσιοδοτημένος αντιπρόσωπος στην Ευρώπη
	Περιέχει επαρκή ποσότητα για <n> δοκιμασίες
	Να μην επαναχρησιμοποιείται
	Αριθμός σειράς
	Τοποθέτηση με την ετικέτα του δίσκου προς τα επάνω

# IB10 sphingotest® SOB

## Troponin I/NT-proBNP/D-Dimer

### Για διαγνωστική χρήση *in vitro*

#### ΠΡΟΒΛΕΠΟΜΕΝΗ ΧΡΗΣΗ

Η IB10 sphingotest® SOB είναι μια ταχεία ανοσοδοκιμασία σημείου φροντίδας (POC) για τον ποσοτικό προσδιορισμό *in vitro* της καρδιακής τροπονίνης I (cTnI), του αμινοτελικού άκρου του πρόδρομου εγκεφαλικού νατριουρητικού πεπτιδίου (NT-proBNP) και του Δ-διμερούς σε ανθρώπινο ολικό αίμα και πλάσμα με ηπαρίνη λιθίου. Η IB10 sphingotest® SOB προορίζεται για χρήση σε συνδυασμό με τον αναλυτή Nexus IB10 και παρέχει ποσοτικά αποτελέσματα σε 20 λεπτά.

Το σύνολο εξετάσεων δύσπνοιας (SOB) προορίζεται ως βοήθημα στη διαφορική διάγνωση και την προγνωστική αξιολόγηση των ασθενών με συμπτώματα θωρακικού άλγους, τα οποία συνήθως συνοδεύονται από αναπνευστική δυσχέρεια. Μεμονωμένα ή σε συνδυασμό μεταξύ τους, οι εν λόγω δείκτες βοηθούν: στη διάγνωση του εμφράγματος του μυοκαρδίου (EM), στη στρωματοποίηση κινδύνου των ασθενών με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (ΟΣΣ) συμπεριλαμβανομένης της πρόβλεψης για την πιθανότητα εξέλιξης σε καρδιακή ανεπάρκεια (KA), στη διάγνωση, την αξιολόγηση της σοβαρότητας και της πιθανότητας επιβίωσης σε περίπτωση KA και στον προσδιορισμό της πιθανότητας εξαίρεσης των ασθενών που εμφανίζουν κλινικά συμπτώματα φλεβικής θρομβοεμβολής (ΦΘΕ) συμπεριλαμβανομένης της πνευμονικής εμβολής (ΠΕ) και της εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης (ΕΒΦΘ).

Αυτή η δοκιμασία προορίζεται αποκλειστικά για επαγγελματική χρήση και μπορεί να χρησιμοποιείται σε κεντρικά εργαστήρια νοσοκομείων καθώς επίσης και σε εναλλακτικές μονάδες φροντίδας, όπως τμήματα επειγόντων περιστατικών, μονάδες εντατικής θεραπείας και άλλους χώρους όπου διενεργούνται δοκιμασίες πλησίον του ασθενούς.

#### ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΚΑΙ ΕΠΕΞΗΓΗΣΗ ΤΗΣ ΔΟΚΙΜΑΣΙΑΣ

##### cTnI

Το ΟΣΣ, συμπεριλαμβανομένης της στεφανιαίας καρδιακής νόσου (ΣKN) και της στηθάγχης (Σ), είναι η κύρια αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας μεταξύ των ανδρών και των γυναικών και επηρεάζει πάνω από 16 εκατομμύρια ανθρώπους στις Ηνωμένες Πολιτείες. Η κλινική εικόνα του ΟΣΣ ποικίλλει, με το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου (EM) να είναι η πιο δραματική εκδοχή της. Τα συμπτώματα του ΟΣΣ ενδέχεται να παρουσιαστούν ξαφνικά. Το 2008, υπήρχαν πάνω από 800.000 νέα EM στις ΗΠΑ.<sup>1</sup> Σε διεθνές επίπεδο, ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ) αναφέρει πάνω από 7,2 εκατομμύρια θανάτους τον χρόνο από ΣKN. Παγκοσμίως, εκτιμάται ότι 17,3 εκατομμύρια θάνατοι οφείλονται σε καρδιαγγειακά νοσήματα το 2008.<sup>2</sup> Σε αυτούς περιλαμβάνονται θάνατοι που οφείλονται τόσο λόγω ΣKN όσο λόγω εγκεφαλικού επεισοδίου.

Για πάνω από 30 χρόνια, ο ΠΟΥ συνιστά η διάγνωση του EM να προσδιορίζεται από τα θετικά ευρήματα σε τουλάχιστον δύο από τα ακόλουθα τρία κριτήρια: 1) ιστορικό ασθενούς / φυσική εξέταση 2) ηλεκτροκαρδιογράφημα 3) αλλαγές στα επίπεδα καρδιακών δεικτών πρωτεΐνης στο αίμα.<sup>3</sup> Στο παρελθόν, ο κύριος δείκτης επιλογής ήταν η κινάση της κρεατίνης (ισοένζυμο MB), αλλά η έρευνα κατά τα τελευταία 20 χρόνια έχει επιβεβαιώσει ότι οι πρωτεΐνες του συμπλέγματος της τροπονίνης που υπάρχουν στους γραμμωτούς μύες της καρδιάς (cTnI ή cTnT) έχουν πολύ μεγαλύτερη ακρίβεια και ευαισθησία ως προς τη διαφορική διάγνωση. Το ιστορικό του ασθενούς και η φυσική εξέταση είναι ζωτικής σημασίας, αλλά συχνά παρέχουν ανεπαρκείς πληροφορίες ως προς τη διαφοροποίηση του EM από άλλες καρδιακές ανωμαλίες. Ελλείψει καλά καθορισμένων ηλεκτροκαρδιογραφικών ανασπάσεων του διαστήματος S, οι μετρήσεις τροπονίνης είναι ζωτικής σημασίας για την ακριβή διάγνωση του ΟΣΣ.<sup>4</sup>

Η χρονική αποδέσμευση της cTnI στον ορό έχει ερευνηθεί και συγκριθεί με εκείνες των άλλων καθιερωμένων καρδιακών δεικτών, όπως της κινάσης της κρεατίνης MB (KK-MB) και της μυοσφαιρίνης.<sup>5</sup> Μετά τη νέκρωση των μυοκυττάρων, η cTnI αποδέσμευται εντός της κυκλοφορίας σε επίπεδα που υπερβαίνουν το ανώτερο όριο αναφοράς του φυσιολογικού εντός 4-6 ωρών, και τα επίπεδα αιχμής επιτυγχάνονται μετά από 12-24 ώρες.<sup>6</sup> Αυτό το προφίλ πρόωρης αποδέσμευσης είναι παρόμοιο με εκείνο της KK-MB. Ωστόσο, τα επίπεδα της KK-MB επανέρχονται στις φυσιολογικές τιμές σε περίπου 72 ώρες, ενώ τα επίπεδα της cTnI παραμένουν αυξημένα για 5-7 ημέρες.

Από την εισαγωγή των πρώτων εμπορικών δοκιμασιών για την τροπονίνη I το 1996, πολυάριθμες κλινικές μελέτες έχουν επιβεβαιώσει ότι η cTnI είναι ο βιοδείκτης επιλογής για τον προσδιορισμό ισχαιμίας και νέκρωσης των μυοκυττάρων της καρδιάς.<sup>7</sup> Ακόμα και χαμηλά επίπεδα cTnI ακριβώς πάνω από το 99ο εκατοστημόριο των επιπέδων που λαμβάνονται από ένα φυσιολογικό πληθυσμό αναφοράς υποδεικνύουν αυξημένο κίνδυνο. Για να διασφαλιστεί ότι τα αποτελέσματα των εξετάσεων ερμηνεύονται με τη μεγαλύτερη δυνατή ακρίβεια, οι ομάδες συναίνεσης προτείνουν πλέον ομόφωνα οι ασθενείς με θωρακικό άλγος και χαμηλές τιμές τροπονίνης κατά την παρουσίασή τους σε ιατρικό προσωπικό, ιδιαίτερα εν τη απουσία επιβεβαιωτικών δεδομένων ΗΚΓ, να υποβάλλονται σε εξετάσεις 2 επιπλέον φορές κατά τη διάρκεια των επόμενων 12-24 ωρών για να διαπιστωθεί αν όντως αυξάνεται η cTnI κατά τη διάρκεια των πρώτων 24 ωρών.<sup>4,8-10</sup>

## NT-proBNP

Η ΚΑ είναι μια εξουθενωτική ασθένεια που πλήγτει σήμερα περισσότερα από 6 εκατομμύρια άτομα στις Ηνωμένες Πολιτείες με περίπου 280.000 σχετιζόμενους θανάτους ετησίως.<sup>1</sup> Στις Ηνωμένες Πολιτείες, είναι το ταχύτερα αναπτυσσόμενο καρδιαγγειακό νόσημα και έχει υπολογιστεί ότι περίπου 20 εκατομμύρια Αμερικανοί μπορεί να έχουν ασυμπτωματική καρδιακή δυσλειτουργία.<sup>11</sup>

Η κατηγορία των καρδιακών νευροορμονών περιγράφηκε για πρώτη φορά από τους de Bold *et al.*<sup>12,13</sup> Αυτή η οικογένεια δομικά παρόμοιων αλλά γενετικά διακριτών μορίων περιλαμβάνει το εγκεφαλικό νατριουρητικό πεπτίδιο (BNP), το κολπικό νατριουρητικό πεπτίδιο (ANP) και το νατριουρητικό πεπτίδιο τύπου C (CNP). Αυτά τα τρία νατριουρητικά πεπτίδια (NP) συντίθενται ως πρόδρομες ουσίες υψηλού μοριακού βάρους. Το NT-proBNP είναι ένα προϊόν διάσπασης του πρόδρομου εγκεφαλικού νατριουρητικού πεπτιδίου (proBNP). Το πρόδρομο μόριο proBNP είναι ένα πεπτίδιο που αποτελείται από 108 αμινοξέα. Κατά τη διάρκεια της ενδοκυτταρικής αριμανσής του πεπτιδίου, η διάσπαση αυτού του πρόδρομου μορίου από μια ενδοπρωτεΐναση έχει ως αποτέλεσμα τον σχηματισμό του βιολογικώς δραστικού πεπτιδίου BNP και του βιολογικά αδρανούς αμινοτελικού θραύσματος 76 αμινοξέων NT-proBNP.<sup>14,15</sup>

Τα NP έχουν ισχυρές διουρητικές, νατριουρητικές και αγγειοδιασταλτικές ιδιότητες και έχουν αναφερθεί ως πολύτιμοι διαγνωστικοί και προγνωστικοί δείκτες καρδιαγγειακής νόσου, ίδιαίτερα για ασθενείς των κατηγοριών I-IV ΚΑ της Καρδιολογικής Ένωσης της Νέας Υόρκης (New York Heart Association - NYHA).<sup>16-18</sup> Ειδικότερα, η μέτρηση των συγκεντρώσεων του NT-proBNP στο πλάσμα έχει χρησιμότητα ως ένα πολύτιμο εργαλείο που βοηθά στη διάγνωση και την αξιολόγηση της βαρύτητας των ασθενών με KA.<sup>19,20</sup>

## Δ-διμερές

Η ΦΘΕ είναι μια ασθένεια που περιλαμβάνει την ΕΒΦΘ και την ΠΕ και συνδέεται με σημαντική νοσηρότητα και θνησιμότητα.<sup>21</sup> Ωστόσο, ποσοστό μεγαλύτερο από το 75% των ασθενών στους οποίους υπάρχει υποψία ΕΒΦΘ και οι οποίοι παραπέμπονται για τυπικές κλινικές εξετάσεις, συμπεριλαμβανομένης της υπερηχογραφίας συμπίεσης ποδιού, δεν έχουν ΕΒΦΘ.<sup>22</sup> Η ΠΕ προκύπτει συνήθως από ΕΒΦΘ στο κάτω άκρο και περίπου 300.000 Αμερικανοί έχουν ένα θανατηφόρο επεισόδιο ΠΕ ετησίως, η πλειονότητα των οποίων πεθαίνουν ως αποτέλεσμα της αποτυχίας να γίνει ταχεία και ορθή διάγνωση.<sup>23</sup> Όπως και με τη ΕΒΦΘ, το πρόβλημα παραμένει ότι οι περισσότεροι ασθενείς που παρουσιάζουν συμπτώματα τελικά δεν πάσχουν από θρομβοεμβολική διαταραχή. Επίσης, η οριστική διάγνωση της ΠΕ μπορεί να απαιτεί δαπανηρές και επεμβατικές διαδικασίες, συμπεριλαμβανομένης της αγγειογραφίας.<sup>24</sup> Μια ταχεία και χαμηλού κόστους δοκιμασία για τον αποκλεισμό αυτών των διαταραχών (με υψηλή αρνητική προγνωστική αξία) είναι επιθυμητή προκειμένου να αποκλειστεί η ΦΘΕ από την πλειοψηφία των ασθενών που εμφανίζουν συμπτώματα αυτού του τύπου.

Τα Δ-διμερές είναι χιαστής σύνδεσης προϊόντα αποικοδόμησης του ινώδους (FDP) και η παρουσία τους στο ανθρώπινο αίμα συνιστά δείκτη ινωδολυτικής δραστηριότητας.<sup>25</sup> Υπό κανονικές συνθήκες φυσιολογίας το αιμοστατικό σύστημα διατηρεί μια ισορροπία μεταξύ του σχηματισμού και της αποδόμησης (διάλυσης) των θρόμβων. Η αιμόσταση απαιτεί την αλληλεπίδραση των αιμοπεταλίων, των πηκτικών και ινωδολυτικών παραγόντων, του ενδοθηλίου, των φιλοφλεγμονώδων και αντιφλεγμονώδων μεσολαβητών και των λευκοκυττάρων. Η οδός της πήξης που καταλήγει στον σχηματισμό θρόμβου, ξεκινά από μια διαδικασία καταρράκτη που περιλαμβάνει πολλαπλές ενζυματικές μετατροπές των ανενεργών προδρόμων μορίων σε ενεργοποιημένα ένζυμα. Το τελικό βήμα αυτού του καταρράκτη ενίσχυσης έχει ως αποτέλεσμα η θρομβίνη να μετατρέπει το ινώδογόν το σε διαλυτά μονομερή ινώδους. Τα μονομερή του ινώδους πολυμερίζονται αυτόμata και οι τομέας Δ συνδέονται χιαστή ομοιοπολικά από τον ενεργοποιημένο παράγοντα XIII (XIIIa).<sup>26</sup>

Ο σχηματισμός θρόμβων εξισορροπείται από την ινωδόλυση που μεσολαβείται από την πλασμίνη. Ένα από τα τελικά προϊόντα αποικοδόμησης του χιαστής σύνδεσης ινώδους είναι ο ομοιοπολικά συνδεδεμένος τομέας Δ που αποκαλείται το θραύσμα ινώδους Δ-διμερούς. Αυτά τα διμερή βρίσκονται στους φρεσκοσχηματισμένους θρόμβους ινώδους καθώς επίσης και στα προϊόντα ινωδόλυσης.<sup>27</sup>

## ΧΡΗΣΙΜΟΤΗΤΑ ΤΩΝ ΤΑΥΤΟΧΡΟΝΩΝ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΩΝ TnI, NT-proBNP ΚΑΙ Δ-διμερούς

Οι ταυτόχρονες μετρήσεις TnI, NT-proBNP και Δ-διμερούς παρέχουν συμπληρωματικές (συνεργιστικές) πληροφορίες που βοηθούν τους ιατρούς στη λήψη τεκμηριωμένων αποφάσεων για τη διάγνωση, την πρόγνωση και τη θεραπεία τόσο του ΟΣΣ όσο και της ΚΑ. Μελέτες απόμων με σοβαρό ΟΣΣ ή μακροχρόνια σταθερή στηθάγχη έχουν δείξει ότι οι παράλληλες μετρήσεις TnI/NT-proBNP παρέχουν πολύτιμες πληροφορίες ως προς τα διαγνωστικά και προγνωστικά αποτελέσματα, συμπεριλαμβανομένης της πιθανότητας βραχυπρόθεσμης και μακροπρόθεσμης επιβίωσης, καθώς και την πιθανότητα ανάπτυξης ΚΑ.<sup>28-31</sup>

Για ασθενείς με χρόνια ή οξεία μη αντιρροπούμενη ΚΑ, οι μετρήσεις cTnI παρέχουν συμπληρωματικές πληροφορίες ως προς το νατριουρητικό πεπτίδιο, βοηθώντας έτσι στην αξιολόγηση και τη διαχείριση των ασθενών. Τα ανεβασμένα επίπεδα της cTnI είναι προγνωστικά της ΚΑ με αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα.<sup>32-35</sup> Αυτό ισχύει ιδιαίτερα σε ασθενείς με οξεία μη αντιρροπούμενη ΚΑ όπου τα ανεβασμένα επίπεδα της cTnI συνδέονται με υψηλότερο ποσοστό θανάτου στο νοσοκομείο.

Η χρήση του Δ-διμερούς, σε συνδυασμό με ένα προεξεταστικό μοντέλο κλινικών πιθανοτήτων, αυξάνει τη δυνατότητα αποκλεισμού ΕΒΦΘ και ΠΕ σε ασθενείς που παρουσιάζουν κλινικά συμπτώματα, συμπεριλαμβανομένης της δύσπνοιας.<sup>36,37</sup> Επιπλέον, η εξέταση στο σημείο φροντίδας έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τις εισαγωγές στο νοσοκομείο από τα Επείγοντα Περιστατικά για πιθανή ΦΘΕ κατά περίπου 14% με χρόνο ολοκλήρωσης τα 25 λεπτά σε σύγκριση με τις 2,5 ώρες που απαιτούνται όταν χρησιμοποιούνται οι κεντρικές εργαστηριακές εγκαταστάσεις.<sup>38</sup>

## ΑΡΧΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ

Το σύστημα ανοσοχημείας Nexus Dx συνδυάζει τη χημεία με τη μικρορρευστονική και τη φυγοκεντρική ροή για την ταχεία προετοιμασία πλάσματος χωρίς κύπταρα από το ολικό αίμα που μπορεί στη συνέχεια να μετακινηθεί μέσω ενός καναλιού για να επανυδατωθεί, να διαλυτοποιηθεί και να αναμειχθεί με λυσοφιλιωμένα ανοσοσυμπλέγματα. Χρησιμοποιώντας συνδυασμό ενεργού ροής και τριχειδούς δράσης, το δείγμα δοκιμής μετριέται ποσοτικά σε 20 λεπτά με στάθμη οπτικού σήματος ανάλογη προς τη συγκέντρωση του αναλύτη/των αναλυτών.

Μετά την προσθήκη του δείγματος ασθενούς, πραγματοποιείται ολόκληρη η δοκιμασία εντός του αναλυτή Nexus IB10, ο οποίος παρέχει τον έλεγχο της θερμοκρασίας του δίσκου, καθώς και της ακολουθίας, της φυγοκεντρικής ροής, της ανάμειξης, του χρόνου επώασης, της τελικής μέτρησης σήματος, της ποσοτικοποίησης και της αναφοράς των αποτελεσμάτων. Ο δίσκος δοκιμής περιλαμβάνει έναν θετικό εσωτερικό μάρτυρα για να εξασφαλίζεται ότι ο δίσκος δοκιμής έχει λειτουργήσει σωστά. Κάθε παρτίδα βαθμονομείται για να εξασφαλιστεί η ελαχιστοποίηση της μεταβλητότητας από παρτίδα σε παρτίδα.

Η ειδική για την κάθε παρτίδα βαθμονόμηση, μαζί με πρόσθετες πληροφορίες όπως η ημερομηνία λήξης παρτίδας, περιέχονται σε μια ετικέτα κώδικα QR που είναι επικολλημένη σε κάθε δίσκο. Συνιστάται οι εξωτερικοί μάρτυρες να δοκιμάζονται σε κατάλληλα χρονικά διαστήματα για να επιβεβαιώνεται ότι η απόδοση του συστήματος και της παρτίδα δοκιμασίας είναι εντός των αποδεκτών ορίων.

## ΑΝΤΙΔΡΑΣΤΗΡΙΑ

Η IB10 sphingotest® SOB περιέχει όλα τα απαιτούμενα αντιδραστήρια για την αξιολόγηση των επιπέδων cTnI, NT-proBNP και Δ-διμερούς συμπεριλαμβανομένων ειδικών για τον αναλύτη αντισωμάτων ανίχνευσης τα οποία είναι συζευγμένα με χρωστικές ουσίες, ειδικών για τον αναλύτη αντισωμάτων σύλληψης τα οποία είναι συζευγμένα με βιοτίνη και ακινητοποιημένη στρεπταβιδίνη στην περιοχή ανίχνευσης στον δίσκο. Κάθε μεμονωμένη ανάλυση πραγματοποιείται σε ξεχωριστό χώρο αντίδρασης.

## ΠΑΡΕΧΟΜΕΝΑ ΥΛΙΚΑ

Κάθε κουτί περιέχει τα ακόλουθα:

- 10 δίσκους IB10 sphingotest® SOB, ο καθένας ατομικά σφραγισμένος σε μια θήκη αλουμινίου με αποξηραντικό.
- 1 Οδηγίες χρήσης.

## ΥΛΙΚΑ/ΕΞΟΠΛΙΣΜΟΣ ΠΟΥ ΑΠΑΙΤΟΥΝΤΑΙ ΆΛΛΑ ΔΕΝ ΠΑΡΕΧΟΝΤΑΙ

1. Αναλυτής Nexus IB10 - Μοντέλο # BCA-IB10.
2. Εμπορικά διαθέσιμοι μάρτυρες τροπονίνης I, NT-proBNP και Δ-διμερούς για εξωτερικό έλεγχο ποιότητας (QC). Επικοινωνήστε με το τοπικό εμπορικό αντιπρόσωπο για τα συνιστώμενα υλικά εξωτερικού ελέγχου ποιότητας ή σχετική τεχνική βοήθεια.
3. Βαθμονομημένη επαναχρησιμοποίηση μεταβλητού όγκου πιπέτα με υψηλή ακρίβεια και ορθότητα ικανή να παρέχει 500 μL ολικού αίματος ή πλάσματος.
4. Ρύγχη πιπετών μίας χρήσης ικανά να δέχονται και να παρέχουν 500 μL ολικού αίματος ή πλάσματος.

## ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΚΑΙ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΕΙΣ

- Μόνο για διαγνωστική χρήση *in vitro*.
- Ακολουθήστε προσεκτικά τις οδηγίες χρήσης.
- Πριν από τη δοκιμασία μαρτύρων ή δειγμάτων ασθενών, βεβαιωθείτε ότι το λογισμικό του αναλυτή είναι ενημερωμένο με την τελευταία έκδοση. Ανατρέξτε στο εγχειρίδιο Nexus IB10 για συγκεκριμένες οδηγίες.
- Φοράτε γάντια μίας χρήσης όταν χειρίζεστε δείγματα.
- Να χειρίζεστε τα δείγματα με προσοχή. Δείγματα και μεταχειρισμένοι δίσκοι δοκιμής θα πρέπει να αντιμετωπίζονται ως δυνητικά μολυσματικά και πρέπει να απορρίπτονται ως βιολογικά επικίνδυνο υλικό σύμφωνα με τους τοπικούς κανονισμούς.
- Πλύνετε σχολαστικά τα χέρια μετά τον χειρισμό.
- Τα αποτελέσματα που προκύπτουν από τη δοκιμασία IB10 sphingotest® SOB δεν παρέχουν οριστική διάγνωση και πρέπει να ερμηνεύονται από ιατρό σε συνδυασμό με τα αποτελέσματα άλλων κατάλληλων εξετάσεων και τα κλινικά ευρήματα του ασθενούς.
- Φυλάξτε τη δοκιμασία στη σφραγισμένη θήκη μέχρι να είναι έτοιμη για χρήση.
- Μη χρησιμοποιείτε τη δοκιμασία εάν η θήκη έχει ζημιά ή το πώμα έχει σπάσει.
- Μη χρησιμοποιείτε τη δοκιμασία μετά την ημερομηνία λήξης που αναγράφεται στη θήκη.

- Πριν από τη χρήση, τοποθετήστε την κλειστή θήκη σε θερμοκρασία δωματίου (19 έως 25 °C/66 έως 77 °F) για τουλάχιστον 15 λεπτά.
- Πάντοτε, να δίνετε προσοχή στην καθαριότητα κατά το χειρισμό της δοκιμασίας. Αποφύγετε οποιαδήποτε μόλυνση από δακτυλικά αποτυπώματα ή ξένες ουσίες. Μη μολύνετε το σημείο εισόδου του καναλιού δείγματος.
- Μη ρίχνετε ή καταστρέψετε τον δίσκο δοκιμασίας.
- Ο δίσκος δοκιμασίας πρέπει να τοποθετηθεί με την πλευρά της ετικέτας προς τα επάνω, στη θήκη δίσκου του αναλυτή Nexus IB10 αμέσως μετά την έγχυση του δείγματος μέσα στον δίσκο.
- Μην αναποδογυρίζετε τον δίσκο.
- Η παρούσα δοκιμασία είναι ποσοτική. Ως εκ τούτου, δεν πρέπει να γίνεται οπτική ερμηνεία των αποτελεσμάτων.

## ΑΠΟΘΗΚΕΥΣΗ ΚΑΙ ΣΤΑΘΕΡΟΤΗΤΑ

- Αποθηκεύστε την IB10 sphingotest® SOB μεταξύ 2 και 8 °C (35 έως 46 °F) μέχρι την ημερομηνία λήξης που αναγράφεται πάνω στη θήκη.
- Η IB10 sphingotest® SOB στη σφραγισμένη θήκη της είναι σταθερή στους 18 έως 30 °C/64 έως 86 °F για 30 ημέρες, αρκεί να μην έχει παρέλθει η ημερομηνία λήξης που αναγράφεται στη θήκη.

## ΣΥΛΛΟΓΗ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΕΤΟΙΜΑΣΙΑ

- Η IB10 sphingotest® SOB προορίζεται για χρήση με δείγματα ολικού αίματος ή πλάσματος με ηπαρίνη λιθίου.
- Καθώς οι πρωτεΐνες της δοκιμασίας είναι σχετικά ασταθείς, συνιστάται η υποβολή των δειγμάτων στη δοκιμασία το συντομότερο δυνατόν.
- Το ολικό αίμα πρέπει να υποβάλλεται στη δοκιμασία εντός 24 ωρών από τη συλλογή του.
- Τα δείγματα πλάσματος πρέπει να διατηρούνται σε κατάψυξη στους -20 °C (-4 °F) ή χαμηλότερη θερμοκρασία, εάν απαιτείται μεγαλύτερη διάρκεια αποθήκευσης.
- Αφήστε τα δείγματα να ισορροπήσουν σε θερμοκρασία δωματίου (19 έως 25 °C/66 έως 77 °F) πριν από τη δοκιμασία.
- Για διαδοχικές δοκιμασίες του ίδιου ασθενούς κατά τη διάρκεια της περιόδου διαλογής 0-12/24 ωρών, θα πρέπει να χρησιμοποιείται ο ίδιος τύπος δείγματος (ολικό αίμα ή πλάσμα).
- Συνιστάται τα δείγματα να υποβληθούν σε δοκιμασία το συντομότερο δυνατόν.

## ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ

### Αναλυτής Nexus IB10

 **Συμβουλευτείτε το εγχειρίδιο χρήσης του αναλυτή Nexus IB10**

Για την εγκατάσταση του αναλυτή, την εκκίνηση και πλήρεις οδηγίες χρήσης ανατρέξτε στην ενότητα **Εγχειρίδιο χρήσης αναλυτή Nexus IB10**. Ο χειριστής πρέπει να ανατρέξει στο εγχειρίδιο χρήσης πριν από τη χρήση για να εξοικειωθεί με τις κατάλληλες διαδικασίες λειτουργίας και ελέγχου ποιότητας.

## ΔΙΕΝΕΡΓΕΙΑ ΕΛΕΓΧΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΡΥΘΜΙΣΗΣ ΔΙΣΚΟΥ

Κάθε φορά που ενεργοποιείται ο αναλυτής Nexus IB10, διενεργείται αυτόματα αυτοέλεγχος. Ο κωδικός QR σε κάθε δίσκο δοκιμασίας περιέχει πληροφορίες για τη βαθμονόμηση του δίσκου που ο αναλυτής διαβάζει αυτόματα κατά την εκτέλεση μιας δοκιμασίας.

## ΔΙΕΝΕΡΓΕΙΑ ΕΛΕΓΧΟΥ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ ΜΕ ΕΞΩΤΕΡΙΚΟΥΣ ΜΑΡΤΥΡΕΣ

Ο κατασκευαστής συνιστά τη χρήση των διαθέσιμων στο εμπόριο μαρτύρων τροπονίνης I, NT-proBNP και Δ-διμερούς (ανατρέξτε στην ενότητα **Υλικά/εξοπλισμός που απαιτούνται αλλά δεν παρέχονται**). Βεβαιωθείτε ότι ο χειρισμός και η προετοιμασία των μαρτύρων γίνεται σύμφωνα με τις αντίστοιχες οδηγίες χρήσης.

1. Βγάλτε μια κλειστή θήκη δοκιμασίας από το ψυγείο και τοποθετήστε τη σε θερμοκρασία δωματίου (19 έως 25 °C/66 έως 77 °F) για τουλάχιστον 15 λεπτά πριν από τη δοκιμασία.
2. Ανοίξτε τη θήκη και αφαιρέστε τον δίσκο δοκιμασίας.
3. Τοποθετήστε τον δίσκο δοκιμασίας πάνω σε μια επίπεδη επιφάνεια.
4. Στον αναλυτή Nexus IB10 πατήστε **New Analysis** (Νέα Ανάλυση).

5. Ο αναλυτής θα εκτελέσει ένα γενικό έλεγχο του συστήματος.
6. Αναμείξτε τον εξωτερικό μάρτυρα ελέγχου ποιότητας αναστρέφοντας απαλά το φιαλίδιο αρκετές φορές πριν από την αφαίρεση του δείγματος.

## 7. Δοκιμασία δείγματος εξωτερικού μάρτυρα στην IB10 sphingotest® SOB

- Χρησιμοποιώντας μια πιπέτα ακριβείας (σταθερή ή ρυθμισμένη στα 500 μL) ανασύρατε αργά το καλά αναμεμεγμένο δείγμα εξωτερικού μάρτυρα ελέγχου ποιότητας μέσα στο ρύγχος της πιπέτας.
- Τοποθετώντας το κωνικό ρύγχος της πιπέτας σε γωνία 45°, τρυπήστε το X στην κόκκινη κουκκίδα για να αποκαλύψετε το σημείο εισόδου του καναλιού δείγματος.
- Αντλήστε σιγά σιγά το δείγμα εξωτερικού μάρτυρα μέσα στο στόμιο εφαρμόζοντας ελάχιστη αλλά συνεχόμενη δύναμη επί του εμβόλου της πιπέτας.
- Αντλήστε το δείγμα μέχρι το **πρώτο στοπ** της πιπέτας, με ρυθμό που να επιτρέπει το υγρό να γεμίσει πλήρως το κανάλι και να εξαλείψει οποιαδήποτε πίεση επιστροφής θα μπορούσε να οδηγήσει σε πιτσίλισμα του δείγματος ή εισαγωγή φυσαλίδων αέρα.
- Πατήστε **QC** (Έλεγχος ποιότητας) στην οθόνη του αναλυτή Nexus IB10.
- Όταν ανοίξει η θήκη του δίσκου, τοποθετήστε τον γεμάτο δίσκο δοκιμασίας στη θήκη και πατήστε **Run** (Εκτέλεση).
- Η θήκη του δίσκου θα κλείσει και θα εκτελεστεί ο έλεγχος εγκυρότητας του δίσκου.
- Εμφανίζεται μια οθόνη για την επιλογή υλικών ελέγχου ποιότητας (ανατρέξτε στην ενότητα **Quality Control Settings** (Ρυθμίσεις Ελέγχου Ποιότητας) του **Εγχειριδίου Χρήσης του Αναλυτή Nexus IB10** για τον τρόπο ενημέρωσης του υλικού ελέγχου ποιότητας [εξωτερικοί μάρτυρες]).
- Επιλέξτε το υλικό ελέγχου ποιότητας που πρόκειται να ελεγχθεί.
- Πατήστε **OK** στην οθόνη του αναλυτή Nexus IB10.
- Σε 20 λεπτά, ο αναλυτής Nexus IB10 θα εμφανίσει τα αποτελέσματα στην οθόνη.
- Τα αποτελέσματα θα εκτυπωθούν αυτόμata (αν έχετε προβεί σε αυτή την επιλογή κατά τη διάρκεια της εγκατάστασης), διαφορετικά πατήστε **Print** (Εκτύπωση).
- Όταν ολοκληρωθεί η δοκιμασία, αναλύστε και συγκρίνετε τα αποτελέσματα με τις αναμενόμενες τιμές που αναφέρθηκαν στις οδηγίες χρήσης του εξωτερικού μάρτυρα για τα επίπεδα εξωτερικού μάρτυρα όπως μετρήθηκαν χρησιμοποιώντας την IB10 sphingotest® SOB.
- Αφαιρέστε τον δίσκο δοκιμασίας και απορρίψτε τον στο κατάλληλο δοχείο.
- Αν τα αποτελέσματα εξωτερικού μάρτυρα είναι εκτός του αναμενόμενου εύρους, ανατρέξτε στην ενότητα Ελέγχου ποιότητας παρακάτω.

**Σημείωση:** Εάν η δοκιμαστική λειτουργία ακυρωθεί πριν εμφανιστεί το αποτέλεσμα της δοκιμασίας, ο δίσκος της δοκιμασίας δεν μπορεί να επαναχρησιμοποιηθεί και θα πρέπει να απορριφθεί καταλλήλως.

## ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ ΔΕΙΓΜΑΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΣΤΟΝ ΑΝΑΛΥΤΗ NEXUS IB10

1. Βγάλτε μια κλειστή θήκη δοκιμασίας από το ψυγείο και τοποθετήστε τη σε θερμοκρασία δωματίου (19 έως 25 °C/66 έως 77 °F) για τουλάχιστον 15 λεπτά.
2. Ανοίξτε τη θήκη και αφαιρέστε τον δίσκο δοκιμασίας.
3. Τοποθετήστε τον δίσκο δοκιμασίας πάνω σε μια επίπεδη επιφάνεια.
4. Στον αναλυτή Nexus IB10 πατήστε **New Analysis** (Νέα Ανάλυση).
5. Ο αναλυτής θα εκτελέσει ένα γενικό έλεγχο του συστήματος.
6. Πληκτρολογήστε το αναγνωριστικό ασθενούς (έως 14 χαρακτήρες μπορούν να χρησιμοποιηθούν για το αναγνωριστικό) ή εισαγάγετε το αναγνωριστικό ασθενούς χρησιμοποιώντας τον σαρωτή γραμμοκώδικα.
7. Αναμείξτε το δείγμα ασθενούς ολικού αίματος αναστρέφοντας απαλά τον σωλήνα αρκετές φορές πριν από τη δοκιμασία.
8. Δοκιμασία δείγματος ασθενούς στην IB10 sphingotest® SOB
  - Χρησιμοποιώντας μια πιπέτα ακριβείας (σταθερή ή ρυθμισμένη στα 500 μL) ανασύρατε αργά το καλά αναμεμεγμένο δείγμα ασθενούς μέσα στο ρύγχος της πιπέτας.
  - Τοποθετώντας το κωνικό ρύγχος της πιπέτας σε γωνία 45°, τρυπήστε το X στην κόκκινη κουκκίδα για να αποκαλύψετε το σημείο εισόδου του καναλιού δείγματος.
  - Αντλήστε σιγά σιγά το δείγμα ασθενούς μέσα στο στόμιο εφαρμόζοντας ελάχιστη αλλά συνεχόμενη δύναμη επί του εμβόλου της πιπέτας.
  - Αντλήστε το δείγμα μέχρι το **πρώτο στοπ** της πιπέτας, με ρυθμό που να επιτρέπει στο υγρό να γεμίσει πλήρως το κανάλι και να εξαλείψει οποιαδήποτε πίεση επιστροφής θα μπορούσε να οδηγήσει σε πιτσίλισμα του δείγματος ή εισαγωγή φυσαλίδων αέρα.

- Πατήστε **OK** στην οθόνη του αναλυτή Nexus IB10.
- Όταν ανοίξει η θήκη του δίσκου, τοποθετήστε τον γεμάτο δίσκο δοκιμασίας στη θήκη και πατήστε **Run** (Εκτέλεση).
- Σε 20 λεπτά, ο αναλυτής Nexus IB10 θα εμφανίσει τα αποτελέσματα στην οθόνη.
- Τα αποτελέσματα θα εκτυπωθούν αυτόματα (αν έχετε προβεί σε αυτή την επιλογή κατά τη διάρκεια της εγκατάστασης) διαφορετικά πατήστε **Print** (Εκτύπωση).
- Αφαιρέστε τον δίσκο δοκιμασίας και απορρίψτε τον στο κατάλληλο δοχείο.

**Σημείωση:** Εάν η δοκιμαστική λειτουργία ακυρωθεί πριν εμφανιστεί το αποτέλεσμα της δοκιμασίας, ο δίσκος της δοκιμασίας δεν μπορεί να επαναχρησιμοποιηθεί και θα πρέπει να απορριφθεί καταλλήλως.

## ΕΡΜΗΝΕΙΑ ΤΩΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ – Τροπονίη I

Το εύρος της συγκέντρωσης τροπονίης I που αναφέρθηκε από τον αναλυτή Nexus IB10 είναι 0,05 ng/mL έως 30,0 ng/mL. Αποτελέσματα κάτω ή πάνω από αυτό το εύρος θα εμφανίζονται ως «<0,05 ng/mL» ή «> 30,0 ng/mL», αντίστοιχα.

- **Συνιστώμενες τιμές κατωφλίου απόφασης:**
  - Όριο πληθυσμού αναφοράς 99ου εκατοστημόριου: 0,10 ng/mL

## ΕΡΜΗΝΕΙΑ ΤΩΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ – NT-proBNP

Το εύρος της συγκέντρωσης NT-proBNP που αναφέρθηκε από τον αναλυτή Nexus IB10 είναι 30 pg/mL έως 5000 pg/mL. Αποτελέσματα κάτω ή πάνω από αυτό το εύρος θα εμφανίζονται ως «<30 pg/mL» ή «> 5000 pg/mL», αντίστοιχα.

- **Συνιστώμενες τιμές κατωφλίου απόφασης:**
  - Ασθενείς κάτω των 75 ετών: 125 pg/mL
  - Ασθενείς ηλικίας 75 ετών και άνω: 450 pg/mL
- Αποτελέσματα NT-proBNP μικρότερα ή ίσα με τις τιμές κατωφλίου απόφασης θεωρούνται φυσιολογικές τιμές, αντιπροσωπευτικές ασθενών χωρίς συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (ΣΚΑ).
- Αποτελέσματα μεγαλύτερα από τις συνιστώμενες τιμές κατωφλίου απόφασης θεωρούνται μη φυσιολογικές και είναι ενδεικτικές ασθενών με ΣΚΑ.
- Αποτελέσματα NT-proBNP μεγαλύτερα από 5.000 pg/mL θεωρούνται πολύ υψηλές τιμές για NT-proBNP και υπερβαίνουν τα ανώτερα όρια της IB10 sphingotest® SOB.

## ΕΡΜΗΝΕΙΑ ΤΩΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ – Δ-διμερές

Το εύρος των συγκεντρώσεων Δ-διμερούς που αναφέρονται από τον αναλυτή Nexus IB10 είναι 100 ng/mL έως 4000 ng/mL. Αποτελέσματα κάτω ή πάνω από αυτό το εύρος θα εμφανίζονται ως «<100 ng/mL» ή «> 4000 ng/mL», αντίστοιχα.

**Σημείωση:** Η IB10 sphingotest® SOB αναφέρει τα αποτελέσματα σε μονάδες ισοδυνάμου Ινωδογόνου (FEU) ως ng/mL. Άλλοι προσδιορισμοί Δ-διμερών μπορεί αναφέρουν τα αποτελέσματα σε μονάδες Δ-διμερών (D-DU). Είναι κοινώς αποδεκτό ότι 1 D-DU είναι ίση με 2 FEU.

- **Συνιστώμενες τιμές κατωφλίου απόφασης:**
  - Το άνω όριο αναφοράς 95ου εκατοστημορίου, χρησιμοποιώντας ηπαρίνη λιθίου ως αντιπηκτικό, είναι 446,8 FEU ng/mL

## Έλεγχος ποιότητας

### ΕΞΩΤΕΡΙΚΟΙ ΜΑΡΤΥΡΕΣ

Η ορθή εργαστηριακή πρακτική περιλαμβάνει τη χρήση των εξωτερικών μαρτύρων για να διασφαλιστεί η ορθή απόδοση της δοκιμασίας.

Συνιστάται πριν από τη χρήση μιας νέας παρτίδας IB10 sphingotest® SOB, να επιβεβαιώνεται η απόδοση της παρτίδας πραγματοποιώντας δοκιμασία με εξωτερικούς μάρτυρες (βλέπε ενότητα **Υλικά/εξοπλισμός που απαιτούνται αλλά δεν παρέχονται**) για να εξασφαλιστεί ότι η δοκιμασία θα δώσει έγκυρα αποτελέσματα. Η συχνότητα των δοκιμών ελέγχου ποιότητας θα πρέπει να καθορίζεται σύμφωνα με τις διαδικασίες ελέγχου ποιότητας του εκάστοτε εργαστηρίου. Μετά την επιβεβαίωση των αναμενόμενων αποτελεσμάτων, οι δίσκοι δοκιμασίας είναι έτοιμοι για χρήση με δείγματα ασθενών. Οι μάρτυρες πρέπει επίσης να χρησιμοποιούνται κάθε φορά που η εγκυρότητα των αποτελεσμάτων των δοκιμασιών είναι υπό αμφισβήτηση. Αν οι εξωτερικοί μάρτυρες δεν αποδίδουν τα αναμενόμενα, μη χρησιμοποιείτε την IB10 sphingotest® SOB και επικοινωνήστε με τον τοπικό εμπορικό αντιπρόσωπο για τεχνική βοήθεια.

## **ΕΣΩΤΕΡΙΚΟΣ ΜΑΡΤΥΡΑΣ**

Κάθε IB10 sphingotest® SOB έχει κατασκευαστεί σε θετικούς διαδικαστικούς μάρτυρες. Ο αναλυτής Nexus IB10 αναγνωρίζει αυτόμata την παρουσία αυτού του μάρτυρα επιβεβαιώνοντας κατ' αυτόν τον τρόπο ότι η δοκιμαστική λειτουργία είχε έγκυρα αποτελέσματα. Αν ο μάρτυρας δεν σχηματιστεί ή αν δεν αναγνωρίζεται από τον αναλυτή, το αποτέλεσμα της δοκιμασίας θεωρείται «άκυρο» και η δοκιμασία πρέπει να επαναλαμβάνεται.

## **ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ**

Τα αποτελέσματα της IB10 sphingotest® SOB πρέπει να χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με άλλα διαθέσιμα εργαστηριακά και κλινικά δεδομένα. Άλλες ουσίες ή/και παράγοντες που δεν αναφέρονται, π.χ. διαδικαστικά ή τεχνικά σφάλματα, ενδέχεται να παρεμποδίσουν τη δοκιμασία και να οδηγήσουν σε ανακριβή αποτελέσματα.

*H Nexus Dx, Inc. προσφέρει προϊόντα για την προβλεπόμενη χρήση τους. Ανατρέξτε στο πληροφοριακό υλικό του συγκεκριμένου προϊόντος για τις δηλώσεις προβλεπόμενης χρήσης για κάθε προϊόν. Οι αξιώσεις του προϊόντος υπόκεινται σε αλλαγές. Οι ρητές και σιωπηρές εγγυήσεις της Nexus Dx, Inc (συμπεριλαμβανομένων των σιωπηρών εγγυήσεων εμπορευσμότητας και καταλληλότητας) εξαρτώνται από την πιστή τήρηση των δημοσιευμένων οδηγιών της Nexus Dx, Inc. σχετικά με τη χρήση των προϊόντων της Nexus Dx Inc. H Nexus Dx, Inc. δεν φέρει ευθύνη σε καμία περίπτωση για οποιαδήποτε έμμεση ή αποθετική ζημία.*

Για τεχνική βιόθεια παρακαλούμε να επικοινωνήσετε με το τοπικό εμπορικό αντιπρόσωπο.

*H IB10 sphingotest® SOB παρασκευάζεται κατόπιν αδείας από τη Roche Diagnostics GmbH.*

## **Χαρακτηριστικά απόδοσης**

### **ΕΥΡΟΣ ΜΕΤΡΗΣΕΩΝ**

Η IB10 sphingotest® SOB έχει αποδειχθεί ότι παρέχει μετρήσιμα αποτελέσματα σε επίπεδα τροπονίνης I, NT-proBNP και Δ-διμερούς

0,05 ng/mL – 30 ng/mL – cTnI

30 pg/mL – 5000 pg/mL – NT-proBNP

100 ng/mL – 4000 ng/mL – Δ-διμερές (FEU)

### **ΑΝΑΛΥΤΙΚΗ ΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑ**

Το όριο ανίχνευσης «LoD» για κάθε αναλυόμενη ουσία προσδιορίστηκε σύμφωνα με την κατευθυντήρια γραμμή EP17-A του Ινστιτούτου Κλινικών και Εργαστηριακών Προτύπων (Clinical and Laboratory Standards Institute - CLSI)<sup>39</sup>. Το ποσοστό των ψευδοθετικών (α) και ψευδοαρνητικών (β) αποτελεσμάτων είναι μικρότερο από 5%.

Το όριο ανίχνευσης «LoQ» της IB10 sphingotest® SOB για κάθε αναλυόμενη ουσία είναι:

0,05 ng/mL – cTnI

30 pg/mL – NT-proBNP

100 FEU ng/mL – Δ-διμερές

Το όριο ποσοτικοποίησης «LoQ» είναι η χαμηλότερη συγκέντρωση που μπορεί να μετρηθεί αναπαραγώγιμα με συνολικό συντελεστή διακύμανσης μικρότερο ή ίσο με 15%.

0,1 ng/mL – cTnI

50 pg/mL – NT-proBNP

100 FEU ng/mL – Δ-διμερές

## **ΔΙΑΣΤΑΥΡΟΥΜΕΝΗ ΑΝΤΙΔΡΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΟΥΣΙΕΣ ΠΑΡΕΜΒΟΛΗΣ**

### **Φάρμακα**

Τα ακόλουθα φάρμακα δοκιμάστηκαν για πιθανή παρεμβολή σε τροπονίνη I, NT-proBNP και Δ-διμερές στην IB10 sphingotest® SOB (Πίνακας 1).

Ο κατάλογος των φαρμάκων περιλαμβάνει κοινά συνταγογραφούμενα και μη συνταγογραφούμενα φάρμακα, καθώς και εκείνα που συνταγογραφούνται συχνά σε καρδιοπαθείς. Τα φάρμακα δοκιμάστηκαν σε συγκεντρώσεις που συνιστώνται στην εγκεκριμένη κατευθυντήρια γραμμή EP7-A2 «Έλεγχος παρεμβολών στην Κλινική Χημεία»<sup>40</sup> του CLSI ή τουλάχιστον τρεις φορές τις υψηλότερες συγκεντρώσεις στο αίμα που αναφέρθηκαν μετά από μια θεραπευτική δόση. Δεν παρατηρήθηκε σημαντική παρεμβολή για τις μετρήσεις IB10 sphingotest® SOB για την τροπονίνη I, NT-proBNP ή Δ-διμερές για τα φάρμακα που αναφέρονται στον παρακάτω πίνακα.

Πίνακας 1.

Φάρμακο	Φάρμακο	Φάρμακο
Ακεταμινοφαίνη	Καφεΐνη	Μεθυλντόπα
Ακετυλοσαλικυλικό οξύ (ασπιρίνη)	Καπτοπρίλη	Νιφεδιπίνη
Αλλοπουρινόλη	Διγοξίνη	Φαινυτοΐνη
Αμπικιλίνη	Ντοπαμίνη	Θεοφυλλίνη
Ασκορβικό οξύ (βιταμίνη C)	Ερυθρομυκίνη	Βεραπαμίλη
Ατενολόλη	Φουροσεμίδη	

### ΠΡΩΤΕΪΝΕΣ, ΠΕΠΤΙΔΙΑ ΚΑΙ ΕΝΔΟΓΕΝΕΙΣ ΟΥΣΙΕΣ

Οι ακόλουθες πρωτεΐνες, πεπτίδια και ενδογενείς ουσίες δοκιμάστηκαν για πιθανή διασταυρούμενη αντιδραστικότητα και παρεμβολή στην IB10 sphingotest® SOB έναντι είτε της τροπονίνης I, του NT-proBNP ή του Δ-διμερούς στη μέγιστη συγκέντρωση της υποδεικνυόμενης ουσίας (Πίνακες 2Α, 2Β, 2Γ). Καμία ουσία δεν επέδειξε σημαντική διασταυρούμενη αντιδραστικότητα ή παρεμβολή χρησιμοποιώντας τη μέθοδο που προβλέπεται στο CLSI EP7-A2.

Πίνακας 2Α.

IB10 sphingotest® SOB Παρεμβολές / διασταυρούμενη αντιδραστικότητα - cTnI

Ουσία	Μέγιστη συγκέντρωση
<b>Πρωτεΐνες και πεπτίδια</b>	
Καρδιακή τροπονίνη T	1000 ng/mL
Καρδιακή τροπονίνη C	1000 ng/mL
Σκελετική τροπονίνη I	250 ng/mL
<b>Ενδογενείς ουσίες</b>	
Λευκωματίνη	2,5 g/dL
Αιμοσφαιρίνη	0,1 g/dL
Ρευματοειδής παράγοντας (ΡΠΙ)	203 IU/mL
Κρεατινίνη	2 mg/dL
Χολερυθρίνη	2,5 mg/dL
Τριγλυκερίδια	0,5 g/dL
Ουρία	18 mg/dL
Χοληστερίνη	280 mg/dL

Πίνακας 2Β.

IB10 sphingotest® SOB Παρεμβολές / διασταυρούμενη αντιδραστικότητα - NT-proBNP

Ουσία	Μέγιστη συγκέντρωση
<b>Πρωτεΐνες και πεπτίδια</b>	
BNP-32	3,5 µg/mL
Κολπικό νατριουρητικό πολυπεπτίδιο (ANP) (1-28)	3,1 µg/mL
NT-ProANP (1-30)	3,5 µg/mL
NT-Pro-ANP (31-67)	1,0 µg/mL
NT-Pro-ANP (79-98)	1,0 µg/mL

Ουσία	Μέγιστη συγκέντρωση
Νατριουρητικό πεπτίδιο τύπου C-53 (CNP-53)	2,2 µg/mL
Ενδοθηλίνη I	20 pg/mL
<b>Ενδογενείς ουσίες</b>	
Λευκωματίνη	5 g/dL
Αιμοσφαιρίνη	1,4 g/dL
Ρευματοειδής παράγοντας (ΡΠ)	1500 IU/mL
Κρεατινίνη	2 mg/dL
Χολερυθρίνη	60 mg/dL
Τριγλυκερίδια	5 g/dL
Ουρία	18 mg/dL
Χοληστερίνη	250 mg/dL

Πίνακας 2Γ.

IB10 sphingotest® SOB Παρεμβολές / διασταυρούμενη αντιδραστικότητα - Δ-διμερές

Ουσία	Μέγιστη συγκέντρωση
<b>Πρωτεΐνες και πεπτίδια</b>	
Ινωδογόνο	1000 µg/mL
Θραύσμα D	20 µg/mL
Θραύσμα E	20 µg/mL
<b>Ενδογενείς ουσίες</b>	
Λευκωματίνη	5 g/dL
Αιμοσφαιρίνη	0,1 g/dL
Ρευματοειδής παράγοντας (ΡΠ)	220 IU/mL
Κρεατινίνη	2 mg/dL
Χολερυθρίνη	2,5 mg/dL
Τριγλυκερίδια	0,5 g/dL
Ουρία	18 mg/dL
Χοληστερίνη	280 mg/dL

## ΦΑΙΝΟΜΕΝΟ ΑΓΚΙΣΤΡΟΥ

Δεν παρατηρήθηκε φαινόμενο αγκίστρου υψηλής δόσης για τις συγκεντρώσεις cTnI έως 500 ng/mL, για τις συγκεντρώσεις NT-proBNP έως 300.000 pg/mL και για τις συγκεντρώσεις Δ-διμερούς έως 40.000 FEU ng/mL.

## ΑΚΡΙΒΕΙΑ

Η ακρίβεια της δοκιμασίας IB10 sphingotest® SOB προσδιορίστηκε χρησιμοποιώντας δείγματα όπου εξωγενής cTnI ή Δ-διμερές προστέθηκε σε φυσιολογικό ανθρώπινο πλάσμα σε δύο ή τρεις ειδικές συγκεντρώσεις (Πίνακες 3Α και 3Β). Οι μετρήσεις μέσα στην ίδια ημέρα και οι μετρήσεις ολικής ακριβείας διεξήχθησαν σε δύο κύκλους ανά ημέρα, σε επαναλήψεις των 4 ανά κύκλο σε κάθε επίπεδο συγκέντρωσης κατά τη διάρκεια μιας περιόδου 15 ημερών για έναν συνολικό αριθμό 120 επαναλήψεων για κάθε επίπεδο συγκέντρωσης. Οι συντελεστές διακύμανσης (CV) ενός κύκλου και συνολικά υπολογίστηκαν σύμφωνα με την κατευθυντήρια γραμμή CLSI EP5-A2.<sup>41</sup>

Πίνακας 3Α.

IB10 sphingotest® SOB - Ακρίβεια δοκιμασίας για - cTnI

Δείγμα	Μέσος όρος (ng/mL)	Ακρίβεια στο πλαίσιο ενός κύκλου		Ολική ακρίβεια	
		Τυπική απόκλιση (ng/mL)	Συντελεστής διακύμανσης (%)	Τυπική απόκλιση (ng/mL)	Συντελεστής διακύμανσης (%)
1	<b>0,46</b>	0,06	12,6%	0,06	12,6%
2	<b>0,95</b>	0,11	12,0%	0,12	13,0%
3	<b>4,43</b>	0,41	9,4%	0,45	10,1%

Πίνακας 3Β.

IB10 sphingotest® SOB - Δοκιμασία ακρίβειας για - Δ-διμερές

Δείγμα	Μέσος όρος (ng/mL)	Ακρίβεια στο πλαίσιο ενός κύκλου		Ολική ακρίβεια	
		Τυπική απόκλιση (ng/mL)	Συντελεστής διακύμανσης (%)	Τυπική απόκλιση (ng/mL)	Συντελεστής διακύμανσης (%)
1	<b>452,6</b>	30,1	6,7%	30,1	6,7%
2	<b>843,9</b>	72,6	8,6%	75,5	9,0%

Η ακρίβεια της δοκιμασίας IB10 sphingotest® SOB προσδιορίστηκε χρησιμοποιώντας δείγματα όπου ανασυνδυασμένο NT-proBNP προστέθηκε σε φυσιολογικό ανθρώπινο πλάσμα σε τρεις συγκεντρώσεις (Πίνακας 3Γ). Οι μετρήσεις ακρίβειας εντός ενός κύκλου και ολικής ακρίβειας διεξήχθησαν σε δύο κύκλους ανά ημέρα, σε επαναλήψεις των 5 ανά κύκλο σε κάθε επίπεδο συγκέντρωσης κατά τη διάρκεια μιας περιόδου 20 ημερών για έναν συνολικό αριθμό 200 επαναλήψεων για κάθε επίπεδο συγκέντρωσης. Οι συντελεστές διακύμανσης (CV) ενός κύκλου και συνολικά υπολογίστηκαν σύμφωνα με την κατευθυντήρια γραμμή CLSI EP05-A3.<sup>41</sup>

Πίνακας 3Γ.

IB10 sphingotest® SOB - Ακρίβεια δοκιμασίας - NT-proBNP

Δείγμα	Μέσος όρος (pg/mL)	Ακρίβεια στο πλαίσιο ενός κύκλου		Ολική ακρίβεια	
		Τυπική απόκλιση (pg/mL)	Συντελεστής διακύμανσης (%)	Τυπική απόκλιση (pg/mL)	Συντελεστής διακύμανσης (%)
1	<b>130,07</b>	16,65	12,8%	17,95	13,8%
2	<b>434,19</b>	51,23	11,8%	53,84	12,4%
3	<b>1615,8</b>	184,20	11,4%	187,43	11,6%

**ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΜΕΤΑΞΥ ΟΛΟΚΛΗΡΟΥ ΑΙΜΑΤΟΣ εναντί ΠΛΑΣΜΑΤΟΣ**

Διεξήχθη συγκριτική μελέτη χρησιμοποιώντας δείγματα ολικού αίματος και πλάσματος. Χρησιμοποιώντας ανάλυση παλινδρόμησης Passing-Bablok για τη σύγκριση των συγκεντρώσεων στο ολικό αίμα (OA) έναντι των αντίστοιχων συγκεντρώσεων στο πλάσμα (ΠΛ) από δείγματα ίδιου υποκειμένου, προσδιορίστηκαν οι ακόλουθες σχέσεις:

OA = 1,00 (95% C.I. = [0,93-1,07]) ΠΛ + 0,01 ng/mL - cTnI

OA = 1,01 (95% C.I. = [0,97-1,06]) ΠΛ + 2,72 pg/mL - NT-proBNP

OA = 1,03 (95% C.I. = [0,979-1,087]) ΠΛ - 9,1 ng/mL - Δ-διμερές

## **Αναμενόμενες τιμές**

### **ΑΝΩ ΟΡΙΟ ΑΝΑΦΟΡΑΣ – cTnI**

Από έναν πληθυσμό 224 ατόμων, χρησιμοποιήθηκε η IB10 sphingotest® SOB για τον προσδιορισμό του άνω ορίου αναφοράς συγκέντρωσης της cTnI. Ο εν λόγω πληθυσμός περιελάμβανε φαινομενικά υγιή άτομα.

Το ανώτερο όριο αναφοράς 99ου εκατοστημορίου είναι 0,10 ng/mL.

### **ΣΥΝΙΣΤΩΜΕΝΕΣ ΤΙΜΕΣ ΚΑΤΩΦΛΙΟΥ ΑΠΟΦΑΣΗΣ – NT-proBNP**

Από βαθμονόμηση που βασίζεται στη δοκιμασία αναφοράς Roche Elecsys® proBNP όπως μετρήθηκε στα ανοσοδιαγνωστικά συστήματα Roche Elecsys και Ortho VITROS®, οι συνιστώμενες τιμές κατωφλίου απόφασης για την IB10 sphingotest® SOB (NT-proBNP) είναι:

Ασθενείς κάτω των 75 ετών: 125 pg/mL

Ασθενείς ηλικίας 75 ετών και άνω: 450 pg/mL

Κάθε εργαστήριο πρέπει να καθορίσει ένα εύρος αναφοράς που αντιπροσωπεύει τον πληθυσμό ασθενών που πρόκειται να αξιολογηθεί.

### **ΑΝΩ ΟΡΙΟ ΑΝΑΦΟΡΑΣ – Δ-διμερές**

Από έναν πληθυσμό 244 ατόμων, χρησιμοποιήθηκε η IB10 sphingotest® SOB για να προσδιοριστεί το ανώτερο όριο αναφοράς συγκέντρωσης του Δ-διμερούς. Ο εν λόγω πληθυσμός περιελάμβανε φαινομενικά υγιή άτομα. Το άνω όριο αναφοράς 95ου εκατοστημορίου, χρησιμοποιώντας ηπαρίνη λιθίου ως αντιπηκτικό, είναι 446,8 FEU ng/mL. Κάθε εργαστήριο πρέπει να καθορίσει ένα εύρος αναφοράς που αντιπροσωπεύει τον πληθυσμό ασθενών που πρόκειται να αξιολογηθεί στις εγκαταστάσεις του.

### **ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΜΕΘΟΔΩΝ**

Διεξήχθησαν μελέτες ισοδυναμίας μεταξύ της IB10 sphingotest® SOB, χρησιμοποιώντας τον αναλυτή Nexus IB10, και των δοκιμασιών Ortho VITROS® Troponin I ES και NT-proBNP.

#### **cTnI**

Ελέγχθηκε ένα σύνολο 253 δειγμάτων εντός ενός εύρους συγκέντρωσης της cTnI από 0,05 ng/mL έως 30 ng/mL. Η παλινδρόμηση Passing-Bablok ήταν:

**IB10 sphingotest® SOB (TnI) = 0,80 (VITROS TnI ES Test) + 0,00 ng/mL**

**Συντελεστής συσχέτισης, rho = 0,92**

#### **NT-proBNP**

Ελέγχθηκε ένα σύνολο 321 δειγμάτων εντός ενός εύρους συγκέντρωσης 30-5000 ng/mL. Η παλινδρόμηση Passing-Bablok ήταν:

**IB10 sphingotest® SOB (NT-proBNP) = 0,97 (δοκιμασία Roche Elecsys® proBNP II)-11,81 pg/mL**

**Συντελεστής συσχέτισης, r = 0,96**

#### **Δ-διμερές**

Ελέγχθηκε ένα σύνολο 197 δειγμάτων εντός ενός εύρους συγκέντρωσης του Δ-διμερούς από 100 FEU ng/mL έως 4000 FEU ng/mL. Η παλινδρόμηση Passing-Bablok ήταν:

**IB10 sphingotest® SOB (Δ-διμερές) = 1,21 (Cobas Integra Δ-διμερές) - 85,9 ng/mL**

**Συντελεστής συσχέτισης, rho = 0,87**

### **ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ**

1. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, on behalf of the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics—2012 update: a report from the American Heart Association. Circulation 2012;125:e2-e220.
2. Cardiovascular Diseases, World Health Organization factsheet. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/index.html>
3. World Health Organization. Report of the Joint International Society and Federation of Cardiology/World Health Organization Task Force on Standardization of Clinical Nomenclature. Nomenclature and criteria of diagnosis of ischemic heart disease. Circulation 1979;59:607-9.
4. Thygesen K, Alpert JS, Jaffee AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD; Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. third universal definition of myocardial infarction. Eur Heart J 2012;33:2551-67; Circulation 2012;126:2020-35; J Am Coll Cardiol 2012;60:1581-98.

5. Apple FS, Voss E, Lund L, et al. Cardiac troponin CK-MB and myoglobin for the early detection of acute myocardial infarction and monitoring of reperfusion following thrombolytic therapy. *Clin Chim Acta* 1995;237:59-66.
6. Adams JE, Bodor GS, Davila-Roman VG, et al. Cardiac troponin I: a marker with high specificity for cardiac injury. *Circulation* 1993;88:101-6.
7. Heidenreich PA, Alloggiamento T, Melsop K, et al. The prognostic value of troponin in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome: a meta analysis. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:478-85.
8. Morrow DA, Rifai N, Tanasjevic MJ, et al. Clinical efficacy of three assays for cardiac troponin I for risk stratification in acute coronary syndromes- a TIMI 11b substudy. *Clin Chem* 2000;46:453-60.
9. Reichlin T, Irfan A, Twerenbold R, et al. Utility of absolute and relative changes in cardiac troponin concentrations in the early diagnosis of acute myocardial infarction. *Circulation* 2011;124:136-45.
10. Jaffee AS, , Apple FS, Morrow A, et al. Being rational about (im)precision: a statement from the biochemistry subcommittee of the Joint European Society of Cardiology/ American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association/World Heart Federation Task Force for the Definition of Myocardial Infarction. *Clin Chem* 2010;56:941-3
11. Consensus Recommendations for the Management of Chronic Heart Failure. *AM J Cardiol* 1999;83(2A):1A-38A.
12. de Bold AJ. Heart atria granularity effects of changes in water-electrolyte balance. *Proc Soc Exp Biol Med* 1979;161:508-11.
13. de Bold AJ, Borenstein HB, Veress AT, et al. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extracts in rats. *Life Sci* 1981;28:89-94
14. Hall, C. Essential biochemistry and physiology of (NT-pro) BNP. *Eur J Heart Fail* 2004;6:257-60.
15. Gotze JP, Kastrup J. Plasma pro-brain natriuretic peptides are strong biochemical markers in clinical cardiology. *Scan J Clin Lab Invest* 2001;61, Suppl 234:47-51.
16. The Criteria Committee of the New York Heart Association. Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels. 9th ed. Boston, Mass: Little, Brown and Co; 1994:253-256.
17. Costello-Boerrigter LC, Burnett JC. The prognostic value of N-terminal proB-type natriuretic peptide. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2005;2:194-201.
18. Cowie MR, Jourdain P, Maisel A, et al. Clinical applications of B-type natriuretic peptide (BNP) testing. *Eur Heart J* 2003;24:1710-18.
19. Mair J, Hammerer-Lercher A, Puschendorf B. The Impact of cardiac natriuretic peptide determination on the diagnosis and management of heart failure. *Clin Chem Lab Med* 2001;39:571-88.
20. McDonagh TA, Holmer S, Raymond I, et al. NT-proBNP and the diagnosis of heart failure: a pooled analysis of three European epidemiological studies. *Eur J Heart Fail* 2004;6:269-73.
21. Anderson FA, Wheeler HB, Goldger RJ et al. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatalities of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 1991;151:933-8.
22. Kyrle PA, Eichinger S. Deep vein thrombosis. *Lancet* 2005;365:1163-74.
23. Carson JL, Kelley MA, Duff A, et al. The clinical course of pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1992;326:1240-5.
24. Perrier A, Roy PM, Aujesky D, et al. Diagnosing pulmonary embolism in outpatients with clinical assessment, d dimer measurement,venous ultrasound, and helical computed tomography: a multicenter management study. *Am J Med* 2004;116:291-9.
25. Budzynski AJ, Marder VJ, Parker ME, et al. Antigenic markers of fragment DD,a unique plasmic derivative of human crosslinked fibrin. *Blood* 1979;54:794-804.
26. O'Shaughnessy, D Makris, M, Lillicrap D, eds. In: Practical Hemostasis and Thrombosis, 2nd ed. Oxford, UK: Blackwell Publishing Ltd ;2012
27. Charles WF, Victor JM. A molecular model of plasmic degradation of crosslinked fibrin. *Semin Thromb Hemost* 1982;8:25-35.
28. DeLemos JA, Morrow DA, Bentley, et al. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2001;345:1014-21.
29. Jernberg T, Stridsberg M,Venge P, et al. N-terminal pro brain natriuretic peptide on admission for early risk stratification of patients with chest pain and no ST segment elevation. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:437-45.
30. Galvani M, Ferrini D, Ottani F. Natriuretic peptides for risk stratification of patients with acute coronary syndrome. *Eur J Heart Fail* 2004;6:327-33.
31. Ndreppepa MD,Braun S,Niemoller K, et al. Prognostic value of N-terminal brain natriuretic peptide in patients with chronic stable angina. *Circulation* 2005;112: 2102-7.
32. Peacock WF, De Marco T, Fonarow GC, et al. Cardiac troponin and outcome in acute heart failure. *N Engl J Med* 2008;358:2117-26
33. Xue Y, Clopton P, Peacock WF, Maisel A. Serial changes in high sensitive troponin I predict outcomes in patients with decompensated heart failure. *Eur J Heart Fail* 2011;13:37-42.
34. Sakhija R, Green S, Oestreicher EM, Sluss PM, et al. Amino-terminal pro-brain natriuretic peptide ,brain natriuretic peptide and troponin

- T for prediction of mortality in acute heart failure. *Clin Chem* 2007;53:412–20.
- 35. Sundstrom J, Ingelsson E, Berglund L, et al. Cardiac troponin-I and risk of heart failure: a community-based cohort study. *Eur Heart J* 2009;30:773–81.
  - 36. Di Nisio M, Squizzato A, Rutjes AWS, et al. Diagnostic accuracy of D-dimer test for exclusion of venous thromboembolism:a systematic review. *J Thromb Haemost* 2007;5:296–304.
  - 37. Buller HR, Ten Cate-Hoek AJ, Hoes AW, et al. Safely ruling out deep venous thrombosis in primary care. *Ann Intern Med* 2009;150:229–35.
  - 38. Lee-Lewandrowski E, Nichols J, Vann Cott E, et al. Implementation of a rapid whole blood D-dimer test in the emergency department of an urban academic medical center: impact on ED length of stay and ancillary test utilization. *Am J Clin Pathol* 2009;132:326–31.
  - 39. Tholen DW, Linnet K, Kondratovich M et al. NCCLS. Protocols for Determination of Limits of Detection and Limits of Quantitation; Approved Guideline, NCCLS document EP17-A, Volume 24 Number 35, 2004.
  - 40. McEnroe, RJ, Burnett, MF, Powers, DM, et al. CLSI Interference Testing in Clinical Chemistry; Approved Guideline – Second Edition. CLSI Document EP7-A2, Volume 25 Number 27, 2005.
  - 41. Tholen DW Kallner A, Kennedy JW et al. NCCLS. Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods: Approved Guideline-Second Edition. NCCLS document EP5-A2, Volume 25 Number 27, 2004.