

Dimension® EXL™ integrated chemistry system LOCI® Module

Flex® reagent cartridge

TNIH

See shaded sections: Updated information from 2018-03 version.

Issue Date 2019-08-19

LOCI High Sensitivity Troponin I

Intended Use: The High Sensitivity Troponin I (TNIH) assay is for *in vitro* diagnostic use in the quantitative measurement of cardiac troponin I in human serum or plasma using the Dimension® EXL™ integrated chemistry system with LOCI® module. The assay can be used to aid in the diagnosis of acute myocardial infarction (AMI).

Summary: Troponin I (TnI) exists in three distinct isoforms: cardiac muscle, slow-twitch skeletal muscle, and fast-twitch skeletal muscle.¹ Each isoform is encoded by a distinct gene, each with a unique amino acid sequence, leading to a 40% dissimilarity among isoforms.¹⁻⁴

Cardiac troponin I (cTnI) is an inhibitory protein of the troponin-tropomyosin complex. cTnI is the only TnI isotype present in the myocardium and is not expressed during any developmental stage in skeletal muscle.^{2,5,6} cTnI has a molecular weight of 24000 daltons.⁷

The cardiac form of TnI is further unique in that it has 31 additional amino acid residues on its N-terminal, not present in the skeletal forms, which allows for specific monoclonal antibody development.⁷ The cardiac specificity of this isoform improves the accuracy of detection of cardiac muscle ischemia in patients with acute or chronic skeletal muscle injury and possible concomitant myocardial injury, and is the basis for its selection as a cardiac marker in the diagnosis of AMI.^{1,3-5,7,8}

The Global MI Task Force's third version of the universal definition of myocardial infarction defined AMI as evidence of myocardial necrosis in a clinical setting consistent with acute myocardial ischemia.⁹ Under these circumstances, the following criterion meets the diagnosis of AMI.

Detection of a rise and/or fall of cardiac biomarker values (preferably cardiac troponin) with at least one value above the 99th percentile upper reference limit (URL) and with at least one of the following conditions:

- Symptoms of ischemia.
- New or presumed new significant ST-segment-T wave (ST-T) changes or new left bundle branch block (LBB).
- Development of pathological Q waves in the electrocardiogram (EKG).
- Imaging evidence of new loss of viable myocardium, or new regional wall motion abnormality.
- Identification of an intracoronary thrombus by angiography or autopsy.

Troponin values must be used in the context of the patient clinical presentation. Serial sampling is recommended to detect the temporal rise and fall of troponin levels characteristic of AMI. The demonstration of a temporal rise and fall in troponin is needed to distinguish AMI from troponin elevations associated with non-AMI conditions, such as renal failure, arrhythmias, pulmonary embolism, chronic renal disease, myocarditis, and cardiotoxicity.⁹⁻¹⁴

The IFCC Task Force on Clinical Applications of Cardiac Bio-Markers defines a troponin assay as a high-sensitivity assay if it meets the following criteria.¹²

- Total imprecision (CV) at the 99th percentile value should be at or below 10%.
- Measurable concentrations should be attainable at concentrations above the limit of detection (LoD) in at least 50% of healthy subjects.

Principles of Procedure: The Dimension® EXL™ TNIH assay is a homogeneous, sandwich chemiluminescent immunoassay based on LOCI® technology. The LOCI® reagents include two synthetic bead reagents and two biotinylated anti-cardiac troponin I monoclonal antibody fragments. The first bead reagent (Sensibeads) is coated with streptavidin and contains photosensitizer dye. The second bead reagent (Chemibeads) is coated with a third anti-cardiac troponin I monoclonal antibody and contains chemiluminescent dye. Sample is incubated with Chemibeads and biotinylated antibodies to form bead-cardiac troponin I-biotinylated antibody sandwiches. Sensibeads are added and bind to the biotin to form bead-pair immunocomplexes. Illumination of the complex at 680 nm generates singlet oxygen from Sensibeads which diffuses into the Chemibeads, triggering a chemiluminescent reaction. The resulting signal is measured at 612 nm and is a direct function of the cardiac troponin I concentration in the sample.¹⁵⁻¹⁷

Reagents

Wells ^a	Form	Ingredient	Concentration ^{b,c}	Source
1-2	Liquid	Biotinylated Antibody ^c Biotinylated Antibody	5 µg/mL 2 µg/mL	Mouse monoclonal Sheep monoclonal
3-4	Liquid	Troponin I Chemibeads ^c	30 µg/mL	Sheep monoclonal
5-6	Liquid	Streptavidin Sensibead ^c	975 µg/mL	Recombinant <i>E. coli</i>
7-8	Liquid	Assay Buffer		

a. Wells are numbered consecutively from the wide end of the cartridge.

b. Nominal value per test at manufacture.

c. Contains buffers, stabilizers and preservatives.

Risk and Safety:



H317
P280, P272, P302 + P352, P333 + P313, P363, P501

Warning!

May cause an allergic skin reaction.

Wear protective gloves/protective clothing/eye protection/face protection. Contaminated work clothing should not be allowed out of the workplace. IF ON SKIN: Wash with plenty of soap and water. If skin irritation or rash occurs: Get medical advice/attention. Wash contaminated clothing before reuse. Dispose of contents and container in accordance with all local, regional, and national regulations.

Contains: 5-chloro-2-methyl-3(2h)-isothiazolone mixture with 2-methyl-3(2h)-isothiazolone

Safety data sheets (MSDS/SDS) available on siemens.com/healthcare

Precautions: Used HM reaction vessels contain human body fluids; handle with appropriate care to avoid skin contact or ingestion.

Caution: Federal (USA) law restricts this device to sale by or on the order of a licensed healthcare professional.

For *in vitro* diagnostic use.

Reagent Preparation: All reagents are liquid and ready to use.

Store at: 2–8°C

Expiration: Refer to carton for expiration date of individual unopened reagent cartridges. Sealed wells on the instrument are stable for 30 days.

Open Well Stability: 7 days for wells 1–8.

Specimen Collection and Handling: Recommended specimen types: serum or plasma (lithium heparin). Observe universal precautions when collecting specimens. Handle all specimens as if they are capable of transmitting disease.¹⁸

Samples and controls stabilized with sodium azide cannot be used.

Serum or plasma samples can be collected using recommended procedures for collection of diagnostic blood specimens by venipuncture.¹⁹

Follow the instructions provided with your specimen collection device for use and processing.²⁰

Complete clot formation should take place before centrifugation. Serum should be physically separated from cells as soon as possible with a maximum limit of two hours from the time of collection.²¹

The use of one sample type (either lithium heparin or serum) is recommended for troponin analysis when collecting serial samples from the same patient.

Samples must be free of fibrin or other particulate matter. The presence of fibrin, red blood cells, or suspended particles may lead to inaccurate results. Serum samples that contain suspended fibrin particles or erythrocyte stroma must be re-centrifuged before testing.

If clotting time is increased due to thrombolytic or anticoagulant therapy, the use of plasma specimens will allow for faster sample processing and reduce the risk of micro-clots, fibrin or particulate matter.

For plasma specimens, avoid transferring white blood cells or platelets from the layer located just above the red blood cells.

If a fixed angle rotor is used for centrifugation, care should be taken to avoid re-suspending cellular material (platelets) upon removal from the centrifuge.

Separated samples are stable for 8 hours at room temperature and for 24 hours when stored at 2–8°C. Samples can be frozen at or below -20°C for up to 40 days in a non-frost free freezer and at or below -70°C for up to 1 year. Do not store frozen samples in an automatic defrosting freezer (frost free freezer).

Freeze samples only once and mix thoroughly after thawing. Frozen samples must be centrifuged at 2200 x g for 10 minutes after thawing, before analysis. Samples containing precipitates must be centrifuged before performing the assay.

The purpose of specimen storage information is to provide guidance to users; however, users may validate their own procedures for storing patient samples.

Procedure

Materials Provided

TNIH Flex reagent cartridge, Cat. No. RF627

Materials Required But Not Provided

LOCI TNIH CAL, Cat. No. RC627
HM reaction vessels, Cat. No. RXV1A
CTNI SDIL, Cat. No. KD692
Quality Control Materials

Test Steps

Sampling, reagent delivery, mixing, and processing are automatically performed by the Dimension® EXL™ integrated chemistry system. For details of this processing, refer to your Dimension® EXL™ Operator's Guide.

Test Conditions	
Sample Volume (delivered to the HM reaction vessel)	10 µL
Chemibead Reagent Volume	20 µL
Biotinylated Antibody Reagent Volume	20 µL
Sensibead Volume	20 µL
Assay Buffer Volume	100 µL
Temperature	37°C
Reaction Time	10 minutes
Wavelength	Illumination (680 nm) Emission (612 nm)
Type of Measurement	Chemiluminescence
Calibration	
Assay Range	4.0-25,000 pg/mL [ng/L] ^d
Calibration Material	LOCI TNIH CAL Cat. No. RC627
Calibration Scheme	5 levels, Level 1 n=5, Levels 2-5 n=3
Units	pg/mL [ng/L] (pg/mL x 1) = [ng/L]
Typical Calibration Levels	Level 1 - 0 pg/mL [ng/L] Level 2 - 60 pg/mL [ng/L] Level 3 - 500 pg/mL [ng/L] Level 4 - 8000 pg/mL [ng/L] Level 5 - 27,000 pg/mL [ng/L]
Calibration Frequency	Every 21 days for any one lot
A new calibration is required	- For each new lot of Flex® reagent cartridges - After major maintenance or service, if indicated by quality control results - As indicated in laboratory quality control procedures - When required by government regulations
d. Système International d'Unités [SI Units] are in brackets.	

Quality Control

Follow government regulations or accreditation requirements for quality control frequency. At least once each day of use, analyze two levels of a Quality Control (QC) material with known cardiac troponin I concentrations. Follow your laboratory internal QC procedures if the results obtained are outside acceptable limits.

Results: The instrument calculates the concentration of cardiac troponin I in pg/mL [ng/L] using the calculation scheme described in your Dimension® EXL™ Operator's Guide.

Results of this test should always be interpreted in conjunction with the patient's medical history, clinical presentation and other findings.

Analytical Measurement Range (AMR): 4.0 – 25,000.0 pg/mL [ng/L]

This is the range of analyte values that can be measured directly from the specimen without any dilution or pretreatment that is not part of the usual analytical process and is equivalent to the assay range.

- Samples with results in excess of 25,000.0 pg/mL [ng/L] should be repeated on dilution.

Manual Dilution: Dilute with CTNI Sample Diluent (Cat. No. KD692) to obtain results within reportable range. Enter the dilution factor on the instrument, but no greater than 1:5. Reassay. Resulting readout is corrected for dilution. Refer to your Dimension® EXL™ Operator's Guide.

- Samples with results less than 4.0 pg/mL [ng/L] should be reported as "less than 4.0 pg/mL [ng/L]".

Limitations of Procedure

The use of one sample type (either lithium heparin or serum) is recommended for troponin analysis when collecting serial samples from the same patient.

If clotting time is increased due to thrombolytic or anticoagulant therapy, using serum samples may increase the risk of micro-clots, fibrin, or particulate matter. Lithium heparin plasma is the preferred sample type for patients undergoing anticoagulant therapy.

Patient samples may contain heterophilic antibodies or cardiac troponin-specific autoantibodies that could react in immunoassays to give falsely elevated or depressed results. This assay has been designed to minimize interference from heterophilic antibodies. Nevertheless, complete elimination of this interference from all patient specimens cannot be guaranteed. A test result that is inconsistent with the clinical picture and patient history should be interpreted with caution.²²⁻²⁴

Samples from patients receiving preparations of mouse monoclonal antibodies for therapy or diagnosis may contain human anti-mouse antibodies (HAMA). Such samples may show either falsely elevated or falsely depressed values.²⁵

Specimens that contain biotin at a concentration of 300 ng/mL demonstrate a less than or equal to 10% change in results. Biotin concentrations greater than this may lead to falsely depressed results for patient samples. Results from patients taking biotin supplements or receiving high-dose biotin therapy should be interpreted with caution due to possible interference with this test.

Dextran 40 at 60 g/L increases the troponin result in plasma at 33.0 pg/mL [ng/L] by 16.0%. At 1089.3 pg/mL [ng/L] of troponin in plasma, Dextran 40 at 60 g/L increases results by 4%. In serum at 41.4 pg/mL [ng/L] and 1167.3 pg/mL [ng/L] of troponin Dextran 40 at 60 g/L results in ~4% and 1% bias respectively. Dextran 40 interference of <10% was observed at a Dextran 40 concentration of 15 g/L when tested in plasma and serum at the above concentrations of analyte.

Protein Gamma Globulin at 6 g/dL causes anomalous results in serum and plasma at approximately 40 pg/mL [ng/L] and 1000 pg/mL [ng/L] of troponin.

The instrument reporting system contains flags and comments to provide the user with information regarding instrument processing errors, instrument status information and potential errors in TNIH results. Refer to your Dimension® EXL™ Operator's Guide for the meaning of report flags and comments. Any report containing flags and/or comments should be addressed according to your laboratory's procedure manual and not reported.

Maximum Observed Repeatability

The expected maximum observed standard deviations for repeatability (within-run precision) using n=5 replicates at the following TNIH concentrations are:

Concentration	Acceptable SD Maximum
50.0 pg/mL [ng/L]	4.8 pg/mL [ng/L]
500.0 pg/mL [ng/L]	33.5 pg/mL [ng/L]

A system malfunction may exist if the maximum 5-test SD precision is exceeded.

Expected Results

Serum and lithium heparin specimens were collected from apparently healthy individuals from the United States who ranged in age from 22–91 years of age. Each specimen was frozen, thawed and assayed once. The 99th percentile values were determined using the non-parametric statistical method described in CLSI Guidance EP28-A3c.²⁶ Sample type, gender, and age had no statistically significant effect on the 99th percentile.

The combined gender and the more commonly used sample type of lithium heparin were used to determine the overall observed 99th percentile of 60.4 pg/mL [ng/L]. The potential range of results for the 99th percentile is 43.2–81.3 pg/mL [ng/L] for the Dimension® EXL™ family of systems, dependent upon instrument and reagent lot.

n	Age (years)	99th Percentile pg/mL [ng/L]	90% CI ^e pg/mL [ng/L]
2020	22–91	60.4	43.2–81.3

^e Confidence interval

The 99th percentile values determined for lithium heparin (female, male, and combined), and for serum (female, male, and combined) are shown in the following table for informational purposes. The 90% confidence intervals demonstrate that there is no statistical basis for using separate 99th percentile values based on gender or sample type.

Sample Type	Gender	n	99th Percentile pg/mL [ng/L]	90% CI ^f pg/mL [ng/L]
Lithium Heparin	Female	1017	51.4	35.6–109.2
	Male	1003	76.2	42.3–117.0
	Combined	2020	60.4	43.2–81.3
Serum	Female	1013	47.8	36.3–111.0
	Male	1001	71.8	40.4–114.9
	Combined	2014	58.2	45.6–75.3

^f Confidence interval

Each laboratory should establish its own expected values for TNIH as performed on the Dimension® EXL™ system.

The Dimension® EXL™ TNIH assay meets the IFCC Task Force on Clinical Applications of Cardiac Bio-Markers' definition of a high-sensitivity troponin assay.¹²

- Total imprecision (CV) at the 99th percentile value should be at or below 10%.
 - The 10% CV (Within-Lab Imprecision) for the Dimension® EXL™ TNIH assay was measured to be 12.0 pg/mL [ng/L].
- Measurable concentrations should be attainable at concentrations above the limit of detection (LoD) in at least 50% of healthy subjects.
 - Greater than 50% of the healthy patient population used to determine the 99th percentile produced a value above the LoD.

Clinical Performance

A prospective study was performed to assess diagnostic accuracy for 2409 subjects in both serum and lithium heparin plasma sample types. Specimens were collected at 29 emergency departments across the United States, from subjects presenting with symptoms consistent with acute coronary syndrome (ACS).

All subject diagnoses were adjudicated by panels of certified cardiologists and emergency physicians according to the Third Universal Definition Of Myocardial Infarction consensus guideline endorsed by the European Society of Cardiology (ESC), the American College of Cardiology Foundation (ACCF), the American Heart Association (AHA), and the World Heart Federation (WHF).⁹ The observed AMI prevalence in this study was 12.9%.

The results were analyzed using the serial sampling time points collected during the emergency department visit. A positive is defined as a sample exceeding the 99th percentile cutoff at the particular time point. The results using the overall 99th percentile of 60.4 pg/mL [ng/L] are summarized in Table 1. Gender-specific data are presented in Tables 2 and 3.

Elevated Tnl Values in Patients Without AMI

There were 2098 patients without AMI in the Dimension® EXL™ TNIH clinical trial, 227 (11%) of them had at least one Dimension® EXL™ TNIH test result above the 99th percentile (>60.4 pg/mL [ng/L]) on one or more of the serial draws.

Many of these patients had one or more of the acute or chronic conditions that can cause myocardial injury.^{9-14, 27-34}

Of the patients without AMI, 88% (200 of the 227) were found to have one or more of the following conditions:

Cardiac conditions: Angina, Atrial fibrillation, Cardiomyopathy, Coronary artery disease, Heart failure, Hypertensive urgency, Pericarditis, Recent cardiac intervention, Severe valvular heart disease, Tachycardia

Non-cardiac conditions: Chronic lung disease, Cardiac contusion related to a traumatic injury, Renal failure, Pneumonia, Pulmonary embolism, Shock, Systemic sclerosis

Table 1: EXL clinical concordance pooled gender calculated using the overall 99th percentile of 60.4 pg/mL [ng/L]

Sensitivity				Specificity			Positive Predictive Value			Negative Predictive Value		
Time Point (hours)	n	%	95% CI	n	%	95% CI	n	%	95% CI	n	%	95% CI
Lithium Heparin Plasma												
Baseline	291	83.5	78.8–87.3	2035	91.3	90.0–92.5	420	57.9	53.1–62.5	1906	97.5	96.7–98.1
≥0.75–<1.5	257	88.3	83.8–91.7	1895	91.5	90.1–92.6	389	58.4	53.4–63.1	1763	98.3	97.6–98.8
≥1.5–<2.5	134	91.0	85.0–94.8	1040	90.1	88.1–91.8	225	54.2	47.7–60.6	949	98.7	97.8–99.3
≥2.5–<3.5	112	92.9	86.5–96.3	696	90.5	88.1–92.5	170	61.2	53.7–68.2	638	98.7	97.5–99.4
≥3.5–<9	245	93.9	90.1–96.3	1134	87.0	85.0–88.9	377	61.0	56.0–65.8	1002	98.5	97.5–99.1
≥9–24	226	91.6	87.2–94.6	898	87.4	85.1–89.4	320	64.7	59.3–69.7	804	97.6	96.3–98.5
Serum												
Baseline	296	83.4	78.8–87.2	2049	91.8	90.5–92.9	416	59.4	54.6–64.0	1929	97.5	96.7–98.1
≥0.75–<1.5	253	85.4	80.5–89.2	1902	91.8	90.5–92.9	372	58.1	53.0–63.0	1783	97.9	97.2–98.5
≥1.5–<2.5	133	88.7	82.2–93.0	1047	90.5	88.6–92.2	217	54.4	47.7–60.9	963	98.4	97.4–99.1
≥2.5–<3.5	114	90.4	83.5–94.5	697	90.7	88.3–92.6	168	61.3	53.8–68.3	643	98.3	97.0–99.0
≥3.5–<9	246	93.1	89.2–95.6	1133	87.8	85.8–89.6	367	62.4	57.3–67.2	1012	98.3	97.3–98.9
≥9–24	227	92.1	87.8–94.9	901	87.9	85.6–89.9	318	65.7	60.3–70.7	810	97.8	96.5–98.6

The results using the female 99th percentile values of 47.8 pg/mL [ng/L] for serum and 51.4 pg/mL [ng/L] for lithium heparin are summarized in Table 2.

Table 2: EXL clinical concordance for females using the female-specific 99th percentile cutoff of 47.8 pg/mL [ng/L] for serum samples and 51.4 pg/mL [ng/L] for lithium heparin samples

Sensitivity				Specificity			Positive Predictive Value			Negative Predictive Value		
Time Point (hours)	n	%	95% CI	n	%	95% CI	n	%	95% CI	n	%	95% CI
Lithium Heparin Plasma												
Baseline	101	87.1	79.2–92.3	912	91.9	89.9–93.5	162	54.3	46.6–61.8	851	98.5	97.4–99.1
≥0.75–<1.5	91	90.1	82.3–94.7	843	91.6	89.5–93.3	153	53.6	45.7–61.3	781	98.8	97.8–99.4
≥1.5–<2.5	44	95.5	84.9–98.7	436	92.4	89.6–94.6	75	56.0	44.7–66.7	405	99.5	98.2–99.9
≥2.5–<3.5	40	95.0	83.5–98.6	326	89.0	85.1–91.9	74	51.4	40.2–62.4	292	99.3	97.5–99.8
≥3.5–<9	88	94.3	87.4–97.5	475	88.0	84.8–90.6	140	59.3	51.0–67.1	423	98.8	97.3–99.5
≥9–24	74	93.2	85.1–97.1	364	87.6	83.9–90.6	114	60.5	51.4–69.0	324	98.5	96.4–99.3
Serum												
Baseline	103	85.4	77.4–91.0	917	91.8	89.9–93.4	163	54.0	46.3–61.5	857	98.2	97.1–98.9
≥0.75–<1.5	89	88.8	80.5–93.8	841	91.1	89.0–92.8	154	51.3	43.5–59.1	776	98.7	97.6–99.3
≥1.5–<2.5	45	95.6	85.2–98.8	432	91.9	88.9–94.1	78	55.1	44.1–65.7	399	99.5	98.2–99.9
≥2.5–<3.5	40	92.5	80.1–97.4	329	88.8	84.9–91.7	74	50.0	38.9–61.1	295	99.0	97.1–99.7
≥3.5–<9	88	95.5	88.9–98.2	481	88.1	85.0–90.7	141	59.6	51.3–67.3	428	99.1	97.6–99.6
≥9–24	77	93.5	85.7–97.2	364	87.1	83.3–90.1	119	60.5	51.5–68.8	322	98.4	96.4–99.3

The results using the male 99th percentile values of 71.8 pg/mL [ng/L] for serum and 76.2 pg/mL [ng/L] for lithium heparin are summarized in Table 3.

Table 3: EXL clinical concordance for males using the male-specific 99th percentile cutoff of 71.8 pg/mL [ng/L] for serum samples and 76.2 pg/mL [ng/L] for lithium heparin samples

Sensitivity				Specificity			Positive Predictive Value			Negative Predictive Value		
Time Point (hours)	n	%	95% CI	n	%	95% CI	n	%	95% CI	n	%	95% CI
Lithium Heparin Plasma												
Baseline	190	80.5	74.3–85.5	1123	91.9	90.2–93.4	244	62.7	56.5–68.5	1069	96.5	95.3–97.5
≥0.75–<1.5	166	82.5	76.0–87.6	1052	92.1	90.3–93.6	220	62.3	55.7–68.4	998	97.1	95.9–98.0
≥1.5–<2.5	90	83.3	74.3–89.6	604	90.7	88.2–92.8	131	57.3	48.7–65.4	563	97.3	95.7–98.4
≥2.5–<3.5	72	87.5	77.9–93.3	370	91.6	88.4–94.0	94	67.0	57.0–75.7	348	97.4	95.2–98.6
≥3.5–<9	157	89.8	84.1–93.6	659	89.1	86.5–91.2	213	66.2	59.6–72.2	603	97.3	95.7–98.4
≥9–24	152	89.5	83.6–93.4	534	89.5	86.6–91.8	192	70.8	64.0–76.8	494	96.8	94.8–98.0
Serum												
Baseline	193	81.3	75.3–86.2	1132	91.5	89.8–93.0	253	62.1	55.9–67.8	1072	96.6	95.4–97.6
≥0.75–<1.5	164	83.5	77.1–88.4	1061	91.7	89.9–93.2	225	60.9	54.4–67.0	1000	97.3	96.1–98.1
≥1.5–<2.5	88	84.1	75.0–90.3	615	90.6	88.0–92.6	132	56.1	47.5–64.2	571	97.5	95.9–98.5
≥2.5–<3.5	74	86.5	76.9–92.5	368	91.3	88.0–93.8	96	66.7	56.8–75.3	346	97.1	94.8–98.4
≥3.5–<9	158	89.9	84.2–93.7	652	88.7	86.0–90.9	216	65.7	59.2–71.7	594	97.3	95.7–98.3
≥9–24	150	90.0	84.2–93.8	537	89.4	86.5–91.7	192	70.3	63.5–76.3	495	97.0	95.1–98.2

The cutoff, sensitivity, and specificity information above should only be used as a guide when determining the appropriate cutoff for your institution. Because sensitivity and specificity are influenced by the cutoff, laboratories should select a cutoff based on their specific sensitivity and specificity requirements.

Specific Performance Characteristics

The following data represent typical performance for the Dimension® EXL™ System.

Material	Mean pg/mL [ng/L]	Precision ^a		Within-Lab	
		Repeatability		SD	
		SD ⁱ pg/mL [ng/L]	%CV ⁱ	SD pg/mL [ng/L]	%CV
Serum 1	13.8	0.65	4.7	0.83	6.0
Serum 2	178.4	2.79	1.6	5.86	3.3
Serum 3	1537.5	21.64	1.4	68.11	4.4
Serum 4	7945.8	163.57	2.1	306.73	3.9
Serum 5	19,524	671.18	3.4	1428.83	7.3
Plasma	48.0	1.11	2.3	2.87	6.0
QC	7411.7	145.59	2.0	246.56	3.3

g. CLSI EP05-A3³⁵ was used. During each day of testing, two separate runs with two test samples for each test material were analyzed for 20 days for a total of 80 replicates.

h. Standard Deviation

i. Coefficient of Variation

Hemolysis, Icterus, Lipemia (HIL) Interference

The TNIH assay was evaluated for interference according to CLSI EP07-A2.³⁶ Bias is the difference in the results between the control sample (without the interferent) and the test sample (contains the interferent) expressed in percent. Serum and lithium heparin test sample ranges were 40± 20 pg/mL [ng/L] and 1350 ± 650 pg/mL [ng/L]. Bias exceeding 10% is considered interference.

Substance Tested	Substance concentration	Bias (%)*
Hemoglobin hemolysate (monomer)	400 mg/dL [0.25 mmol/L]	≤ 10
Bilirubin (conjugated)	30 mg/dL [356 µmol/L]	≤ 10
Bilirubin (conjugated)	40 mg/dL [475 µmol/L]	-11
Bilirubin (unconjugated)	40 mg/dL [684 µmol/L]	≤ 10
Lipemia (Intralipid®)	3000 mg/dL [33.9 mmol/L]	≤ 10

Intralipid® is a registered trademark of Fresenius Kabi AD, Bad Homburg, Germany.

*Analyte results should not be corrected based on this bias.

Non-Interfering Substances

The following substances have no significant effect (less than or equal to 10% or ± 5.0 pg/mL [ng/L] whichever is greater) in the TNIH assay when added to serum and lithium heparin plasma pools with troponin levels of 40±20 pg/mL [ng/L] and 1350±650 pg/mL [ng/L] at the low/therapeutic and high/toxic concentrations indicated.

Potential Interferent	Low or Therapeutic Concentration		High or Toxic Concentration	
	Conventional Units	SI Units	Conventional Units	SI Units
Abciximab	0.4 mg/dL	NA	4.0 mg/dL	NA
Acetaminophen	2.0 mg/dL	133 µmol/L	20.0 mg/dL	1324 µmol/L
Acetylsalicylic Acid	26.1 mg/dL	1.45 mmol/L	65.2 mg/dL	3.62 mmol/L
Allopurinol	1.3 mg/dL	91.9 µmol/L	4.0 mg/dL	294 µmol/L
Amiodarone	0.2 mg/dL	2.6 µmol/L	0.6 mg/dL	8.92 µmol/L
Ampicillin	1.1 mg/dL	29.1 µmol/L	5.6 mg/dL	152 µmol/L
Ascorbic Acid	1.2 mg/dL	68.5 µmol/L	6.0 mg/dL	342 µmol/L
Atenolol	0.1 mg/dL	4.1 µmol/L	1.0 mg/dL	37.6 µmol/L
Caffeine	1.3 mg/dL	64.4 µmol/L	6.0 mg/dL	308 µmol/L
Captopril	0.1 mg/dL	4.6 µmol/L	0.5 mg/dL	23 µmol/L
Cefoxitin	12.63 mg/dL	281 µmol/L	69.5 mg/dL	1546 µmol/L
Cholesterol	NA ⁱ	NA ⁱ	300 mg/dL	7.8 mmol/L
Cinnarizine	0.0285 mg/dL	0.8 µmol/L	2.5 mg/dL	67.8 µmol/L
Clopidogrel	0.32 mg/dL	9.9 µmol/L	7.5 mg/dL	233 µmol/L
Cocaine	0.05 mg/dL	1.6 µmol/L	1.0 mg/dL	33 µmol/L
Dextran 40	15 g/L	375 µmol/L	45 g/L	1125 µmol/L
Digitoxin	17 ng/mL	22.2 nmol/L	60 ng/mL	78.4 nmol/L
Digoxin	1.4 ng/mL	1.8 nmol/L	6.1 ng/mL	7.8 nmol/L
Diltiazem	0.025 mg/dL	0.55 µmol/L	0.68 mg/dL	15 µmol/L
Disopyramide	0.45 mg/dL	10.4 µmol/L	1.3 mg/dL	29.5 µmol/L
Dopamine	0.04 mg/dL	1.96 µmol/L	0.11 mg/dL	5.87 µmol/L
Doxycycline	1.1 mg/dL	22.5 µmol/L	3.2 mg/dL	67.5 µmol/L
Erythromycin	1.1 mg/dL	15 µmol/L	6.0 mg/dL	81.6 µmol/L
Furosemide	2.0 mg/dL	60.4 µmol/L	6.0 mg/dL	181 µmol/L
Ibuprofen	4.0 mg/dL	194.3 µmol/L	50 mg/dL	2425 µmol/L
Isosorbide Dinitrate	50.1 ng/mL	212 nmol/L	150.2 ng/mL	636 nmol/L
Lisinopril	0.01 mg/dL	0.25 µmol/L	0.03 mg/dL	0.74 µmol/L
Low MW Heparin	0.85 U/mL	NA	2.0 U/mL	NA
Lovastatin	17.2 ng/mL	42.4 nmol/L	80 ng/mL	197.8 nmol/L
Methotrexate	50 mg/dL	1.1 mmol/L	91 mg/dL	2 mmol/L
Methyldopa	0.48 mg/dL	20.1 µmol/L	1.69 mg/dL	70.9 µmol/L
Methylprednisolone	1.65 mg/dL	44 µmol/L	4.0 mg/dL	106.8 µmol/L
Mexiletine	0.15 mg/dL	7 µmol/L	0.48 mg/dL	22.3 µmol/L
Nicotine	0.004 mg/dL	0.2 µmol/L	0.10 mg/dL	6.2 µmol/L

Nifedipine	0.013 mg/dL	361.3 nmol/L	0.04 mg/dL	1156.1 nmol/L
Nitrofurantoin	0.20 mg/dL	8.4 µmol/L	0.40 mg/dL	16.8 µmol/L
Nitroglycerine	7.5 ng/mL	33 nmol/L	160 ng/mL	704.5 nmol/L
Phenobarbital	2.5 mg/dL	107.8 µmol/L	10.0 mg/dL	431.5 µmol/L
Phenytoin	1.36 mg/dL	49.6 µmol/L	5.43 mg/dL	198 µmol/L
Primidone	1.1 mg/dL	48.2 µmol/L	4.0 mg/dL	183.5 µmol/L
Propranolol	0.06 mg/dL	1.93 µmol/L	0.23 mg/dL	7.71 µmol/L
Protein, Albumin	NA ⁱ	NA ⁱ	6 g/dL	60 g/L
Protein, Gamma Globulin	2.5 g/dL	NA	NA	NA
Protein, Total	NA ⁱ	NA ⁱ	12 g/dL	NA
Quinidine	0.38 mg/dL	11.7 µmol/L	1.2 mg/dL	37 µmol/L
Rheumatoid Factor	750 IU/mL	NA	1500 IU/mL	NA
Simvastatin	0.004 ug/mL	0.01 µmol/L	32 ug/mL	76.5 µmol/L
Theophylline	1.25 mg/dL	69.4 µmol/L	4.0 mg/dL	222.2 µmol/L
Tissue plasminogen activator (TPA)	0.52 µg/mL	NA	2.3 µg/mL	NA
Thyroxine	0.023 mg/dL	0.3 µmol/L	0.06 mg/dL	0.8 µmol/L
Triglyceride	500 mg/dL	NA	1000 mg/dL	NA
Trimethoprim	1.25 mg/dL	43.1 µmol/L	4.0 mg/dL	138.3 µmol/L
Verapamil	0.035 mg/dL	0.8 µmol/L	0.22 mg/dL	4.4 µmol/L
Warfarin	0.20 mg/dL	6.6 µmol/L	1.0 mg/dL	32.5 µmol/L

j. Low level testing is not relevant for this endogenous substance.

Hook Effect

The Dimension® EXL™ TNIH assay shows no hook effect up to 1,000,000 pg/mL [ng/L].

Specificity

The TNIH assay shows high specificity for cTnl. The following compounds were added at the concentrations indicated to serum and lithium heparin samples with cTnl concentrations of less than 4.0 pg/mL [ng/L] and 20–60 pg/mL [ng/L]. TNIH assay results from the spiked samples were compared with those of unspiked control samples. Percent cross-reactivity is calculated as:

$$\% \text{ Cross-reactivity} = \frac{[\text{measured analyte}] - [\text{control analyte}]}{[\text{cross-reactant}]} \times 100$$

Cross-reactant	Amount ng/mL [µg/L]	Cross-reactivity (%)
Cardiac Troponin T	1000	0.003
Skeletal Troponin I	1000	0.001
Tropomyosin	1000	ND
Actin	1000	ND
Troponin C	1000	ND
Myosin Light Chain	1000	ND
Myoglobin	1000	ND
CK-MB	1000	ND

*ND= Not detectable

Limit of Detection and Limit of Blank

The limit of blank (LoB) and limit of detection (LoD) were determined as described in CLSI Document EP17-A2.³⁷

The limit of blank (LoB) is defined as the highest measurement result that is likely to be observed for a blank sample. The Dimension® EXL™ TNIH assay has an LoB of 1.1 pg/mL [ng/L].

The limit of detection (LoD) is defined as the lowest concentration of cTnl that can be detected with 95% probability. The observed LoD ranged from 1.0–2.5 pg/mL [ng/L] across three reagent lots. The Dimension® EXL™ TNIH assay has an LoD of 2.7 pg/mL [ng/L].

Limit of Quantitation

The limit of quantitation (LoQ) was determined as described in CLSI Document EP17-A2.³⁷

The LoQ is defined as the lowest concentration of cTnl that can be detected at a total CV of 20%. The Dimension® EXL™ TNIH assay has an LoQ of 4.0 pg/mL [ng/L].

Linearity

The Dimension® EXL™ TNIH assay is linear from 4.0–25,000 pg/mL [ng/L].

Linearity was evaluated according to CLSI Document EP06-A.³⁸ Native serum and lithium heparin plasma samples were used to create a dilution series for each sample type by mixing high and low level samples. The resulting sample mixtures were tested with the Dimension® EXL™ TNIH assay.

Dimension®, LOCI®, Flex®, Vista® and EXL™ are trademarks of Siemens Healthcare Diagnostics.

©2017 Siemens Healthcare Diagnostics

All rights reserved.

Dimension® EXL™ integrated chemistry system LOCI® Module

Flex® reagent cartridge

TNIH

Siehe schraffierte Abschnitte; Aktualisierte Informationen gegenüber der Version 2018-03.

Ausgabedatum 2019-08-19

LOCI High Sensitivity Troponin I-Test

Verwendungszweck: Der High Sensitivity Troponin-I-Test (TNIH) ist ein *In-vitro*-Diagnostikum zur quantitativen Bestimmung des kardialen Troponin I in Humanserum oder -plasma auf dem integrierten Analysensystem Dimension® EXL™ mit dem LOCI®-Modul. Der Test wird in der Diagnostik des akuten Myokardinfarkts (AMI) verwendet.

Zusammenfassung: Troponin-I (TnI) existiert in drei verschiedenen Isotypen im Herzmuskel, in der schnell kontrahierenden Skelettmuskulatur und in der langsam kontrahierenden Skelettmuskulatur.¹ Beide Isotypen werden durch unterschiedliche Gene kodiert, die eine jeweils eigene Aminosäuresequenz aufweisen und zu einer Heterogenität der Isotypen von 40 % führen.¹⁻⁴

Kardiales Troponin I (cTnI) ist ein inhibitorisches Protein des Troponin-Tropomyosin-Komplexes. cTnI ist der einzige im Myokard auftretende TnI-Isotyp und wird in keinem Entwicklungsstadium in den Skelettmuskeln exprimiert.^{2,5,8} cTnI hat ein Molekulargewicht von 24.000 Dalton.⁷

Die kardiale Form von TnI ist außerdem durch 31 zusätzliche Aminosäurereste am N-Terminus gekennzeichnet, die nicht in den Skelettmuskel-Isotypen vorkommen und die eine spezifische monoklonale Antikörperentwicklung ermöglichen.⁷ Die kardiale Spezifität dieses Isotyps verbessert die Genauigkeit einer Erkennung von kardialer Muskelschädigung bei Patienten mit akuter oder chronischer Skelettmuskelschädigung und möglicher begleitender Herzmuskelschädigung und bildet die Grundlage für die Wahl als kardialer Marker für die Diagnose des akuten Myokardinfarkts (AMI).^{1,3-5,7,8}

Die Global MI Task Force definiert in ihrer dritten Ausgabe einen Myokardinfarkt als AMI bei Vorliegen einer Myokardnekrose, deren klinische Anzeichen einer akuten Myokardischämie entsprechen.⁹ Unter diesen Umständen entspricht das folgende Kriterium der Diagnose einer AMI.

Feststellung eines Anstiegs und/oder einer Abnahme der kardialen Biomarkerwerte (insbesondere von kardialen Troponin) mit mindestens einem Wert oberhalb des 99. Perzentils des oberen Referenzbereichs (URL) und mit mindestens einem der folgenden Merkmale:

- Symptome einer Ischämie
- Neue oder vermutet neue, erhebliche Änderungen der ST-Strecken-T-Welle (ST-T) oder neuer Linksschenkelblock (LBB)
- Entwicklung pathologischer Q-Wellen im EKG
- Nachweis eines erneuten Verlusts an lebensfähigem Myokard oder neue regionale Anomalität der Wandbewegung durch die Bildgebung
- Feststellung eines intrakoronaren Thrombus durch Angiographie oder Autopsie

Die Troponinwerte müssen im Kontext mit dem klinischen Bild des Patienten beurteilt werden. Eine Serie von Proben wird für die Erkennung eines für AMI typischen, vorübergehenden Anstiegs bzw. Abfalls der Troponinwerte empfohlen. Der Nachweis eines vorübergehenden Anstiegs bzw. Abfalls der Troponinwerte ist für die Unterscheidung eines AMI von anderen Troponinwert-Erhöhungen durch Nicht-AMI-Erkrankungen wie beispielsweise Nierenversagen, Arrhythmien, Pulmonalembolie, chronischer Nierenerkrankung, Myokarditis und Herztoxicität erforderlich.⁹⁻¹⁴

Die IFCC Task-Force für klinische Anwendungen kardialer Biomarker (Clinical Applications of Cardiac Bio-Markers) definiert einen Troponintest als „hochsensitiv“, wenn dieser folgende Kriterien erfüllt.¹²

- Die Gesamtpräzision (VK) beim Wert der 99. Perzentile sollte nicht über 10 % betragen.
- Messbare Konzentrationen sollten bei mindestens 50 % der gesunden Probanden oberhalb der Nachweisgrenze (LoD) ermittelt werden können.

Grundlagen des Verfahrens: Der Dimension® EXL™ TNIH-Test ist ein homogener Sandwich-Chemilumineszenz-Immunoassay auf Basis der LOCI®-Technologie. Bei den LOCI®-Reagenzien handelt es sich um zwei synthetische Reagenzien (Kügelchen) und ein biotinyliertes Fragment eines monoklonalen anti-kardialen Troponin I-Antikörpers. Die Kügelchen des ersten Reagenz (Sensibeads) sind mit Streptavidin beschichtet und enthalten einen Photosensibilisator-Farbstoff. Beim zweiten Reagenz (Chemibeads) sind die Kügelchen mit einem dritten monoklonalen anti-kardialen Troponin I-Antikörper beschichtet und enthalten einen Chemilumineszenzfarbstoff. Die Probe wird mit Chemibeads und biotinyliertem Antikörper inkubiert, um Sandwich-Komplexe aus kardialen Troponin I-biotinyliertem Antikörper (Kügelchen) zu bilden. Anschließend werden Sensibeads hinzugefügt, die sich an das Biotin binden und Bead-Pair-Immunkomplexe bilden. Bei einer Belichtung des Komplexes mit 680 nm erzeugen die Sensibeads Singulett-Sauerstoff, der in die Chemibeads diffundiert und eine Chemilumineszenzreaktion auslöst. Das hierdurch entstehende Signal ist bei 612 nm messbar und der kardialen Troponin I-Konzentration in der Probe direkt proportional.¹⁵⁻¹⁷

Reagenzien

Zellen ^a	Form	Inhaltsstoff	Konzentration ^{b,c}	Ursprung
1-2	Flüssig	Biotinylierter Antikörper ^c	5 µg/ml	Maus, monoklonal
		Biotinylierter Antikörper	2 µg/ml	Schaf, monoklonal
3-4	Flüssig	Troponin I-Chemibeads ^c	30 µg/ml	Schaf, monoklonal
5-6	Flüssig	Streptavidin-Sensibeads ^c	975 µg/ml	Rekombinante <i>E. coli</i>
7-8	Flüssig	Testpuffer		

- a. Die Zellen sind vom breiten Ende der Kassette aus durchgehend nummeriert.
b. Nennwert für Test bei Herstellung.
c. Enthalten Puffer, Stabilisatoren und Konservierungsstoffe.

Gefahrenhinweise und Sicherheitssätze:



H317
P280, P272, P302 + P352, P333 + P313, P363, P501

Warnung!

Kann allergische Hautreaktionen verursachen.

Schutzhandschuhe/Schutzkleidung/Augenschutz/Gesichtsschutz tragen. Kontaminierte Arbeitskleidung nicht außerhalb des Arbeitsplatzes tragen. BEI KONTAKT MIT DER HAUT: Mit viel Wasser und Seife waschen. Bei Hautreizung oder -ausschlag: Ärztlichen Rat einholen/ärztliche Hilfe hinzuziehen. Kontaminierte Kleidung vor erneutem Tragen waschen. Inhalt und Behälter sind in Übereinstimmung mit den gesetzlichen Bestimmungen zu entsorgen.

Enthält: 5-chloro-2-methyl-3(2h)-isothiazolone mixture with 2-methyl-3(2h)-isothiazolone

Sicherheitsdatenblätter (MSDS/SDS) verfügbar auf siemens.com/healthcare

Vorsichtsmaßnahmen: Gebrauchte HM-Reaktionsgefäße enthalten menschliche Körperflüssigkeiten; mit entsprechender Vorsicht handhaben und Hautkontakt oder Verschlucken vermeiden.

Vorsicht: Das Bundesrecht der USA erlaubt den Verkauf dieses Medizinprodukts nur durch oder auf Anordnung einer staatlich anerkannten Fachkraft im Gesundheitswesen.

In-vitro-Diagnostikum.

Reagenz Vorbereitung: Alle Reagenzien sind flüssig und gebrauchsfertig.

Aufbewahrung bei: 2–8°C

Verfalldatum: Verfalldatum einzelner ungeöffneter Reagenzkassetten siehe Umkarton. Verschlussene Zellen sind im Gerät 30 Tage lang stabil.

Stabilität geöffneter Zellen: 7 Tage für Zellen 1–8.

Probenentnahme und -handhabung: Empfohlene Probentypen: Serum oder Plasma (Lithiumheparin). Beachten Sie die allgemeinen Vorsichtsmaßnahmen bei der Probenentnahme. Behandeln Sie alle Proben wie potentiell infektiöses Material.¹⁸

Mit Natriumazid stabilisierte Proben und Kontrollen können nicht verwendet werden.

Serum oder Plasma können mit empfohlenen Verfahren zur Entnahme diagnostischer Blutproben durch Venenpunktion gewonnen werden.¹⁹

Beachten Sie die Anweisungen zur Verwendung der Probenentnahmevorrichtung und zur Probenverarbeitung.²⁰

Vor dem Zentrifugieren sollte die vollständige Gerinnung abgewartet werden. Serum muss spätestens innerhalb von zwei Stunden nach der Entnahme von den Zellen getrennt werden.²¹

Für serielle Proben von einem Patienten wird die Verwendung eines Probentyps (entweder Lithiumheparin oder Serum) für die Troponinanalyse empfohlen.

Die Proben müssen frei von Fibrin oder anderen Partikeln sein. Die Anwesenheit von Fibrin, roten Blutkörperchen oder suspendierten Partikeln kann ungenaue Ergebnisse hervorbringen. Serumproben, die suspendierte Fibrinpartikel oder Erythrozyten-Stroma enthalten, müssen vor dem Test erneut zentrifugiert werden.

Wenn die Gerinnungszeit aufgrund von thrombolytischer oder gerinnungshemmender Therapie erhöht ist, kann durch die Verwendung von Plasmaproben eine schnellere Probenbearbeitung und ein geringeres Risiko einer Interferenz durch Mikro-Gerinnsel, Fibrin oder Partikelbildung erreicht werden.

Vermeiden Sie bei Plasmaproben die Übertragung von Leukozyten oder Thrombozyten aus der unmittelbar über den roten Blutkörperchen liegenden Schicht.

Bei Verwendung eines Festwinkelrotors für die Zentrifugation ist darauf zu achten, dass zelluläres Material (Thrombozyten) nach der Entnahme aus der Zentrifuge nicht erneut suspendiert werden.

Getrennte Serum- und Plasmaproben sind nach Trennung 8 Stunden bei Raumtemperatur bzw. 24 Stunden bei 2–8°C stabil. Proben können bei -20°C oder darunter für bis zu 40 Tage in einem Gefrierschrank ohne Abtauautomatik und unter -70°C für bis zu 1 Jahr eingefroren werden. Eingefrorene Proben nicht in einem Gefriergerät mit automatischer Abtaufunktion aufbewahren („eisfreies“ Gefriergerät).

Die Proben nur einmal einfrieren und nach dem Auftauen gründlich mischen. Eingefrorene Proben müssen vor der Analyse nach dem Auftauen bei 2200 x g für 10 Minuten zentrifugiert werden. Proben, die Niederschläge enthalten, müssen vor der Analyse zentrifugiert werden.

Die Hinweise zur Aufbewahrung der Proben dienen als Hilfestellung. Die Benutzer können mögliche Verfahren zur Aufbewahrung von Patientenproben auch selbst validieren.

Verfahren

Mitgelieferte Materialien

TNIH Flex-Reagenzkassette, Art.- Nr. RF627

Erforderliche, aber nicht mitgelieferte Materialien

LOCI TNIH CAL, Art.- Nr. RC627

HM-Reaktionsgefäße, Art.- Nr. RXV1A

CTNI SDIL, Art.- Nr. KD692

Qualitätskontrollmaterialien

Testschritte

Probenentnahme, Reagenzzugabe, Mischung und Bearbeitung werden vom integrierten Analysensystem Dimension® EXL™ automatisch durchgeführt. Genaue Angaben zu diesen Vorgängen entnehmen Sie bitte dem Benutzerhandbuch des Dimension® EXL™.

Testbedingungen

Probenvolumen (in das HM-Reaktionsgefäß abgegeben)	10 µl
Volumen Chemibead-Reagenz	20 µl
Volumen biotinyliertes Antikörperreagenz	20 µl
Sensibead-Volumen	20 µl
Volumen Testpuffer	100 µl
Temperatur	37°C
Reaktionszeit	10 Minuten
Wellenlänge	Belichtung (680 nm) Emission (612 nm)

Messverfahren	Chemilumineszenz
---------------	------------------

Kalibration

Messbereich	4,0–25.000 pg/ml [ng/l] ^d
Kalibrationsmaterial	LOCI TNIH CAL Art.- Nr. RC627
Kalibrierschema	5 Level, Level 1 n=5, Level 2–5 n=3
Einheiten	pg/ml [ng/l] (pg/ml x 1) = [ng/l] Level 1 - 0 pg/ml [ng/l] Level 2 - 60 pg/ml [ng/l] Level 3 - 500 pg/ml [ng/l] Level 4 - 8000 pg/ml [ng/l] Level 5 - 27.000 pg/ml [ng/l]
Typische Kalibrator-Level	Alle 21 Tage mit derselben Charge • Für jede neue Charge von Flex®-Reagenzkassetten • Nach größeren Wartungs- oder Servicemaßnahmen, falls die Ergebnisse der Qualitätskontrolle dies nahelegen • Nach Maßgabe der Qualitätskontrollverfahren des Labors • Nach Maßgabe behördlicher Vorschriften
Kalibrationshäufigkeit	
Eine neue Kalibration ist erforderlich:	

d. SI-Einheiten sind in Klammern angegeben.

Qualitätskontrolle

Halten Sie die behördlichen Vorschriften oder Akkreditierungsanforderungen für die Häufigkeit von Qualitätskontrollen ein. An jedem Einsatztag sollten mindestens einmal täglich zwei Konzentrationsstufen eines Qualitätskontroll(QK-)materials mit bekannten kardialen Troponin I-Konzentrationen analysiert werden. Bei Ergebnissen außerhalb der akzeptablen Grenzwerte nach laborinternen QK-Vorschriften vorgehen.

Ergebnisse: Das Gerät berechnet anhand des im Dimension® EXL™-Bedienungshandbuchs dargestellten Berechnungsschemas automatisch die Konzentration von kardialen Troponin I in pg/ml [ng/l].

Ergebnisse dieses Tests sollten stets in Verbindung mit der Vorgeschichte des Patienten, dem klinischen Bild und anderen Testergebnissen interpretiert werden.

Analytischer Messbereich: 4,0–25.000,0 pg/ml [ng/l]

Dies ist der Bereich von Analysewerten, die ohne vorherige Verdünnung oder Vorbehandlung, die nicht Teil des üblichen Analysevorgangs ist, im Test direkt ermittelt werden können, und entspricht dem Messbereich.

• Proben mit Ergebnissen von über 25.000,0 pg/ml [ng/l] sollten verdünnt und erneut analysiert werden.

Manuelle Verdünnung: Mit CTNI-Probenverdünnungslösung (Art.- Nr. KD692) verdünnen, um Ergebnisse innerhalb des Nachweisbereichs zu erhalten. Geben Sie den Verdünnungsfaktor am Gerät ein, der nicht über 1:5 liegen darf und wiederholen Sie den Test. Im Ergebnisausdruck wird die Verdünnung berücksichtigt. Siehe Dimension® EXL™-Bedienungshandbuch.

• Proben mit Ergebnissen unter 4,0 pg/ml [ng/l] sollten als „unter 4,0 pg/ml [ng/l]“ ausgegeben werden.

Grenzen des Verfahrens

Für serielle Proben von einem Patienten wird die Verwendung eines Probentyps (entweder Lithiumheparin oder Serum) für die Troponinanalyse empfohlen.

Wenn die Gerinnungszeit aufgrund von thrombolytischer oder gerinnungshemmender Therapie erhöht ist, kann durch die Verwendung von Serumproben ein höheres Risiko einer Interferenz durch Mikro-Gerinnsel, Fibrin oder Partikelbildung auftreten. Lithiumheparinplasma ist der bevorzugte Probentyp für Patienten, die sich einer gerinnungshemmenden Therapie unterziehen.

Patientenproben können heterophile oder spezifisch gegen kardiales Troponin gerichtete Antikörper enthalten, die in Immunoassays zu falsch erhöhten oder niedrigen Ergebnissen führen können. Dieser Test wurde so entwickelt, dass die Interferenz durch heterophile Antikörper minimal ist. Dennoch kann diese Art von Interferenz nicht bei allen Patientenproben vollständig ausgeschlossen werden. Ein vom klinischen Bild und der Vorgeschichte des Patienten abweichendes Testergebnis sollte deshalb mit Vorsicht interpretiert werden.^{22–24}

Proben von Patienten, die Präparate zu therapeutischen oder diagnostischen Zwecken monoklonale Maus-Antikörper erhalten, können humane Anti-Maus-Antikörper (HAMA) enthalten. Solche Proben können zu falsch erhöhten oder erniedrigten Ergebnissen führen.²⁵

Proben, die Biotin in einer Konzentration von 300 ng/ml enthalten, zeigen eine Veränderung der Ergebnisse von kleiner oder gleich 10 %. Höhere Biotinkonzentrationen können zu falsch niedrigen Ergebnissen für Patientenproben führen. Ergebnisse für Patienten, die Biotinpräparate einnehmen oder eine hochdosierte Biotintherapie erhalten, sollten aufgrund der möglichen Interferenz mit diesem Test vorsichtig interpretiert werden.

Dextran 40 erhöht bei 60 g/l das Troponin-Ergebnis im Plasma bei 33,0 pg/ml [ng/l] um 16,0 %. Bei einem Plasma-Troponin-Wert von 1089,3 pg/ml [ng/l] erhöht Dextran 40 bei 60 g/l die Ergebnisse um 4 %. Bei einem Serum-Troponin-Wert von 41,4 pg/ml [ng/l] bzw. 1167,3 pg/ml [ng/l] führt Dextran 40 bei 60 g/l die zu einer Abweichung der Ergebnisse von -4 % bzw. 1 %. Für Dextran 40 wurde eine Interferenz von < 10 % bei einer Dextran-40-Konzentration von 15 g/l beobachtet, wenn Plasma und Serum bei den oben genannten Analytkonzentrationen getestet wurde.

Das Protein Gammaglobulin führt bei 6 g/dl zu anormalen Plasma- und Serumergebnissen bei eine Troponinwert von etwa 40 pg/ml [ng/l] und 1000 pg/ml [ng/l].

Die Systemsoftware informiert den Benutzer durch Codes und Hinweise über Bearbeitungsfehler des Geräts, den Gerätestatus und mögliche Fehler bei den TNIH-Ergebnissen. Informationen zur Bedeutung der Fehlercodes und Hinweise finden Sie im Benutzerhandbuch des Dimension® EXL™. Berichte, die Fehlercodes und/oder Hinweise enthalten, sollten nicht weitergeleitet, sondern nach den im jeweiligen Labor geltenden Richtlinien korrigiert werden.

Maximale ermittelte Wiederholbarkeit

Die erwarteten maximal beobachteten Standardabweichungen für die Wiederholbarkeit (Präzision innerhalb der Serie) bei n = 5 Replikaten betragen bei folgenden TNIH-Konzentrationen:

Konzentration	Maximal akzeptable SA
50,0 pg/ml [ng/l]	4,8 pg/ml [ng/l]
500,0 pg/ml [ng/l]	33,5 pg/ml [ng/l]

Bei Überschreiten der maximalen 5-Test-SA-Präzision kann es sich um eine Fehlfunktion des Systems handeln:

Erwartete Ergebnisse

In den USA wurden Serum- und Lithiumheparinproben von offensichtlich gesunden Personen im Alter von 22–91 entnommen. Alle Proben waren einmal eingefroren und wurden wiederaufgetaut. Die Werte für die 99. Perzentilen wurden mittels einer nicht-parametrischen statistischen Methode basierend auf der CLSI-Richtlinie EP28-A3c bestimmt.²⁶ Probentyp, Geschlecht und Alter hatten dabei keine statistisch signifikante Auswirkung auf den Wert der 99. Perzentile.

Kombinierte Proben männlicher und weiblicher Probanden ergaben für den Probentyp Lithiumheparin eine 99. Perzentile von 60,4 pg/ml [ng/l]. Der potenzielle Ergebnisbereich für die 99. Perzentile liegt für die Dimension® EXL™-Systeme abhängig von der Geräte- und Reagenzcharge bei 43,2–81,3 pg/ml [ng/l].

n	Alter (Jahre)	99. Perzentile pg/ml [ng/l]	90 % KI* pg/ml [ng/l]
2020	22–91	60,4	43,2–81,3

* Konfidenzintervall

Die für Lithiumheparin (weiblich, männlich und kombiniert) und Serum (weiblich, männlich und kombiniert) bestimmten Werte der 99. Perzentile werden zu informativen Zwecken in der folgenden Tabelle dargestellt. Die 90 %-Konfidenzintervalle belegen, dass keine statistische Basis für die Aufschlüsselung der Werte der 99. Perzentile nach Geschlecht und Probentyp vorliegt.

Probentyp	Geschlecht	n	99. Perzentile pg/ml [ng/l]	90 % KI* pg/ml [ng/l]
Lithiumheparin	Frauen	1017	51,4	35,6–109,2
	Männer	1003	76,2	42,3–117,0
	Gemeinsam	2020	60,4	43,2–81,3
Serum	Frauen	1013	47,8	36,3–111,0
	Männer	1001	71,8	40,4–114,9
	Gemeinsam	2014	58,2	45,6–75,3

[†] Konfidenzintervall

Jedes Labor sollte seine eigenen Erwartungswerte für TNIH auf dem Dimension® EXL™-System ermitteln.

Der Dimension® EXL™ TNIH-Test entspricht der Definition eines hochsensitiven Troponin-I-Tests der IFCC Task-Force für klinische Anwendungen kardialer Biomarker (Clinical Applications of Cardiac Bio-Markers).¹²

- Die Gesamtpräzision (VK) beim Wert der 99. Perzentile sollte nicht über 10 % betragen.
 - Die 10 %-VK (Präzision innerhalb des Labors) für den Dimension® EXL™ TNIH-Test betrug nach Messung 12,0 pg/ml [ng/l].
- Messbare Konzentrationen sollten bei mindestens 50 % der gesunden Probanden oberhalb der Nachweisgrenze (LoD) ermittelt werden können.
 - Mehr als 50 % der zur Bestimmung der 99. Perzentile herangezogenen Population gesunder Patienten erbrachte einen Wert oberhalb der Nachweisgrenze (LoD).

Klinische Testleistung

Es wurde eine prospektive Studie durchgeführt, um die diagnostische Genauigkeit für 2409 Probanden für Serum- und Lithiumheparinplasma-Probentypen zu bestimmen. Die Proben wurden in 29 Notfallaufnahmen in den USA von Probanden entnommen, die Symptome eines akuten Koronarsyndroms (ACS) aufwiesen.

Die Diagnosen aller Probanden wurden nach den Verfahren zertifizierter Kardiologen und Notfallmediziner gemäß der dritten Ausgabe der Consensus-Leitlinie einer allgemeinen Definition eines Myokardinfarkts (Third Universal Definition Of Myocardial Infarction consensus guideline) der European Society of Cardiology (ESC), des American College of Cardiology Foundation (ACCF), der American Heart Association (AHA) und der World Heart Federation (WHF) beurteilt.⁹ Die beobachtete Prävalenz von AMI betrug in dieser Studie 12,9 %.

Ausgewertet wurden die Ergebnisse serieller Blutentnahmen, die beim Untersuchungstermin in der Notfallabteilung gesammelt wurden. Als positives Ergebnis wird eine Probe definiert, wenn sie an einem bestimmten Zeitpunkt über dem 99. Perzentil-Cutoff liegt. Die Ergebnisse, auf der Basis einer 99. Perzentile von 60,4 pg/ml [ng/l], werden in Tabelle 1 zusammengefasst. Die geschlechtsspezifischen Daten sind in den Tabellen 2 und 3 dargestellt.

Erhöhte Tnl-Werte bei Patienten ohne AMI

An der klinischen TNIH-Studie für Dimension® EXL™ nahmen 2098 Patienten ohne AMI teil. Davon hatten 227 (11 %) mindestens ein Dimension® EXL™ TNIH-Testergebnis überhalb der 99. Perzentile (> 60,4 pg/ml [ng/l]) bei einer oder mehreren seriellen Entnahmen.

Viele dieser Patienten hatten eine oder mehrere akute oder chronische Erkrankungen, die zu einer Herzmuskelschädigung führen können.^{9–14, 27–34}

Unter den Patienten ohne AMI hatten 88 % (200 von 227) eine oder mehrere der folgenden Erkrankungen:

Herzerkrankungen: Angina, Vorhofflimmern, Kardiomyopathie, koronare Herzerkrankung, Herzinsuffizienz, Bluthochdruckkrise, Perikarditis, kürzlich erfolgte Herzoperation, schwere Herzklappenerkrankungen, Tachykardie

Nicht-kardiale Erkrankungen: Chronische Lungenerkrankung, Herzkontusion im Zusammenhang mit einer traumatischen Verletzung, Nierenversagen, Pneumonie, Lungenembolie, Schock, systemische Sklerose

Tabelle 1: Klinische Übereinstimmung für ein kombiniertes Kollektiv männlicher und weiblicher Probanden auf der Basis der 99. Perzentile von 60,4 pg/ml [ng/l] für das EXL System

Sensitivität				Spezifität			Positiver Vorhersagewert			Negativer Vorhersagewert		
Zeitpunkt (Stunden)	n	%	95 % KI	n	%	95 % KI	n	%	95 % KI	n	%	95 % KI
Lithiumheparinplasma												
Baseline	291	83,5	78,8–87,3	2035	91,3	90,0–92,5	420	57,9	53,1–62,5	1906	97,5	96,7–98,1
≥ 0,75–< 1,5	257	88,3	83,8–91,7	1895	91,5	90,1–92,6	389	58,4	53,4–63,1	1763	98,3	97,6–98,8
≥ 1,5–< 2,5	134	91,0	85,0–94,8	1040	90,1	88,1–91,8	225	54,2	47,7–60,6	949	98,7	97,8–99,3
≥ 2,5–< 3,5	112	92,9	86,5–96,3	696	90,5	88,1–92,5	170	61,2	53,7–68,2	638	98,7	97,5–99,4
≥ 3,5–< 9	245	93,9	90,1–96,3	1134	87,0	85,0–88,9	377	61,0	56,0–65,8	1002	98,5	97,5–99,1
≥ 9–24	226	91,6	87,2–94,6	898	87,4	85,1–89,4	320	64,7	59,3–69,7	804	97,6	96,3–98,5
Serum												
Baseline	296	83,4	78,8–87,2	2049	91,8	90,5–92,9	416	59,4	54,6–64,0	1929	97,5	96,7–98,1
≥ 0,75–< 1,5	253	85,4	80,5–89,2	1902	91,8	90,5–92,9	372	58,1	53,0–63,0	1783	97,9	97,2–98,5
≥ 1,5–< 2,5	133	88,7	82,2–93,0	1047	90,5	88,6–92,2	217	54,4	47,7–60,9	963	98,4	97,4–99,1
≥ 2,5–< 3,5	114	90,4	83,5–94,5	697	90,7	88,3–92,6	168	61,3	53,8–68,3	643	98,3	97,0–99,0
≥ 3,5–< 9	246	93,1	89,2–95,6	1133	87,8	85,8–89,6	367	62,4	57,3–67,2	1012	98,3	97,3–98,9
≥ 9–24	227	92,1	87,8–94,9	901	87,9	85,6–89,9	318	65,7	60,3–70,7	810	97,8	96,5–98,6

Die Ergebnisse für die weiblichen 99. Perzentil-Werte von 47,8 pg/ml [ng/l] für Serum und 51,4 pg/ml [ng/l] Lithiumheparin werden in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Klinische Übereinstimmung für ein Kollektiv weiblicher Probanden auf der Basis der geschlechtsspezifischen 99. Perzentilen von 47,8 pg/ml [ng/l] (Serumproben) und 51,4 pg/ml [ng/l] (Lithiumheparinproben) für das EXL System

Sensitivität				Spezifität			Positiver Vorhersagewert			Negativer Vorhersagewert		
Zeitpunkt (Stunden)	n	%	95 % KI	n	%	95 % KI	n	%	95 % KI	n	%	95 % KI
Lithiumheparinplasma												
Baseline	101	87,1	79,2–92,3	912	91,9	89,9–93,5	162	54,3	46,6–61,8	851	98,5	97,4–99,1
≥ 0,75–< 1,5	91	90,1	82,3–94,7	843	91,6	89,5–93,3	153	53,6	45,7–61,3	781	98,8	97,8–99,4
≥ 1,5–< 2,5	44	95,5	84,9–98,7	436	92,4	89,6–94,6	75	56,0	44,7–66,7	405	99,5	98,2–99,9
≥ 2,5–< 3,5	40	95,0	83,5–98,6	326	89,0	85,1–91,9	74	51,4	40,2–62,4	292	99,3	97,5–99,8
≥ 3,5–< 9	88	94,3	87,4–97,5	475	88,0	84,8–90,6	140	59,3	51,0–67,1	423	98,8	97,3–99,5
≥ 9–24	74	93,2	85,1–97,1	364	87,6	83,9–90,6	114	60,5	51,4–69,0	324	98,5	96,4–99,3
Serum												
Baseline	103	85,4	77,4–91,0	917	91,8	89,9–93,4	163	54,0	46,3–61,5	857	98,2	97,1–98,9
≥ 0,75–< 1,5	89	88,8	80,5–93,8	841	91,1	89,0–92,8	154	51,3	43,5–59,1	776	98,7	97,6–99,3
≥ 1,5–< 2,5	45	95,6	85,2–98,8	432	91,9	88,9–94,1	78	55,1	44,1–65,7	399	99,5	98,2–99,9
≥ 2,5–< 3,5	40	92,5	80,1–97,4	329	88,8	84,9–91,7	74	50,0	38,9–61,1	295	99,0	97,1–99,7
≥ 3,5–< 9	88	95,5	88,9–98,2	481	88,1	85,0–90,7	141	59,6	51,3–67,3	428	99,1	97,6–99,6
≥ 9–24	77	93,5	85,7–97,2	364	87,1	83,3–90,1	119	60,5	51,5–68,8	322	98,4	96,4–99,3

Die Ergebnisse für die männlichen 99. Perzentil-Werte von 71,8 pg/ml [ng/l] für Serum- und 76,2 pg/ml [ng/l] für Lithiumheparinproben werden in Tabelle 3 zusammengefasst.

Tabelle 3: Klinische Übereinstimmung für ein Kollektiv männlicher Probanden auf der Basis der geschlechtsspezifischen 99. Perzentilen von 71,8 pg/ml [ng/l] (Serumproben) und 76,2 pg/ml [ng/l] (Lithiumheparinproben) für das EXL System

Sensitivität				Spezifität			Positiver Vorhersagewert			Negativer Vorhersagewert		
Zeitpunkt (Stunden)	n	%	95 % KI	n	%	95 % KI	n	%	95 % KI	n	%	95 % KI
Lithiumheparinplasma												
Baseline	190	80,5	74,3–85,5	1123	91,9	90,2–93,4	244	62,7	56,5–68,5	1069	96,5	95,3–97,5
≥ 0,75–< 1,5	166	82,5	76,0–87,6	1052	92,1	90,3–93,6	220	62,3	55,7–68,4	998	97,1	95,9–98,0
≥ 1,5–< 2,5	90	83,3	74,3–89,6	604	90,7	88,2–92,8	131	57,3	48,7–65,4	563	97,3	95,7–98,4
≥ 2,5–< 3,5	72	87,5	77,9–93,3	370	91,6	88,4–94,0	94	67,0	57,0–75,7	348	97,4	95,2–98,6
≥ 3,5–< 9	157	89,8	84,1–93,6	659	89,1	86,5–91,2	213	66,2	59,6–72,2	603	97,3	95,7–98,4
≥ 9–24	152	89,5	83,6–93,4	534	89,5	86,6–91,8	192	70,8	64,0–76,8	494	96,8	94,8–98,0
Serum												
Baseline	193	81,3	75,3–86,2	1132	91,5	89,8–93,0	253	62,1	55,9–67,8	1072	96,6	95,4–97,6
≥ 0,75–< 1,5	164	83,5	77,1–88,4	1061	91,7	89,9–93,2	225	60,9	54,4–67,0	1000	97,3	96,1–98,1
≥ 1,5–< 2,5	88	84,1	75,0–90,3	615	90,6	88,0–92,6	132	56,1	47,5–64,2	571	97,5	95,9–98,5
≥ 2,5–< 3,5	74	86,5	76,9–92,5	368	91,3	88,0–93,8	96	66,7	56,8–75,3	346	97,1	94,8–98,4
≥ 3,5–< 9	158	89,9	84,2–93,7	652	88,7	86,0–90,9	216	65,7	59,2–71,7	594	97,3	95,7–98,3
≥ 9–24	150	90,0	84,2–93,8	537	89,4	86,5–91,7	192	70,3	63,5–76,3	495	97,0	95,1–98,2

Die oben genannte Cutoff-, Sensitivitäts- und Spezifitätswerte sollten bei der Festlegung des Cutoffs in Ihrer Institution als Anhaltspunkt dienen. Da Sensitivität und Spezifität vom Cutoff beeinflusst werden, sollte jede Institution einen Cutoff auswählen, der auf ihren jeweiligen Anforderungen an Sensitivität und Spezifität basiert.

Spezifische Leistungsdaten

Die folgenden Daten stellen die typische Leistung des Dimension® EXL™-Systems dar.

Material	Mittelwert pg/ml [ng/l]	Präzision ^a		Innerhalb des Labors	
		Wiederholbarkeit		SA	%VK
		SA ^h pg/ml [ng/l]	%VK ⁱ	pg/ml [ng/l]	%VK
Serum 1	13,8	0,65	4,7	0,83	6,0
Serum 2	178,4	2,79	1,6	5,86	3,3
Serum 3	1537,5	21,64	1,4	68,11	4,4
Serum 4	7945,8	163,57	2,1	306,73	3,9
Serum 5	19.524	671,18	3,4	1428,83	7,3
Plasma	48,0	1,11	2,3	2,87	6,0
QK	7411,7	145,59	2,0	246,56	3,3

g. Zugrunde gelegt wurde CLSI EP05-A3.³⁵ 20 Tage lang wurden für insgesamt 80 Replikate an jedem Testtag zwei separate Durchläufe mit zwei Testproben für jedes Testmaterial analysiert.

h. Standardabweichung

i. Variationskoeffizient

Interferenz durch Hämolyse, Ikterus und Lipämie (HIL)

Der TNIH-Test wurde gemäß CLSI EP07-A2 auf mögliche Interferenzen evaluiert.³⁶ Die Abweichung berechnet sich aus dem Werteunterschied in Prozent zwischen der Kontrollprobe (ohne Störsubstanz) und der Testprobe (mit Störsubstanz). Die Serum- und Lithiumheparin-Test-Probenbereiche lagen bei 40 ± 20 pg/ml [ng/l] und 1350 ± 650 pg/ml [ng/l]. Eine Abweichung von mehr als 10 % wird als Interferenz bezeichnet.

Getestete Substanz	Substanzkonzentration	Abweichung (%) [*]
Hämoglobin Hämolyt (monomer)	400 mg/dl [0,25 mmol/l]	≤ 10
Bilirubin (konjugiert)	30 mg/dl [356 µmol/l]	≤ 10
Bilirubin (konjugiert)	40 mg/dl [475 µmol/l]	-11
Bilirubin (unkonjugiert)	40 mg/dl [684 µmol/l]	≤ 10
Lipämie (Intralipid®)	3000 mg/dl [33,9 mmol/l]	≤ 10

Intralipid® ist ein eingetragenes Warenzeichen von Fresenius Kabi AG, Bad Homburg, Deutschland.

*Analysewerte dürfen nicht anhand dieser Abweichung korrigiert werden.

Nicht störende Substanzen

Die folgenden Substanzen haben keinen signifikanten Einfluss (unter oder gleich 10 % bzw. $\pm 5,0$ pg/ml [ng/l]), je nachdem, welcher Wert größer ist) auf die TNIH-Methode, wenn sie einem Serum- und Lithiumheparin-Plasmapool mit TNIH Troponinwerten von 40 ± 20 pg/ml [ng/l] und 1350 ± 650 pg/ml [ng/l] in den genannten niedrigen/therapeutischen und hohen/toxischen Konzentrationen hinzugefügt werden.

Potenzielle Störsubstanz	Niedrige oder therapeutische Konzentration		Hohe oder toxische Konzentration	
	Konventionelle Einheiten	SI-Einheiten	Konventionelle Einheiten	SI-Einheiten
Abciximab	0,4 mg/dl	k.A.	4,0 mg/dl	k.A.
Acetaminophen	2,0 mg/dl	133 µmol/l	20,0 mg/dl	1324 µmol/l
Acetylsalicylsäure	26,1 mg/dl	1,45 mmol/l	65,2 mg/dl	3,62 mmol/l
Allopurinol	1,3 mg/dl	91,9 µmol/l	4,0 mg/dl	294 µmol/l
Amiodaron	0,2 mg/dl	2,6 µmol/l	0,6 mg/dl	8,92 µmol/l
Ampicillin	1,1 mg/dl	29,1 µmol/l	5,6 mg/dl	152 µmol/l
Ascorbinsäure	1,2 mg/dl	68,5 µmol/l	6,0 mg/dl	342 µmol/l
Atenolol	0,1 mg/dl	4,1 µmol/l	1,0 mg/dl	37,6 µmol/l
Koffein	1,3 mg/dl	64,4 µmol/l	6,0 mg/dl	308 µmol/l
Captopril	0,1 mg/dl	4,6 µmol/l	0,5 mg/dl	23 µmol/l
Cefoxitin	12,63 mg/dl	281 µmol/l	69,5 mg/dl	1546 µmol/l
Cholesterol	k.A. ⁱ	k.A. ⁱ	300 mg/dl	7,8 mmol/l
Cinnarizin	0,0285 mg/dl	0,8 µmol/l	2,5 mg/dl	67,8 µmol/l
Clopidogrel	0,32 mg/dl	9,9 µmol/l	7,5 mg/dl	233 µmol/l
Kokain	0,05 mg/dl	1,6 µmol/l	1,0 mg/dl	33 µmol/l
Dextran 40	15 g/l	375 µmol/l	45 g/l	1125 µmol/l
Digitoxin	17 ng/ml	22,2 nmol/l	60 ng/ml	78,4 nmol/l
Digoxin	1,4 ng/ml	1,8 nmol/l	6,1 ng/ml	7,8 nmol/l
Diltiazem	0,025 mg/dl	0,55 µmol/l	0,68 mg/dl	15 µmol/l
Disopyramid	0,45 mg/dl	10,4 µmol/l	1,3 mg/dl	29,5 µmol/l
Dopamin	0,04 mg/dl	1,96 µmol/l	0,11 mg/dl	5,87 µmol/l
Doxycyclin	1,1 mg/dl	22,5 µmol/l	3,2 mg/dl	67,5 µmol/l
Erythromycin	1,1 mg/dl	15 µmol/l	6,0 mg/dl	81,6 µmol/l
Furosemid	2,0 mg/dl	60,4 µmol/l	6,0 mg/dl	181 µmol/l
Ibuprofen	4,0 mg/dl	194,3 µmol/l	50 mg/dl	2425 µmol/l
Isoosorbid-Dinitrate	50,1 ng/ml	212 nmol/l	150,2 ng/ml	636 nmol/l
Lisinopril	0,01 mg/dl	0,25 µmol/l	0,03 mg/dl	0,74 µmol/l
Low MW-Heparin	0,85 U/ml	k.A.	2,0 U/ml	k.A.
Lovastatin	17,2 ng/ml	42,4 nmol/l	80 ng/ml	197,8 nmol/l
Methotrexat	50 mg/dl	1,1 mmol/l	91 mg/dl	2 mmol/l
Methyldopa	0,48 mg/dl	20,1 µmol/l	1,69 mg/dl	70,9 µmol/l
Methylprednisolon	1,65 mg/dl	44 µmol/l	4,0 mg/dl	106,8 µmol/l
Mexiletin	0,15 mg/dl	7 µmol/l	0,48 mg/dl	22,3 µmol/l

Nikotin	0,004 mg/dl	0,2 µmol/l	0,10 mg/dl	6,2 µmol/l
Nifedipin	0,013 mg/dl	361,3 nmol/l	0,04 mg/dl	1156,1 nmol/l
Nitrofurantoin	0,20 mg/dl	8,4 µmol/l	0,40 mg/dl	16,8 µmol/l
Nitroglycerin	7,5 ng/ml	33 nmol/l	160 ng/ml	704,5 nmol/l
Phenobarbital	2,5 mg/dl	107,8 µmol/l	10,0 mg/dl	431,5 µmol/l
Phenytoin	1,36 mg/dl	49,6 µmol/l	5,43 mg/dl	198 µmol/l
Primidon	1,1 mg/dl	48,2 µmol/l	4,0 mg/dl	183,5 µmol/l
Propranolol	0,06 mg/dl	1,93 µmol/l	0,23 mg/dl	7,71 µmol/l
Protein, Albumin	k.A. ⁱ	k.A. ⁱ	6 g/dl	60 g/l
Protein, Gammaglobulin	2,5 g/dl	k.A.	k.A.	k.A.
Protein, Gesamt	k.A. ⁱ	k.A. ⁱ	12 g/dl	k.A.
Quinidin	0,38 mg/dl	11,7 µmol/l	1,2 mg/dl	37 µmol/l
Rheumafaktor	750 IU/ml	k.A.	1500 IU/ml	k.A.
Simvastatin	0,004 µg/ml	0,01 µmol/l	32 µg/ml	76,5 µmol/l
Theophyllin	1,25 mg/dl	69,4 µmol/l	4,0 mg/dl	222,2 µmol/l
Gewebespezifischer Plasminogenaktivator (TPA)	0,52 µg/ml	k.A.	2,3 µg/ml	k.A.
Thyroxin	0,023 mg/dl	0,3 µmol/l	0,06 mg/dl	0,8 µmol/l
Triglycerid	500 mg/dl	k.A.	1000 mg/dl	k.A.
Trimethoprim	1,25 mg/dl	43,1 µmol/l	4,0 mg/dl	138,3 µmol/l
Verapamil	0,035 mg/dl	0,8 µmol/l	0,22 mg/dl	4,4 µmol/l
Warfarin	0,20 mg/dl	6,6 µmol/l	1,0 mg/dl	32,5 µmol/l

j. Tests mit niedriger Konzentration sind für diese endogene Substanz nicht relevant.

Hook-Effekt

Der Dimension® EXL™ TNIH-Test zeigt keinen Hook-Effekt bis zu 1.000.000 pg/ml [ng/l].

Spezifität

Der TNIH-Test weist eine hohe Spezifität für cTnI auf. Die folgenden Verbindungen wurden bei den angegebenen Konzentrationen zu den Serum- und Lithiumheparinproben bei cTnI-Konzentrationen von weniger als 4,0 pg/ml [ng/l] und 20–60 pg/ml [ng/l] hinzugefügt. Die TNIH-Testergebnisse der versetzten Proben wurden mit denen der nicht versetzten Kontrollproben verglichen. Die prozentuale Kreuzreaktivität wurde folgendermaßen ermittelt:

$$\% \text{ - Kreuzreaktivität} = \frac{[\text{gemessenes Analyt}] - [\text{Kontrollanalyt}]}{[\text{Kreuzreagenz}]} \times 100$$

Kreuzreagenz	Menge ng/ml [µg/l]	Kreuzreaktivität (%)
Kardiales Troponin T	1000	0,003
Skelettales Troponin I	1000	0,001
Tropomyosin	1000	n.n.
Actin	1000	n.n.
Troponin C	1000	n.n.
Myosin leichte Kette	1000	n.n.
Myoglobin	1000	n.n.
CK-MB	1000	n.n.

*n.n. = Nicht nachweisbar

Nachweisgrenze und Leerwertgrenze

Die Leerwertgrenze (LoB) und die Nachweisgrenze (LoD) wurden gemäß der Beschreibung in CLSI-Richtlinie EP17-A2 ermittelt.³⁷

Die Leerwertgrenze (LoB) ist die höchste Messung, die wahrscheinlich in einer Leerwertprobe beobachtet werden kann. Der Dimension® EXL™ TNIH-Test weist eine LoB von 1,1 pg/ml [ng/l] auf.

Die Nachweisgrenze (LoD) ist die geringste Konzentration von cTnI, die mit einer Wahrscheinlichkeit von 95 % nachgewiesen werden kann. Die beobachtete LoD lag über drei Reagenzchargen bei 1,0–2,5 pg/ml [ng/l]. Der Dimension® EXL™ TNIH-Test hat eine LoD von 2,7 pg/ml [ng/l].

Quantifizierungsgrenze

Die Quantifizierungsgrenze (LoQ) wurde anhand der CLSI-Richtlinie EP17-A2 ermittelt.³⁷

Die LoQ ist als die niedrigste cTnI-Konzentration definiert, die bei einem Gesamtpräzisions-VK von 20 % nachgewiesen werden kann. Der Dimension® EXL™ TNIH-Test hat eine LoQ von 4,0 pg/ml [ng/l].

Linearität

Der Dimension® EXL™ TNIH-Test ist linear von 4,0–25.000 pg/ml [ng/l].

Die Linearität wurde anhand der CLSI-Richtlinie EP06-A ermittelt.³⁸ Mit nativen Serum- und Lithiumheparin-Plasmaproben wurden durch Mischen von Proben mit hohen und niedrigen Konzentrationen Verdünnungsreihen für jeden Probentyp hergestellt. Die resultierenden Probenmischungen wurden anschließend mit dem Dimension® EXL™ TNIH-Test analysiert.

Literatur: Siehe Verzeichnis im Anhang.

Symbolschlüssel: Siehe Verzeichnis im Anhang.

Dimension®, LOCI®, Flex®, Vista® und EXL™ sind Warenzeichen von Siemens Healthcare Diagnostics.

©2017 Siemens Healthcare Diagnostics

Alle Rechte vorbehalten.

Dimension® EXL™ integrated chemistry system LOCI® Module

Flex® reagent cartridge

TNIH

Voir les sections ombrées : Informations mises à jour à partir de la version 2018-03.

Date d'édition 2019-08-19

Troponine I haute sensibilité LOCI

Utilisation : Le test High Sensitivity Troponin I (TNIH) est destiné à une utilisation diagnostique *in vitro* pour la mesure quantitative de la troponine I cardiaque dans le sérum et le plasma humains à l'aide du système de chimie intégré Dimension® EXL™ équipé du module LOCI®. Le test peut être utilisé comme une aide au diagnostic de l'infarctus du myocarde aigu (IDM).

Résumé : La troponine I (TnI) existe sous trois isoformes distinctes : muscle cardiaque, muscle squelettique à contraction lente, muscle squelettique à contraction rapide.¹ Chaque isoforme est codée par un gène distinct, chacun présentant une séquence d'acides aminés unique ce qui conduit à 40 % de dissimilarité entre les isoformes.¹⁻⁴

La troponine I cardiaque (cTnI) est une protéine inhibitrice du complexe troponine-tropomyosine. La cTnI est le seul isotype de TnI présent dans le myocarde et elle n'est exprimée lors d'aucun des stades du développement des muscles squelettiques.^{2,5,6} La cTnI a un poids moléculaire de 24 000 daltons.⁷

La forme cardiaque de la TnI est particulièrement unique en ce qu'elle possède 31 résidus d'acides aminés supplémentaires sur son extrémité N-terminale, qui ne sont pas présents sur les formes squelettiques, ce qui permet le développement d'anticorps monoclonaux spécifiques.⁷ La spécificité cardiaque de cette isoforme améliore la précision de la détection de l'ischémie du muscle cardiaque chez les patients atteints de lésions musculaires squelettiques aiguës ou chroniques et d'une possible lésion myocardique concomitante. Elle constitue ainsi la base de sa sélection comme marqueur cardiaque pour le diagnostic de l'IDM.^{1,5-5,7,8}

La troisième version de la définition universelle de l'infarctus du myocarde par la Global MI Task Force définit l'IDM comme une preuve de nécrose myocardique dans un tableau clinique cohérent avec une ischémie myocardique aiguë.⁹ Dans de telles circonstances, le critère suivant répond au diagnostic d'IDM.

Détection d'une élévation et/ou d'une chute des valeurs du biomarqueur cardiaque (de préférence la troponine cardiaque) avec au moins une valeur supérieure au 99^e percentile de la limite supérieure de la normale (LSN) et au moins une des conditions suivantes :

- Symptômes d'ischémie.
- Nouvelles modifications significatives, ou présumées nouvelles, du segment ST/onde T (ST-T) ou nouveau bloc de branche gauche (BBG).
- Développement d'ondes Q pathologiques dans l'électrocardiogramme (ECG).
- Résultats d'imagerie indiquant une nouvelle perte de myocarde viable ou une nouvelle région anormale de la paroi.
- Identification d'un thrombus intra coronaire par angiographie ou autopsie.

Les valeurs de la troponine doivent être utilisées dans le contexte du tableau clinique du patient. Des prélèvements en série sont recommandés afin de détecter l'élévation ou la chute dans le temps des niveaux de la troponine, caractéristiques de l'IDM. La démonstration d'une élévation ou d'une chute dans le temps des niveaux de la troponine est nécessaire afin de pouvoir distinguer l'IDM des élévations de la troponine associées à des pathologies autres qu'un IDM comme l'insuffisance rénale, les arythmies, une embolie pulmonaire, une maladie rénale chronique, une myocardite et une cardiotoxicité.⁹⁻¹⁴

L'IFCC Task Force on Clinical Applications of Cardiac Bio-Markers définit un test de troponine comme un test haute sensibilité s'il répond aux critères suivants.¹²

- L'imprécision totale (CV) à la valeur du 99^e percentile doit être égale ou inférieure à 10 %.
- Les concentrations mesurables doivent pouvoir être obtenues à des concentrations supérieures à la limite de détection (LdD) chez au moins 50 % des sujets en bonne santé.

Principes de la méthode : Le test TNIH Dimension® EXL™ est un immunodosage homogène en sandwich en chimiluminescence homogène en sandwich basé sur la technologie LOCI®. Les réactifs LOCI® comprennent deux réactifs à billes synthétiques et des fragments d'anticorps monoclonal anti-troponine I cardiaque biotinylé. Le premier réactif à billes (« Sensibeads ») est recouvert de streptavidine et contient un colorant photosensibilisateur. Le second réactif à billes (« Chemibeads ») est recouvert d'un troisième anticorps monoclonal anti-troponine I cardiaque et contient un colorant chimiluminescent. L'échantillon est incubé avec l'anticorps biotinylé et les « Chemibeads » pour former des structures en sandwich bille-troponine I cardiaque-anticorps biotinylé. Les « Sensibeads » sont rajoutées et se lient à la biotine pour former des immunocomplexes de paires de billes. L'illumination du complexe à 680 nm génère de l'oxygène singulet à partir des « Sensibeads ». Il se diffuse dans les « Chemibeads » en déclenchant une réaction de chimiluminescence. Le signal obtenu, mesuré à 612 nm, dépend directement de la concentration de troponine I cardiaque dans l'échantillon.¹⁵⁻¹⁷

Réactifs

Puits ^a	Forme	Composant	Concentration ^{b,c}	Origine
1-2	Liquide	Anticorps biotinylé ^c	5 µg/ml	Monoclonal de souris
		Anticorps biotinylé	2 µg/ml	Monoclonal de mouton
3-4	Liquide	Chemibeads avec troponine I ^c	30 µg/ml	Monoclonal de mouton
5-6	Liquide	Sensibead avec streptavidine ^c	975 µg/ml	<i>E. coli</i> recombinant
7-8	Liquide	Tampon du dosage		

a. Les puits sont numérotés consécutivement, depuis l'extrémité la plus large de la cartouche.

b. Valeur nominale par test à la fabrication.

c. Contient des tampons, des stabilisateurs et des conservateurs.

Risque et sécurité :



H317
P280, P272, P302 + P352, P333 + P313, P363, P501

Avertissement

Peut provoquer une allergie cutanée.

Porter des gants de protection/des vêtements de protection/un équipement de protection des yeux/du visage. Les vêtements de travail contaminés ne devraient pas sortir du lieu de travail. EN CAS DE CONTACT AVEC LA PEAU : laver abondamment à l'eau et au savon. En cas d'irritation ou d'éruption cutanée : consulter un médecin. Laver les vêtements contaminés avant réutilisation. Éliminer les contenus et les contenants conformément à toutes les réglementations locales, régionales et nationales.

Contient : 5-chloro-2-méthyl-3(2h)-isothiazolone mixture with 2-méthyl-3(2h)-isothiazolone

Les fiches de sécurité sont disponibles sur [siemens.com/healthcare](https://www.siemens.com/healthcare)

Précautions : Les récipients de réaction HM utilisés contiennent des liquides biologiques humains. Les manipuler avec soin pour éviter tout risque de contact avec la peau ou d'ingestion.

Attention : Aux États-Unis, la loi fédérale n'autorise la vente de ce dispositif que sur ordre ou par un professionnel de la santé agréé.

Pour diagnostic *in vitro*.

Préparation des réactifs : Tous les réactifs sont liquides et prêts à l'emploi.

Conserver entre : 2 et 8°C

Expiration : voir la date d'expiration indiquée sur l'emballage de chaque cartouche de réactifs non ouverte. Les puits fermés sont stables sur l'instrument pendant 30 jours.

Stabilité des puits ouverts : 7 jours pour les puits 1-8.

Prélèvement et manipulation des échantillons : Types d'échantillons recommandés : sérum ou plasma (héparine lithium). Lors du prélèvement des échantillons, respectez les précautions communément admises. Manipulez tous les échantillons comme s'ils pouvaient transmettre des maladies.¹⁸

Il n'est pas possible d'utiliser des échantillons et des contrôles stabilisés à l'aide d'azide de sodium.

Les échantillons de sérum et de plasma doivent être prélevés au moyen des procédures recommandées de prélèvement d'échantillons sanguins pour diagnostic par ponction veineuse.¹⁹

Suivre les instructions d'utilisation et de traitement fournies avec le dispositif de collecte des échantillons.²⁰

Une coagulation complète doit avoir lieu avant la centrifugation. Le sérum doit être physiquement séparé des cellules aussitôt que possible, au maximum deux heures après le prélèvement, selon les recommandations.²¹

L'utilisation d'un seul type d'échantillon (soit l'héparinate de lithium soit le sérum) est recommandée pour le dosage de la troponine sur des prélèvements en série d'un même patient.

Les échantillons ne doivent pas contenir de fibrine ni d'autres particules. La présence de fibrine, de globules rouges ou de particules en suspension peut conduire à des résultats inexacts. Les échantillons de sérum qui contiennent des particules de fibrine en suspension ou des stromas d'érythrocytes doivent être centrifugés à nouveau avant d'être testés.

Si le temps de coagulation est augmenté en raison d'un traitement thrombolytique ou anticoagulant, l'utilisation d'échantillons de plasma permettra un traitement plus rapide de l'échantillon et une réduction du risque de présence de microcaillots, de fibrine ou de particules.

Pour les échantillons de plasma, évitez de transférer les globules blancs ou les plaquettes présents dans la couche qui se trouve juste au-dessus de celle des globules rouges.

Si un rotor à angle fixe est utilisé pour la centrifugation, prenez soin d'éviter de remettre en suspension le matériel cellulaire (plaquettes) lors de la sortie de la centrifugeuse.

Les échantillons séparés sont stables pendant 8 heures à température ambiante et pendant 24 heures entre 2 et 8°C. Les échantillons peuvent être congelés à une température inférieure ou égale à -20°C jusqu'à 40 jours dans un congélateur sans dégivrage automatique ou à une température inférieure à -70°C jusqu'à 1 an. Ne pas conserver les échantillons congelés dans un congélateur à dégivrage (sans givre) automatique.

Congelez les échantillons une seule fois et mélangez-les soigneusement après la décongélation. Les échantillons congelés doivent être centrifugés à 2200 x g pendant 10 minutes après décongélation, avant analyse. Les échantillons contenant des précipités doivent être centrifugés avant dosage.

Les informations de stockage des échantillons sont destinées à servir de référence aux utilisateurs ; ceux-ci peuvent toutefois valider leurs propres procédures de conservation des échantillons de patients.

Procédure

	Matériel fourni
Cartouche de réactifs TNIH Flex, Réf. catalogue RF627	
	Matériel requis mais non fourni

LOCI TNIH CAL, Réf. catalogue RC627

Récipients de réaction HM, Réf. catalogue RXV1A

CTNI SDIL, Réf. catalogue KD692

Matériel de contrôle de qualité

Étapes du test

L'échantillonnage, la distribution des réactifs, le mélange et le traitement sont automatiquement réalisés par le système de chimie intégré Dimension® EXL™. Pour les détails du traitement, voir le guide de l'opérateur du système Dimension® EXL™.

Conditions du test

Volume d'échantillon (versé dans le récipient de réacteur HM)	10 µl
Volume de réactif Chemibead	20 µl
Volume du réactif d'anticorps biotinylé	20 µl
Volume de Sensibeads	20 µl
Volume du tampon du dosage	100 µl
Température	37°C
Temps de réaction	10 minutes
Longueur d'onde	Illumination (680 nm) Émissions (612 nm)
Type de mesure	Chimiluminescence

Calibration

Domaine de mesure	4,0–25 000 pg/ml [ng/l] ^d
Matériel de calibration	LOCI TNIH CAL, Réf. catalogue RC627
Schéma de calibration	5 niveaux, niveau 1 n=5, niveaux 2–5 n=3
Unités	pg/ml [ng/l] (pg/ml x 1) = [ng/l] Niveau 1 - 0 pg/ml [ng/l] Niveau 2 - 60 pg/ml [ng/l] Niveau 3 - 500 pg/ml [ng/l] Niveau 4 - 8000 pg/ml [ng/l] Niveau 5 - 27 000 pg/ml [ng/l]
Niveaux de calibration types	Tous les 21 jours pour chaque lot • Pour chaque nouveau lot de cartouches de réactifs Flex® • Après une maintenance ou une réparation majeure, en fonction des résultats du contrôle de qualité • Comme indiqué dans les procédures de contrôle de qualité du laboratoire • Selon les réglementations nationales en vigueur
Fréquence de calibration	
Une nouvelle calibration est requise	

d. Les unités SI [Système International d'Unités] sont indiquées entre crochets.

Contrôle de qualité

Se conformer aux réglementations ou exigences d'accréditation réglementaires pour la fréquence de passage du contrôle de qualité. Analyser au moins une fois par jour d'utilisation, deux niveaux d'un matériel de contrôle de qualité, aux concentrations connues de troponine I cardiaque. Si les résultats obtenus ne sont pas compris dans les limites acceptables, suivre les procédures de contrôle de qualité internes du laboratoire.

Résultats : L'instrument calcule la concentration de troponine I cardiaque en pg/ml [ng/l] suivant le schéma de calcul décrit dans le guide de l'opérateur du système Dimension® EXL™.

Les résultats de ce test doivent toujours être interprétés conjointement avec les antécédents médicaux du patient, les signes cliniques et autres constatations.

Domaine de mesure analytique (AMR) : 4,0–25 000,0 pg/ml [ng/l]

Il s'agit du domaine des valeurs d'analyse pouvant être mesurées directement dans l'échantillon sans dilution ni traitement préalable, qui ne fasse pas partie de la méthode d'analyse usuelle. Ce domaine est équivalent à un domaine de mesure.

• Les échantillons renvoyant des résultats supérieurs à 25 000,0 pg/ml [ng/l] doivent être répétés à la dilution.

Dilution manuelle : Diluer avec le diluant d'échantillon CTNI (Réf. catalogue KD692) pour obtenir des résultats compris dans le domaine communicable. Saisir le facteur de dilution sur l'instrument, inférieur ou égal à 1:5. Redoser. Le résultat lu tient compte de la dilution. Voir le guide de l'opérateur du système Dimension® EXL™.

• Les échantillons renvoyant des résultats inférieurs à 4,0 pg/ml [ng/l] sont signalés comme « Inférieur à 4,0 pg/ml [ng/l] ».

Limites de la procédure

L'utilisation d'un seul type d'échantillon (soit l'héparinate de lithium soit le sérum) est recommandée pour le dosage de la troponine sur des prélèvements en série d'un même patient.

Si le temps de coagulation est augmenté en raison d'un traitement thrombolytique ou anticoagulant, l'utilisation d'échantillons de sérum peut augmenter le risque de présence de microcaillots, de fibrine ou de particules. Le plasma héparine lithium est le type d'échantillon préféré pour les patients sous traitement anticoagulant.

Les échantillons de patients peuvent contenir des anticorps hétérophiles ou des autoanticorps spécifiques à la troponine cardiaque susceptibles de réagir dans les immunodosages et de produire des résultats faussement élevés ou faussement bas. Ce dosage a été conçu pour limiter l'interférence des anticorps hétérophiles. Toutefois, il est impossible de garantir l'élimination complète de ces interférences dans tous les échantillons de patients. Un résultat de test qui n'est pas cohérent avec le tableau clinique et les antécédents du patient doit être interprété avec prudence.^{22–24}

Les échantillons des patients ayant reçus des préparations d'anticorps monoclonaux de souris à but thérapeutique ou diagnostique peuvent contenir des anticorps humains anti-souris (HAMA). Ces échantillons peuvent présenter des résultats faussement élevés ou faussement bas.²⁵

Les échantillons contenant de la biotine à une concentration de 300 ng/ml présentent un changement de résultats inférieur ou égal à 10 %. Les concentrations de biotine supérieures à cela peuvent donner des résultats faussement bas pour les échantillons de patients. Les résultats des patients prenant des compléments de biotine ou recevant un traitement de biotine à haute dose doivent être interprétés avec précaution en raison d'une interférence possible avec ce test.

Dextran 40 à 60 g/l augmente la valeur de troponine dans le plasma à 33,0 pg/ml [ng/l] de 16,0 %. À 1089,3 pg/ml [ng/l] de troponine dans le plasma, Dextran 40 à 60 g/l augmente les valeurs de 4 %. Dans le sérum à 41,4 pg/ml [ng/l] et 1167,3 pg/ml [ng/l] de troponine, Dextran 40 à 60 g/l a donné un biais de -4 % et 1 % respectivement. Une interférence de Dextran 40 de < 10 % a été observée à une concentration de Dextran 40 de 15 g/l lors de tests dans le plasma et le sérum aux concentrations d'analyte ci-dessus.

Les protéines gammaglobulines à 6 g/dl entraînent des valeurs anormales dans le sérum et le plasma à environ 40 pg/ml [ng/l] et 1000 pg/ml [ng/l] de troponine.

Le système de rapport de l'instrument renvoie des indicateurs et des commentaires qui fournissent à l'opérateur des informations concernant les erreurs de traitement, des informations d'état de l'instrument et les erreurs potentielles dans les résultats du TNIH. Pour connaître la signification de ces indicateurs et commentaires, voir le manuel de l'opérateur du système Dimension® EXL™. Les rapports contenant des indicateurs et/ou des commentaires doivent être traités conformément au guide des procédures du laboratoire et non communiqués.

Répétabilité maximale observée

Les écarts-types maximum observés et attendus en termes de répétabilité (précision intra-séries) avec n = 5 réplicats aux concentrations de TNIH suivantes sont :

Concentration	ET maximum acceptable
50,0 pg/ml [ng/l]	4,8 pg/ml [ng/l]
500,0 pg/ml [ng/l]	33,5 pg/ml [ng/l]

Un dysfonctionnement du système peut se manifester si la précision de l'écart-type maximum est excédée lors de 5 tests consécutifs.

Résultats attendus

Les échantillons de sérum et d'héparinate de lithium ont été prélevés aux États-Unis, sur des individus en apparence bonne santé, âgés de 22 à 91 ans. Chaque échantillon a été congelé, décongelé et testé une seule fois. Les valeurs du 99^e percentile ont été déterminées à l'aide de la méthode statistique non paramétrique décrite dans le protocole EP28-A3c du CLSI.²⁶ Le type d'échantillon, le genre et l'âge n'ont aucun effet statistiquement significatif sur le 99^e percentile.

Le genre combiné et le type d'échantillon le plus couramment utilisé (héparinate de lithium) ont été utilisés pour déterminer le 99^e percentile global qui a été trouvé à 60,4 pg/ml [ng/l]. L'intervalle potentiel des résultats pour le 99^e percentile est compris entre 43,2 et 81,3 pg/ml [ng/l] pour la famille des systèmes Dimension® EXL™ selon l'instrument et le lot de réactif utilisé.

n	Âge (ans)	99 ^e percentile pg/ml [ng/l]	IC à 90 % pg/ml [ng/l]
2020	22–91	60,4	43,2–81,3

^a Intervalle de confiance

Les valeurs du 99^e percentile déterminées sur héparinate de lithium (femmes, hommes et combiné) sur sérum (femmes, hommes et combiné) sont présentés dans le tableau suivant à titre d'information. Les intervalles de confiance à 90 % montrent qu'il n'existe pas de base statistique à l'utilisation des valeurs du 99^e percentile distinctes sur la base du genre ou du type d'échantillon.

Type d'échantillon	Genre	n	99 ^e percentile pg/ml [ng/l]	IC à 90 % ¹ pg/ml [ng/l]
Héparinate de lithium	Femme	1017	51,4	35,6–109,2
	Homme	1003	76,2	42,3–117,0
	Combiné	2020	60,4	43,2–81,3
Sérum	Femme	1013	47,8	36,3–111,0
	Homme	1001	71,8	40,4–114,9
	Combiné	2014	58,2	45,6–75,3

¹ Intervalle de confiance

Chaque laboratoire doit définir ses propres valeurs attendues pour la méthode TNIH, telle qu'elle sera exécutée sur le système Dimension® EXL™.

Le test Dimension® EXL™ TNIH correspond à la définition de l'IFCC Task Force on Clinical Applications of Cardiac Bio-Markers d'un test de troponine haute sensibilité.¹²

- L'imprécision totale (CV) à la valeur du 99^e percentile doit être égale ou inférieure à 10 %.
 - La CV à 10 % (imprécision intra-laboratoire) pour le test Dimension® EXL™ TNIH a été mesurée à 12,0 pg/ml [ng/l].
- Les concentrations mesurables doivent pouvoir être obtenues à des concentrations supérieures à la limite de détection (LdD) chez au moins 50 % des sujets en bonne santé.
 - Plus de 50 % de la population de patients en bonne santé, utilisée pour déterminer le 99^e percentile, ont produit une valeur supérieure à la LdD.

Performances cliniques

Une étude prospective a été réalisée sur 2409 sujets, à la fois sur des échantillons de sérum et de plasma héparine lithium, afin d'évaluer l'exactitude diagnostique. Les échantillons ont été prélevés dans 29 services d'urgences aux États-Unis, sur des sujets présentant des symptômes cohérents avec un syndrome coronarien aigu (SCA).

Tous les diagnostics des sujets ont été évalués par des panels de cardiologues et d'urgentistes certifiés selon la directive de consensus de la 3^e définition universelle de l'infarctus du myocarde adoptée par l'ESC (European Society of Cardiology), l'ACCF (American College of Cardiology Foundation), l'AHA (American Heart Association) et la WHF (World Heart Federation).⁹ La prévalence des IDM observée au cours de cette étude était de 12,9 %.

Les résultats ont été analysés en utilisant les échantillons prélevés en série pendant leurs séjours dans les services d'urgence. Un résultat positif était défini comme un résultat au-delà du 99^e percentile sur un des prélèvements en série. Les résultats utilisant le 99^e percentile global de 60,4 pg/ml [ng/l] sont récapitulés dans le tableau 1. Les données en fonction du genre sont présentées dans les tableaux 2 et 3.

Valeurs élevées de la Tnl chez des patients exempts d'IDM

Il y avait 2098 patients qui ne faisaient pas un IDM dans l'étude clinique Dimension® EXL™ TNIH, 227 (11 %) avaient eu au moins un résultat de Dimension® EXL™ TNIH supérieur au 99^e percentile (> 60,4 pg/ml [ng/l]) sur un ou plusieurs prélèvements en série.

Plusieurs de ces patients présentaient une ou plusieurs des pathologies aiguës ou chroniques qui peuvent provoquer des lésions myocardiques.^{9–14, 27–34}

Parmi les patients qui ne faisaient pas un IDM, 88 % (200 sur les 227) présentaient une ou plusieurs pathologies suivantes :

Pathologies cardiaques : angor, fibrillation auriculaire, cardiomyopathie, maladie coronaire, insuffisance cardiaque, urgence hypertensive, péricardite, intervention cardiaque récente, cardiopathie valvulaire sévère, tachycardie

Pathologies non cardiaques : maladie pulmonaire chronique, contusion cardiaque liée à une lésion traumatique, insuffisance rénale, pneumonie, embolie pulmonaire, choc, sclérose systémique

Tableau 1 : Concordance clinique EXL des genres combinés, calculée à l'aide du 99^e percentile global à 60,4 pg/ml [ng/l]

Sensibilité				Spécificité			Valeur prédictive positive			Valeur prédictive négative		
Temps (heures)	n	%	IC 95 %	n	%	IC 95 %	n	%	IC 95 %	n	%	IC 95 %
Plasma (héparinate de lithium)												
Valeur de référence	291	83,5	78,8–87,3	2035	91,3	90,0–92,5	420	57,9	53,1–62,5	1906	97,5	96,7–98,1
≥ 0,75–< 1,5	257	88,3	83,8–91,7	1895	91,5	90,1–92,6	389	58,4	53,4–63,1	1763	98,3	97,6–98,8
≥ 1,5–< 2,5	134	91,0	85,0–94,8	1040	90,1	88,1–91,8	225	54,2	47,7–60,6	949	98,7	97,8–99,3
≥ 2,5–< 3,5	112	92,9	86,5–96,3	696	90,5	88,1–92,5	170	61,2	53,7–68,2	638	98,7	97,5–99,4
≥ 3,5–< 9	245	93,9	90,1–96,3	1134	87,0	85,0–88,9	377	61,0	56,0–65,8	1002	98,5	97,5–99,1
≥ 9–24	226	91,6	87,2–94,6	898	87,4	85,1–89,4	320	64,7	59,3–69,7	804	97,6	96,3–98,5
Sérum												
Valeur de référence	296	83,4	78,8–87,2	2049	91,8	90,5–92,9	416	59,4	54,6–64,0	1929	97,5	96,7–98,1
≥ 0,75–< 1,5	253	85,4	80,5–89,2	1902	91,8	90,5–92,9	372	58,1	53,0–63,0	1783	97,9	97,2–98,5
≥ 1,5–< 2,5	133	88,7	82,2–93,0	1047	90,5	88,6–92,2	217	54,4	47,7–60,9	963	98,4	97,4–99,1
≥ 2,5–< 3,5	114	90,4	83,5–94,5	697	90,7	88,3–92,6	168	61,3	53,8–68,3	643	98,3	97,0–99,0
≥ 3,5–< 9	246	93,1	89,2–95,6	1133	87,8	85,8–89,6	367	62,4	57,3–67,2	1012	98,3	97,3–98,9
≥ 9–24	227	92,1	87,8–94,9	901	87,9	85,6–89,9	318	65,7	60,3–70,7	810	97,8	96,5–98,6

Les résultats calculés à partir de la valeur du 99^e percentile spécifique aux femmes de 47,8 pg/ml [ng/l] pour le sérum et 51,4 pg/ml [ng/l] pour l'héparinate de lithium sont récapitulés dans le tableau 2.

Tableau 2 : Concordance clinique EXL chez les femmes, calculée à l'aide du seuil du 99 ^e percentile spécifique aux femmes de 47,8 pg/ml [ng/l] pour les échantillons de sérum et 51,4 pg/ml [ng/l] pour les échantillons d'héparinate de lithium												
Sensibilité				Spécificité			Valeur prédictive positive			Valeur prédictive négative		
Temps (heures)	n	%	IC 95 %	n	%	IC 95 %	n	%	IC 95 %	n	%	IC 95 %
Plasma (héparinate de lithium)												
Valeur de référence	101	87,1	79,2–92,3	912	91,9	89,9–93,5	162	54,3	46,6–61,8	851	98,5	97,4–99,1
≥ 0,75–< 1,5	91	90,1	82,3–94,7	843	91,6	89,5–93,3	153	53,6	45,7–61,3	781	98,8	97,8–99,4
≥ 1,5–< 2,5	44	95,5	84,9–98,7	436	92,4	89,6–94,6	75	56,0	44,7–66,7	405	99,5	98,2–99,9
≥ 2,5–< 3,5	40	95,0	83,5–98,6	326	89,0	85,1–91,9	74	51,4	40,2–62,4	292	99,3	97,5–99,8
≥ 3,5–< 9	88	94,3	87,4–97,5	475	88,0	84,8–90,6	140	59,3	51,0–67,1	423	98,8	97,3–99,5
≥ 9–24	74	93,2	85,1–97,1	364	87,6	83,9–90,6	114	60,5	51,4–69,0	324	98,5	96,4–99,3
Sérum												
Valeur de référence	103	85,4	77,4–91,0	917	91,8	89,9–93,4	163	54,0	46,3–61,5	857	98,2	97,1–98,9
≥ 0,75–< 1,5	89	88,8	80,5–93,8	841	91,1	89,0–92,8	154	51,3	43,5–59,1	776	98,7	97,6–99,3
≥ 1,5–< 2,5	45	95,6	85,2–98,8	432	91,9	88,9–94,1	78	55,1	44,1–65,7	399	99,5	98,2–99,9
≥ 2,5–< 3,5	40	92,5	80,1–97,4	329	88,8	84,9–91,7	74	50,0	38,9–61,1	295	99,0	97,1–99,7
≥ 3,5–< 9	88	95,5	88,9–98,2	481	88,1	85,0–90,7	141	59,6	51,3–67,3	428	99,1	97,6–99,6
≥ 9–24	77	93,5	85,7–97,2	364	87,1	83,3–90,1	119	60,5	51,5–68,8	322	98,4	96,4–99,3

Les résultats calculés à partir de la valeur du 99^e percentile spécifique aux hommes de 71,8 pg/ml [ng/l] pour le sérum et 76,2 pg/ml [ng/l] pour l'héparinate de lithium sont récapitulés dans le tableau 3.

Tableau 3 : Concordance clinique EXL chez les hommes, calculée à l'aide du seuil du 99 ^e percentile spécifique aux hommes de 71,8 pg/ml [ng/l] pour les échantillons de sérum et 76,2 pg/ml [ng/l] pour les échantillons d'héparinate de lithium												
Sensibilité				Spécificité			Valeur prédictive positive			Valeur prédictive négative		
Temps (heures)	n	%	IC 95 %	n	%	IC 95 %	n	%	IC 95 %	n	%	IC 95 %
Plasma (héparinate de lithium)												
Valeur de référence	190	80,5	74,3–85,5	1123	91,9	90,2–93,4	244	62,7	56,5–68,5	1069	96,5	95,3–97,5
≥ 0,75–< 1,5	166	82,5	76,0–87,6	1052	92,1	90,3–93,6	220	62,3	55,7–68,4	998	97,1	95,9–98,0
≥ 1,5–< 2,5	90	83,3	74,3–89,6	604	90,7	88,2–92,8	131	57,3	48,7–65,4	563	97,3	95,7–98,4
≥ 2,5–< 3,5	72	87,5	77,9–93,3	370	91,6	88,4–94,0	94	67,0	57,0–75,7	348	97,4	95,2–98,6
≥ 3,5–< 9	157	89,8	84,1–93,6	659	89,1	86,5–91,2	213	66,2	59,6–72,2	603	97,3	95,7–98,4
≥ 9–24	152	89,5	83,6–93,4	534	89,5	86,6–91,8	192	70,8	64,0–76,8	494	96,8	94,8–98,0
Sérum												
Valeur de référence	193	81,3	75,3–86,2	1132	91,5	89,8–93,0	253	62,1	55,9–67,8	1072	96,6	95,4–97,6
≥ 0,75–< 1,5	164	83,5	77,1–88,4	1061	91,7	89,9–93,2	225	60,9	54,4–67,0	1000	97,3	96,1–98,1
≥ 1,5–< 2,5	88	84,1	75,0–90,3	615	90,6	88,0–92,6	132	56,1	47,5–64,2	571	97,5	95,9–98,5
≥ 2,5–< 3,5	74	86,5	76,9–92,5	368	91,3	88,0–93,8	96	66,7	56,8–75,3	346	97,1	94,8–98,4
≥ 3,5–< 9	158	89,9	84,2–93,7	652	88,7	86,0–90,9	216	65,7	59,2–71,7	594	97,3	95,7–98,3
≥ 9–24	150	90,0	84,2–93,8	537	89,4	86,5–91,7	192	70,3	63,5–76,3	495	97,0	95,1–98,2

Les informations relatives au seuil, à la sensibilité et à la spécificité ci-dessus sont mentionnées uniquement pour vous orienter lors de la détermination du seuil qui convient à votre laboratoire. Comme la sensibilité et la spécificité sont influencées par la valeur seuil, les laboratoires doivent établir cette valeur d'après leurs exigences spécifiques en matière de sensibilité et de spécificité.

Caractéristiques spécifiques de performance

Les données suivantes représentent la performance type du système Dimension® EXL™.

Matériel	Précision ^a			
	Répétabilité		Intra-laboratoire	
	Moyenne pg/ml [ng/l]	ET ^b pg/ml [ng/l]	%CV ⁱ	ET pg/ml [ng/l]
Sérum 1	13,8	0,65	4,7	0,83
Sérum 2	178,4	2,79	1,6	5,86
Sérum 3	1537,5	21,64	1,4	68,11
Sérum 4	7945,8	163,57	2,1	306,73
Sérum 5	19 524	671,18	3,4	1428,83
Plasma	48,0	1,11	2,3	2,87
CQ	7411,7	145,59	2,0	246,56

- g. Le document EP05-A3³⁵ du CLSI a été utilisé. Chaque jour de test, deux séries distinctes avec deux échantillons pour chaque matériel de test ont été analysées pendant 20 jours pour un total de 80 réplicas.
- h. Ecart-type
- i. Coefficient de variation

Interférence HIL (hémolyse, ictère, lipémie)

Les interférences générées par le dosage TNIH ont été évaluées d’après le document EP07-A2³⁶ du CLSI. Le biais est la différence de résultats entre l’échantillon de contrôle (sans la substance interférente) et l’échantillon de test (avec la substance interférente) exprimée en pourcentage. Les plages d’échantillons de test de sérum et de plasma héparine lithium étaient de 40 ± 20 pg/ml [ng/l] et de 1350 ± 650 pg/ml [ng/l]. Un biais supérieur à 10 % est considéré comme une interférence.

Substance testée	Concentration des substances	Biais (%)*
Hémoglobine (hémolysat) (monomère)	400 mg/dl (0,25 mmol/l)	≤ 10
Bilirubine (conjuguée)	30 mg/dl [356 µmol/l]	≤ 10
Bilirubine (conjuguée)	40 mg/dl [475 µmol/l]	-11
Bilirubine (non conjuguée)	40 mg/dl [684 µmol/l]	≤ 10
Lipémie (Intralipid®)	3000 mg/dl [33,9 mmol/l]	≤ 10

Intralipid® est une marque déposée de Fresenius Kabi AG, Bad Homburg, Allemagne.

*Les résultats de l’analyse ne doivent pas être corrigés en fonction du biais.

Substances non interférentes

Les substances suivantes n’ont pas d’effet significatif (inférieures ou égales à 10 % ou ± 5,0 pg/ml [ng/l] selon la valeur la plus élevée)sur le test TNIH lors de leur ajout aux pools de sérum et de plasma héparine lithium avec des niveaux de troponine de 40 ± 20 pg/ml [ng/l] et 1350 ± 650 pg/ml [ng/l] aux concentrations basses/thérapeutiques et élevées/toxiques indiquées.

Interférence potentielle	Concentration basse ou thérapeutique		Concentration élevée ou toxique	
	Unités conventionnelles	Unités SI	Unités conventionnelles	Unités SI
Abciximab	0,4 mg/dl	SO	4,0 mg/dl	SO
Acétaminophène	2,0 mg/dl	133 µmol/l	20,0 mg/dl	1324 µmol/l
Acide acétylsalicylique	26,1 mg/dl	1,45 mmol/l	65,2 mg/dl	3,62 mmol/l
Allopurinol	1,3 mg/dl	91,9 µmol/l	4,0 mg/dl	294 µmol/l
Amiodarone	0,2 mg/dl	2,6 µmol/l	0,6 mg/dl	8,92 µmol/l
Ampicilline	1,1 mg/dl	29,1 µmol/l	5,6 mg/dl	152 µmol/l
Acide ascorbique	1,2 mg/dl	68,5 µmol/l	6,0 mg/dl	342 µmol/l
Aténolol	0,1 mg/dl	4,1 µmol/l	1,0 mg/dl	37,6 µmol/l
Caféine	1,3 mg/dl	64,4 µmol/l	6,0 mg/dl	308 µmol/l
Captopril	0,1 mg/dl	4,6 µmol/l	0,5 mg/dl	23 µmol/l
Céfoxitine	12,63 mg/dl	281 µmol/l	69,5 mg/dl	1546 µmol/l
Cholestérol	SO ^j	SO ^j	300 mg/dl	7,8 mmol/l
Cinnarizine	0,0285 mg/dl	0,8 µmol/l	2,5 mg/dl	67,8 µmol/l
Clopidogrel	0,32 mg/dl	9,9 µmol/l	7,5 mg/dl	233 µmol/l
Cocaine	0,05 mg/dl	1,6 µmol/l	1,0 mg/dl	33 µmol/l
Dextran 40	15 g/l	375 µmol/l	45 g/l	1125 µmol/l
Digitoxine	17 ng/ml	22,2 nmol/l	60 ng/ml	78,4 nmol/l
Digoxine	1,4 ng/ml	1,8 nmol/l	6,1 ng/ml	7,8 nmol/l
Diltiazem	0,025 mg/dl	0,55 µmol/l	0,68 mg/dl	15 µmol/l
Disopyramide	0,45 mg/dl	10,4 µmol/l	1,3 mg/dl	29,5 µmol/l
Dopamine	0,04 mg/dl	1,96 µmol/l	0,11 mg/dl	5,87 µmol/l
Doxycycline	1,1 mg/dl	22,5 µmol/l	3,2 mg/dl	67,5 µmol/l
Érythromycine	1,1 mg/dl	15 µmol/l	6,0 mg/dl	81,6 µmol/l
Furosémide	2,0 mg/dl	60,4 µmol/l	6,0 mg/dl	181 µmol/l
Ibuprofène	4,0 mg/dl	194,3 µmol/l	50 mg/dl	2425 µmol/l
Dinitrate d’isosorbide	50,1 ng/ml	212 nmol/l	150,2 ng/ml	636 nmol/l
Lisinopril	0,01 mg/dl	0,25 µmol/l	0,03 mg/dl	0,74 µmol/l
Héparine de bas poids moléculaire	0,85 U/ml	SO	2,0 U/ml	SO
Lovastatine	17,2 ng/ml	42,4 nmol/l	80 ng/ml	197,8 nmol/l
Méthotrexate	50 mg/dl	1,1 mmol/l	91 mg/dl	2 mmol/l
Méthylidopa	0,48 mg/dl	20,1 µmol/l	1,69 mg/dl	70,9 µmol/l
Méthylprednisolone	1,65 mg/dl	44 µmol/l	4,0 mg/dl	106,8 µmol/l
Méxilétiline	0,15 mg/dl	7 µmol/l	0,48 mg/dl	22,3 µmol/l

Nicotine	0,004 mg/dl	0,2 µmol/l	0,10 mg/dl	6,2 µmol/l
Nifédipine	0,013 mg/dl	361,3 nmol/l	0,04 mg/dl	1156,1 nmol/l
Nitrofurantoïne	0,20 mg/dl	8,4 µmol/l	0,40 mg/dl	16,8 µmol/l
Nitroglycérine	7,5 ng/ml	33 nmol/l	160 ng/ml	704,5 nmol/l
Phénobarbital	2,5 mg/dl	107,8 µmol/l	10,0 mg/dl	431,5 µmol/l
Phénytoïne	1,36 mg/dl	49,6 µmol/l	5,43 mg/dl	198 µmol/l
Primidone	1,1 mg/dl	48,2 µmol/l	4,0 mg/dl	183,5 µmol/l
Propranolol	0,06 mg/dl	1,93 µmol/l	0,23 mg/dl	7,71 µmol/l
Protéine, albumine	SO ^j	SO ^j	6 g/dl	60 g/l
Protéines gammaglobulines	2,5 g/dl	SO	SO	SO
Protéine, total	SO ^j	SO ^j	12 g/dl	SO
Quinidine	0,38 mg/dl	11,7 µmol/l	1,2 mg/dl	37 µmol/l
Facteur rhumatoïde	750 IU/ml	SO	1500 IU/ml	SO
Simvastatine	0,004 ug/ml	0,01 µmol/l	32 ug/ml	76,5 µmol/l
Théophylline	1,25 mg/dl	69,4 µmol/l	4,0 mg/dl	222,2 µmol/l
Activateur tissulaire du plasminogène (TPA)	0,52 µg/ml	SO	2,3 µg/ml	SO
Thyroxine	0,023 mg/dl	0,3 µmol/l	0,06 mg/dl	0,8 µmol/l
Triglycérides	500 mg/dl	SO	1000 mg/dl	SO
Triméthoprim	1,25 mg/dl	43,1 µmol/l	4,0 mg/dl	138,3 µmol/l
Vérapamil	0,035 mg/dl	0,8 µmol/l	0,22 mg/dl	4,4 µmol/l
Warfarine	0,20 mg/dl	6,6 µmol/l	1,0 mg/dl	32,5 µmol/l

j. Les tests présentant une concentration trop faible ne sont pas pertinents pour cette substance endogène.

Effet crochet

Le test TNIH Dimension® EXL™ ne présente aucun effet crochet jusqu’à 1 000 000 pg/ml [ng/l].

Spécificité

Le test TNIH présente une spécificité élevée pour la cTnl. Les composés suivants ont été ajoutés aux concentrations indiquées sur les échantillons de sérum et d’héparinate de lithium avec des concentrations cTnl inférieures à 4,0 pg/ml [ng/l] et 20–60 pg/ml [ng/l]. Les résultats du test TNIH obtenus avec les échantillons surchargés ont été comparés à ceux des échantillons de contrôle non surchargés. Pourcentage de réaction croisée calculé comme suit :

% de réactivité croisée =
$$\frac{[\text{analyte mesurée}] - [\text{analyte de contrôle}]}{[\text{agent de réaction croisée}]}$$
 x 100

Substance induisant une réactivité croisée	Quantité ng/ml [µg/l]	Réactivité croisée (%)
Troponine T cardiaque	1000	0,003
Troponine I squelettique	1000	0,001
Tropomyosine	1000	ND
Actine	1000	ND
Troponine C	1000	ND
Chaîne légère de myosine	1000	ND
Myoglobine	1000	ND
CK-MB	1000	ND

*ND = Non détectable

Limite de détection et limite du blanc

La limite de blanc (LdB) et la limite de détection (LdD) ont été déterminées comme indiqué dans le document EP17-A2 du CLSI.³⁷

La limite de blanc (LdB) est définie comme étant le résultat le plus élevé susceptible d’être observé sur un blanc échantillon. Le test Dimension® EXL™ TNIH a une LdB de 1,1 pg/ml [ng/l].

La limite de détection (LdD) est définie comme étant la concentration de cTnl la plus faible pouvant être détectée avec une probabilité de 95 %. La LdD observée allait de 1,0 à 2,5 pg/ml [ng/l] sur une combinaison de trois lots de réactifs. Le test Dimension® EXL™ TNIH a une LdD de 2,7 pg/ml [ng/l].

Limite de quantification

La limite de quantification (LdQ) a été déterminée comme indiqué dans le document EP17-A2 du CLSI.³⁷

La LdQ est définie comme étant la concentration de cTnl la plus faible pouvant être détectée à un CV total de 20 %. Le test Dimension® EXL™ TNIH a une LdQ de 4,0 pg/ml [ng/l].

Linéarité

Le test Dimension® EXL™ TNIH est linéaire entre 4,0 et 25 000 pg/ml [ng/l].

La linéarité a été évaluée conformément au document EP06-A du CLSI.³⁸ Des échantillons de sérum et le plasma héparine lithium natifs ont été utilisés pour préparer une série de dilutions pour chaque type d’échantillon en mélangeant les échantillons à fortes et faibles concentrations. Les mélanges d’échantillons obtenus ont été testés avec le test Dimension® EXL™ TNIH.

Bibliographie : Voir le tableau ci-contre.

Explication des symboles : Voir le tableau ci-contre.

Dimension®, LOCI®, Flex®, Vista® et EXL™ sont des marques commerciales de Siemens Healthcare Diagnostics.

©2017 Siemens Healthcare Diagnostics
Tous droits réservés.

Dimension® EXL™ integrated chemistry system LOCI® Module

Flex® reagent cartridge

TNIH

Vedere le sezioni ombreggiate: Informazioni aggiornate dalla versione 2018-03.

Data di edizione 2019-08-19

Troponina I ad elevata sensibilità LOCI

Uso previsto: Il metodo Troponina I ad elevata sensibilità (TNIH) è destinato all'utilizzo diagnostico *in vitro* per la misurazione quantitativa della troponina cardiaca I nel siero e nel plasma umani utilizzando il sistema di chimica integrato Dimension® EXL™ con il modulo LOCI®. Il metodo può essere utilizzato come ausilio diagnostico per l'infarto miocardico acuto (IMA).

Riassunto: La Troponina I (TnI) esiste in tre isoforme distinte: nella muscolatura cardiaca, nella muscolatura scheletrica lenta e nella muscolatura scheletrica veloce.¹ Ciascuna isoforma è codificata da un gene distinto, ciascuno caratterizzato da un'esclusiva sequenza di amminoacidi, che porta a un tasso di diversità tra isoforme pari al 40%.¹⁻⁴

La troponina cardiaca I (cTnI) è una proteina inibitrice del complesso troponina-tropomiosina. La cTnI è l'unico isotipo di TnI presente nel miocardio e non è espresso durante alcuno stadio dello sviluppo nel muscolo scheletrico.^{2,5,6} La cTnI ha un peso molecolare di 24.000 dalton.⁷

La forma cardiaca della TnI è ulteriormente singolare poiché possiede altri 31 amminoacidi sulla posizione N terminale, assenti nelle forme scheletriche, che permettono il riconoscimento da parte di specifici anticorpi monoclonali.⁷ La specificità cardiaca di questa isoforma migliora la diagnosi di ischemia del miocardio nei pazienti con lesioni acute o croniche alla muscolatura scheletrica e possibili lesioni concomitanti del miocardio ed è la base per la scelta come marcatore cardiaco nella diagnosi di IMA.^{1,3-5,7,8}

La terza revisione della definizione universale di infarto del miocardio ad opera della Global MI Task Force definisce l'IMA come l'evidenza di necrosi miocardica in un quadro clinico caratterizzato da ischemia del miocardio.⁹ In queste circostanze, i seguenti criteri soddisfano la diagnosi di IMA.

Rilevamento di un innalzamento e/o di una diminuzione dei valori dei biomarker cardiaci (preferibilmente troponina cardiaca) con almeno un valore superiore al 99° percentile del limite superiore di riferimento e con almeno una delle seguenti condizioni:

- Sintomi riferibili a ischemia.
- Nuove o presunte variazioni significative dell'onda T e del segmento ST o nuovo blocco di branca sinistro (BBS).
- Sviluppo di onde Q patologiche nell'elettrocardiogramma (ECG).
- Evidenza nell'imaging di nuove perdite di miocardio vitale o di nuove alterazioni della cinesia parietale regionale.
- Identificazione di un trombo intracoronarico mediante angiografia o autopsia.

I valori della troponina devono essere utilizzati nel contesto della presentazione clinica del paziente. Si raccomanda il campionamento seriale per rilevare l'innalzamento e la diminuzione nel tempo dei livelli di troponina caratteristici dell'IMA. La dimostrazione dell'innalzamento e della riduzione temporale dei livelli di troponina è necessaria per distinguere l'IMA dagli aumenti di troponina associati a condizioni non riferibili all'IMA, come insufficienza renale, aritmie, embolia polmonare, patologie renali croniche, miocarditi e cardiotosicità.⁹⁻¹⁴

La IFCC Task Force on Clinical Applications of Cardiac Bio-Markers definisce un metodo di troponina ad elevata sensibilità se soddisfa i seguenti criteri.¹²

- Il valore dell'imprecisione (CV) totale al 99° percentile non deve essere superiore al 10%.
- Le concentrazioni misurabili si dovrebbero poter ottenere a concentrazioni superiori al limite di rilevazione (LoD) in almeno il 50% di pazienti in buono stato di salute.

Principi del metodo: Il metodo TNIH Dimension® EXL™ è un immunodosaggio chemiluminescente omogeneo a sandwich basato sulla tecnologia LOCI®. I reagenti LOCI® comprendono due reagenti sintetici in microsfere e due frammenti di anticorpi monoclonali anti-troponina I cardiaca biotinilati. Il primo reagente in microsfere (Sensibead) è rivestito con streptavidina e contiene un colorante fotosensibilizzante. Il secondo reagente in microsfere (Chemibead) è rivestito con un terzo anticorpo monoclonale anti-troponina I cardiaca e contiene un colorante chemiluminescente. Il campione viene incubato con anticorpi biotinilati e Chemibead per formare sandwich microsfere-anticorpo anti-troponina I cardiaca biotinilato. Vengono aggiunte le Sensibead e si legano alla biotina per formare immunocomplessi di coppie di granuli. L'illuminazione del complesso a 680 nm genera ossigeno singoletto dalle Sensibead che si diffonde nelle Chemibead, innescando una reazione chemiluminescente. Il segnale risultante viene misurato a 612 nm e costituisce una funzione diretta della concentrazione di troponina I cardiaca nel campione.¹⁵⁻¹⁷

Reagenti

Pozzetti ^a	Forma	Componente	Concentrazione ^{b,c}	Origine
1-2	Liquida	Anticorpo biotinilato ^c	5 µg/mL	Monoclonale murina
		Anticorpo biotinilato	2 µg/mL	Monoclonale ovina
3-4	Liquida	Chemibead troponina I ^c	30 µg/mL	Monoclonale ovina
5-6	Liquida	Sensibead rivestito di streptavidina ^c	975 µg/mL	<i>E. coli</i> ricombinante
7-8	Liquida	Tampone di analisi		

a. I pozzetti sono numerati in sequenza a partire dall'estremità larga della cartuccia.

b. Valore nominale per test in produzione.

c. Contiene tamponi, stabilizzanti e conservanti.

Rischio e sicurezza:



H317
P280, P272, P302 + P352, P333 + P313, P363, P501

Avvertenza!

Può provocare una reazione allergica cutanea.

Indossare guanti/indumenti protettivi/Proteggere gli occhi/il viso. Gli indumenti da lavoro contaminati non devono essere portati fuori dal luogo di lavoro. IN CASO DI CONTATTO CON LA PELLE: lavare abbondantemente con acqua e sapone. In caso di irritazione o eruzione della pelle: consultare un medico. Lavare gli indumenti contaminati prima di indossarli nuovamente. Smaltire il prodotto e il contenitore in conformità con tutte le disposizioni locali, regionali e nazionali.

Contiene: 5-chloro-2-methyl-3(2h)-isothiazolone mixture with 2-methyl-3(2h)-isothiazolone

Le schede di sicurezza sono disponibili sul sito siemens.com/healthcare

Precauzioni: Le provette di reazione HM usate contengono liquidi di origine umana; maneggiare con cura per evitarne il contatto con la pelle o l'ingestione.

Attenzione: la legge federale statunitense limita la vendita di questo dispositivo solo su ordine di operatori sanitari abilitati.

Per uso diagnostico *in vitro*.

Preparazione del reagente: Tutti i reagenti sono liquidi e pronti per l'uso.

Conservare a: 2-8°C

Scadenza: Per la data di scadenza delle singole cartucce reagenti ancora chiuse, fare riferimento alla confezione. I pozzetti sigillati sullo strumento sono stabili per 30 giorni.

Stabilità pozzetto aperto: 7 giorni per i pozzetti 1-8.

Raccolta e manipolazione dei campioni: Tipi di campioni consigliati: siero o plasma (litio-eparina). Durante la raccolta dei campioni, osservare le precauzioni universali. Manipolare tutti i campioni come potenziali vettori di malattie.¹⁸

Non è possibile utilizzare campioni e controlli stabilizzati con azoturo di sodio.

I campioni di siero o plasma possono essere prelevati utilizzando le procedure consigliate per il prelievo dei campioni diagnostici di sangue mediante venopuntura.¹⁹

Per l'uso del dispositivo di raccolta dei campioni e l'analisi, seguire le istruzioni fornite con il dispositivo.²⁰

La formazione completa del coagulo deve avvenire prima della centrifugazione. Il siero deve essere separato fisicamente dalla frazione cellulare la prima possibile entro un limite massimo di due ore dal prelievo.²¹

Per le analisi della troponina in caso di raccolta di campioni seriali dallo stesso paziente si raccomanda l'uso di un solo tipo di campione (litio-eparina o siero).

I campioni devono essere privi di fibrina o di altro materiale particolato. La presenza di fibrina, globuli rossi o particelle sospese può condurre a risultati non accurati. I campioni di siero contenenti particelle di fibrina sospese o stroma eritrocitario devono essere ricentrifugati prima di eseguire il test.

Se il tempo di coagulazione aumenta a causa di una terapia anticoagulante o trombolitica, l'uso di campioni di plasma consentirà un'analisi più rapida riducendo il rischio di microcoaguli, fibrina o materiale corpuscolato.

Per i campioni di plasma, evitare di trasferire i globuli bianchi o le piastrine dallo strato situato al di sopra dei globuli rossi.

Se per la centrifugazione si utilizza un rotore ad angolo fisso, fare attenzione a non risospendere il materiale cellulare (piastrine) durante la rimozione dalla centrifuga.

I campioni separati sono stabili per 8 ore a temperatura ambiente e per 24 ore se conservati a 2-8°C. È possibile congelare i campioni a una temperatura non superiore ai -20°C per un massimo di 40 giorni in un congelatore non no-frost e a una temperatura non superiore ai -70°C per massimo 1 anno. Non conservare i campioni congelati in congelatori a sbrinamento automatico (no-frost).

Congelare i campioni una sola volta quindi miscelare con cura dopo lo scongelamento. Prima dell'analisi, dopo averli scongelati, centrifugare i campioni a 2200 x g per 10 minuti. I campioni contenenti precipitati devono essere centrifugati prima di eseguire l'analisi.

Lo scopo delle informazioni sulla conservazione dei campioni è di fornire una guida agli utenti; tuttavia gli utenti possono convalidare le proprie procedure per la conservazione dei campioni dei pazienti.

Procedura

Materiali forniti

Cartuccia reagente TNIH Flex, Num. cat. RF627

Materiali necessari ma non forniti

LOCI TNIH CAL, Num. cat. RC627

Recipienti di reazione HM, Num. cat. RXV1A

CTNI SDIL, Num. cat. KD692

Materiali di controllo qualità

Fasi del test

Il sistema di chimica integrato Dimension® EXL™ effettua automaticamente il campionamento, l'erogazione del reagente, la miscelazione e il processo di analisi. Per ulteriori informazioni, fare riferimento alla Guida per l'operatore del sistema Dimension® EXL™.

Condizioni del test

Volume di campione (erogato nella provetta di reazione HM)	10 µL
Volume di reagente Chemibead	20 µL
Volume reagente anticorpo biotinilato	20 µL
Volume Sensibead	20 µL
Volume tampone di misura	100 µL
Temperatura	37°C
Tempo di reazione	10 minuti
Lunghezza d'onda	Illuminazione (680 nm) Emissione (612 nm)

Tipo di misurazione	Chemiluminescenza
---------------------	-------------------

Calibrazione

Intervallo di misura	4,0–25.000 pg/mL [ng/L] ^d
Materiale di calibrazione	LOCI TNIH CAL, Num. cat. RC627
Schema di calibrazione	5 livelli, Livello 1 n=5, Livelli 2–5 n=3
Unità	pg/mL [ng/L] (pg/mL x 1) = [ng/L] Livello 1 - 0 pg/mL [ng/L] Livello 2 - 60 pg/mL [ng/L] Livello 3 - 500 pg/mL [ng/L] Livello 4 - 8000 pg/mL [ng/L] Livello 5 - 27.000 pg/mL [ng/L]
Livelli di calibrazione tipici	Ogni 21 giorni per ciascun lotto
Frequenza di calibrazione	• Per ogni nuovo lotto di cartucce reagenti Flex®
Occorre effettuare una nuova calibrazione	• In seguito a manutenzione o riparazione importante, se indicato dai risultati del controllo qualità
	• Se indicato nelle procedure del controllo qualità del laboratorio
	• Quando richiesto in base alle normative in vigore

d. Le unità SI (Système International d'Unités) sono tra parentesi.

Controllo qualità

Per la frequenza dei controlli qualità seguire le normative in vigore o i requisiti di accreditamento. Almeno una volta per ogni giorno di utilizzo, analizzare due livelli di un materiale di controllo qualità (CQ) con concentrazioni note di troponina I cardiaca. Seguire le procedure di controllo qualità interne del laboratorio se i risultati ottenuti non rientrano nei limiti accettabili.

Risultati: Lo strumento calcola la concentrazione della troponina cardiaca I espressa in pg/mL [ng/L], utilizzando lo schema di calcolo illustrato nella Guida per l'operatore del sistema Dimension® EXL™.

I risultati di questo test devono essere sempre interpretati alla luce dell'anamnesi del paziente, della presentazione clinica e valutando contestualmente l'esito di altri accertamenti.

Intervallo di misura analitica (AMR): 4,0–25.000,0 pg/mL [ng/L]

È l'intervallo dei valori di analita che è possibile misurare direttamente dal campione senza alcuna diluizione o pretrattamento che non sia parte integrante del processo di analisi abituale ed è equivalente all'intervallo di misura.

• I campioni con risultati superiori a 25.000,0 pg/mL [ng/L] devono essere nuovamente diluiti.

Diluizione manuale: Diluire con il Diluente per campioni CTNI (Num. cat. KD692) per ottenere risultati compresi nell'intervallo di misura analitica. Immettere il fattore di diluizione sullo strumento, a condizione che non sia superiore a 1:5. Ripetere l'analisi. La lettura che ne risulta è quella corretta per la diluizione. Fare riferimento alla Guida per l'operatore di Dimension® EXL™.

• I campioni con risultati inferiori a 4,0 pg/mL [ng/L] saranno refertati come "inferiori a 4,0 pg/mL [ng/L]".

Limiti della procedura

Per le analisi della troponina in caso di raccolta di campioni seriali dallo stesso paziente si raccomanda l'uso di un solo tipo di campione (litio-eparina o siero).

Se il tempo di coagulazione aumenta a causa di una terapia anticoagulante o trombolitica, l'uso di campioni di siero potrebbe aumentare il rischio di microcoaguli, fibrina o materiale corpuscolato. Il plasma litio-eparina è il tipo di campione elettivo per i pazienti sottoposti a terapia anticoagulante.

È possibile che i campioni prelevati dai pazienti contengano anticorpi eterofili o autoanticorpi cardiaci specifici alla troponina in grado di reagire negli immunodosaggi producendo risultati errati per eccesso o per difetto. Questo test è stato configurato per ridurre al minimo l'interferenza da anticorpi eterofili. Ciononostante, la completa eliminazione di questa interferenza da tutti i campioni dei pazienti non può essere garantita. Il risultato di un test in contrasto con il quadro clinico e l'anamnesi del paziente deve essere interpretato con cautela.^{22–24}

I campioni provenienti da pazienti che ricevevano preparazioni di anticorpi monoclonali di topo per terapia o diagnosi potrebbero contenere anticorpi umani antimurini (HAMA). Tali campioni potrebbero mostrare valori falsamente elevati o falsamente ridotti.²⁵

I campioni che contengono biotina a una concentrazione di 300 ng/mL dimostrano una variazione nei risultati inferiore o pari al 10%. Concentrazioni di biotina superiori a questa potrebbero portare a risultati falsamente sottostimati nei campioni dei pazienti. A causa di possibili interferenze con questo test, i risultati dei pazienti che assumono integratori a base di biotina o una terapia con biotina a dosi elevate devono essere interpretati con attenzione.

60 g/L di Destrano 40 aumentano il risultato della troponina nel plasma del 16% a una concentrazione di 33,0 pg/mL [ng/L]. A una concentrazione di 1089,3 pg/mL [ng/L] di troponina nel plasma, 60 g/L di Destrano 40 aumentano i risultati del 4%. Nel siero a una concentrazione di troponina di 41,4 pg/mL [ng/L] e 1167,3 pg/mL [ng/L] 60 g/L di Destrano 40 causano rispettivamente un bias del -4% e 1%. A una concentrazione di Destrano 40 di 15 g/L è stata osservata un'interferenza < 10% quando testato in plasma e siero alle concentrazioni di analita di cui sopra.

Le gammaglobuline a una concentrazione di 6 g/dL causano risultati anomali in siero e plasma a una concentrazione di troponina di circa 40 pg/mL [ng/L] e 1000 pg/mL [ng/L].

Il sistema di refertazione dello strumento contiene avvisi e commenti per fornire all'utente informazioni sugli errori di analisi dello strumento, informazioni sullo stato dello strumento e i potenziali errori nei risultati del metodo TNIH. Per il significato di avvisi e commenti nei referti fare riferimento alla Guida per l'operatore di Dimension® EXL™. I referti contenenti avvisi e/o commenti devono essere trattati secondo il manuale di procedura del proprio laboratorio e non vanno refertati.

Ripetibilità massima osservata

Le deviazioni standard osservate nei valori massimi attesi per la ripetibilità (precisione intra-serie) con l'utilizzo di n= 5 ripetizioni alle seguenti concentrazioni di TNIH sono:

Concentrazione	SD massima accettabile
50,0 pg/mL [ng/L]	4,8 pg/mL [ng/L]
500,0 pg/mL [ng/L]	33,5 pg/mL [ng/L]

Se la SD massima accettabile viene superata è possibile che sia presente un malfunzionamento del sistema.

Risultati attesi

I campioni di siero e litio-eparina sono stati raccolti da individui statunitensi apparentemente sani di età compresa tra 22 e 91 anni. Ciascun campione è stato congelato, scongelato e dosato una sola volta. I valori del 99° percentile sono stati determinati utilizzando il metodo statistico non parametrico descritto nella guida CLSI EP28-A3c.²⁶ Il tipo di campione, il sesso e l'età non hanno avuto alcun effetto statisticamente significativo sul 99° percentile.

Per determinare il 99° percentile complessivamente osservato di 60,4 pg/mL [ng/L] sono stati utilizzati campioni di maschi e femmine e come tipo di campione litio-eparina che è il tipo di campione normalmente utilizzato. L'intervallo potenziale dei risultati per il 99° percentile è tra 43,2–81,3 pg/mL [ng/L] per la famiglia di sistemi Dimension® EXL™, dipendente da strumento e lotto di reagente.

n	Età (anni)	99° percentile pg/mL [ng/L]	IC al 90° ^e pg/mL [ng/L]
2020	22–91	60,4	43,2–81,3

^e Intervallo di confidenza

I valori del 99° percentile determinati utilizzando come campione litio-eparina (femmine, maschi e combinati) e per il siero (femmine, maschi e combinati) sono mostrati nella seguente tabella per scopi informativi. Gli intervalli di confidenza del 90% dimostrano la mancanza di basi statistiche per l'uso di valori diversi del 99° percentile in base al sesso o al tipo di campione.

Tipo di campione	Genere	n	99° percentile pg/mL [ng/L]	IC al 90° ^f pg/mL [ng/L]
Litio-eparina	Donne	1017	51,4	35,6–109,2
	Uomini	1003	76,2	42,3–117,0
	Combinato	2020	60,4	43,2–81,3
Siero	Donne	1013	47,8	36,3–111,0
	Uomini	1001	71,8	40,4–114,9
	Combinato	2014	58,2	45,6–75,3

^f Intervallo di confidenza

Ciascun laboratorio deve determinare i propri valori attesi per il metodo TNIH eseguito sul sistema Dimension® EXL™.

Il metodo Dimension® EXL™ TNIH soddisfa la definizione di troponina ad elevata sensibilità secondo la IFCC Task Force on Clinical Applications of Cardiac Bio-Markers.¹²

- Il valore dell'imprecisione (CV) totale al 99° percentile non deve essere superiore al 10%.
 - (L'imprecisione intra laboratorio) al 10% CV per il metodo TNIH Dimension® EXL™ è risultata pari a 12,0 pg/mL [ng/L].
- Le concentrazioni misurabili si dovrebbero poter ottenere a concentrazioni superiori al limite di rilevazione (LoD) in almeno il 50% di pazienti in buono stato di salute.
 - Oltre il 50% della popolazione di pazienti in buono stato di salute utilizzata per determinare il 99° percentile, ha prodotto un valore superiore al LoD.

Prestazioni cliniche

Uno studio prospettico è stato eseguito per valutare l'accuratezza diagnostica in 2409 soggetti su campioni di siero e plasma litio-eparina. I campioni sono stati raccolti in 29 reparti di pronto soccorso situati negli Stati Uniti, da soggetti che presentavano sintomi compatibili con la sindrome coronarica acuta (SCA).

Tutte le diagnosi dei soggetti sono state portate a termine da gruppi di cardiologi e medici di pronto soccorso qualificati, secondo la Third Universal Definition Of Myocardial Infarction - consensus guideline approvata dalla Società europea di cardiologia (ESC), dall'American College of Cardiology Foundation (ACCF), dall'American Heart Association (AHA) e dalla World Heart Federation (WHF).⁹ La prevalenza di IMA osservata in questo studio è stata del 12,9%.

I risultati sono stati analizzati utilizzando i tempi diversi di campionamento seriale raccolti durante le visite nel dipartimento di emergenza. Si definisce positivo un campione che supera il cutoff del 99° percentile in occasione di uno specifico tempo. I risultati che utilizzano il 99° percentile complessivo di 60,4 pg/mL [ng/L] sono riepilogati nella Tabella 1. I dati specifici sul sesso sono contenuti nelle Tabelle 2 e 3.

Valori di TnI elevati in pazienti senza IMA

Nella sperimentazione clinica sulla TNIH Dimension® EXL™ vi erano 2098 pazienti senza IMA, 227 dei quali (l'11%) presentava almeno un risultato del test TNIH Dimension® EXL™ superiore al 99° percentile (> 60,4 pg/mL [ng/L]) su uno o più dei prelievi seriali.

Molti di questi pazienti presentavano una o più condizioni acute o croniche che possono causare lesioni del miocardio.^{9–14, 27–34}

Dei pazienti senza IMA, l'88% (200 su 227) presentavano una o più delle seguenti condizioni:

Condizioni cardiache: angina, fibrillazione atriale, cardiomiopatia, coronaropatia, insufficienza cardiaca, urgenza ipertensiva, pericardite, intervento cardiaco recente, malattia valvolare cardiaca grave, tachicardia

Condizioni non cardiache: malattia polmonare cronica, contusione cardiaca correlata a traumi contusivi, insufficienza renale, polmonite, embolia polmonare, trauma, sclerosi sistemica

Tabella 1: risultati di concordanza clinica secondo EXL per entrambi i sessi calcolati utilizzando il 99° percentile di 60,4 pg/mL [ng/L]

Sensibilità				Specificità			Valore predittivo positivo			Valore predittivo negativo		
Punto temporale (ore)	n	%	IC al 95%	n	%	IC al 95%	n	%	IC al 95%	n	%	IC al 95%
Plasma litio-eparina												
Livello basale	291	83,5	78,8–87,3	2035	91,3	90,0–92,5	420	57,9	53,1–62,5	1906	97,5	96,7–98,1
≥ 0,75–< 1,5	257	88,3	83,8–91,7	1895	91,5	90,1–92,6	389	58,4	53,4–63,1	1763	98,3	97,6–98,8
≥ 1,5–< 2,5	134	91,0	85,0–94,8	1040	90,1	88,1–91,8	225	54,2	47,7–60,6	949	98,7	97,8–99,3
≥ 2,5–< 3,5	112	92,9	86,5–96,3	696	90,5	88,1–92,5	170	61,2	53,7–68,2	638	98,7	97,5–99,4
≥ 3,5–< 9	245	93,9	90,1–96,3	1134	87,0	85,0–88,9	377	61,0	56,0–65,8	1002	98,5	97,5–99,1
≥ 9–24	226	91,6	87,2–94,6	898	87,4	85,1–89,4	320	64,7	59,3–69,7	804	97,6	96,3–98,5
Siero												
Livello basale	296	83,4	78,8–87,2	2049	91,8	90,5–92,9	416	59,4	54,6–64,0	1929	97,5	96,7–98,1
≥ 0,75–< 1,5	253	85,4	80,5–89,2	1902	91,8	90,5–92,9	372	58,1	53,0–63,0	1783	97,9	97,2–98,5
≥ 1,5–< 2,5	133	88,7	82,2–93,0	1047	90,5	88,6–92,2	217	54,4	47,7–60,9	963	98,4	97,4–99,1
≥ 2,5–< 3,5	114	90,4	83,5–94,5	697	90,7	88,3–92,6	168	61,3	53,8–68,3	643	98,3	97,0–99,0
≥ 3,5–< 9	246	93,1	89,2–95,6	1133	87,8	85,8–89,6	367	62,4	57,3–67,2	1012	98,3	97,3–98,9
≥ 9–24	227	92,1	87,8–94,9	901	87,9	85,6–89,9	318	65,7	60,3–70,7	810	97,8	96,5–98,6

I risultati che utilizzano i valori del 99° percentile relativi al sesso femminile di 47,8 pg/mL [ng/L] per il siero e 51,4 pg/mL [ng/L] per litio-eparina sono riepilogati nella Tabella 2.

Tabella 2: risultati di concordanza clinica secondo EXL per il sesso femminile che utilizzano il cutoff del 99° percentile specifico per il sesso femminile di 47,8 pg/mL [ng/L] per i campioni di siero e 51,4 pg/mL [ng/L] per i campioni di litio-eparina

Sensibilità				Specificità			Valore predittivo positivo			Valore predittivo negativo		
Punto temporale (ore)	n	%	IC al 95%	n	%	IC al 95%	n	%	IC al 95%	n	%	IC al 95%
Plasma litio-eparina												
Livello basale	101	87,1	79,2–92,3	912	91,9	89,9–93,5	162	54,3	46,6–61,8	851	98,5	97,4–99,1
≥ 0,75–< 1,5	91	90,1	82,3–94,7	843	91,6	89,5–93,3	153	53,6	45,7–61,3	781	98,8	97,8–99,4
≥ 1,5–< 2,5	44	95,5	84,9–98,7	436	92,4	89,6–94,6	75	56,0	44,7–66,7	405	99,5	98,2–99,9
≥ 2,5–< 3,5	40	95,0	83,5–98,6	326	89,0	85,1–91,9	74	51,4	40,2–62,4	292	99,3	97,5–99,8
≥ 3,5–< 9	88	94,3	87,4–97,5	475	88,0	84,8–90,6	140	59,3	51,0–67,1	423	98,8	97,3–99,5
≥ 9–24	74	93,2	85,1–97,1	364	87,6	83,9–90,6	114	60,5	51,4–69,0	324	98,5	96,4–99,3
Siero												
Livello basale	103	85,4	77,4–91,0	917	91,8	89,9–93,4	163	54,0	46,3–61,5	857	98,2	97,1–98,9
≥ 0,75–< 1,5	89	88,8	80,5–93,8	841	91,1	89,0–92,8	154	51,3	43,5–59,1	776	98,7	97,6–99,3
≥ 1,5–< 2,5	45	95,6	85,2–98,8	432	91,9	88,9–94,1	78	55,1	44,1–65,7	399	99,5	98,2–99,9
≥ 2,5–< 3,5	40	92,5	80,1–97,4	329	88,8	84,9–91,7	74	50,0	38,9–61,1	295	99,0	97,1–99,7
≥ 3,5–< 9	88	95,5	88,9–98,2	481	88,1	85,0–90,7	141	59,6	51,3–67,3	428	99,1	97,6–99,6
≥ 9–24	77	93,5	85,7–97,2	364	87,1	83,3–90,1	119	60,5	51,5–68,8	322	98,4	96,4–99,3

I risultati che utilizzano i valori del 99° percentile relativi al sesso maschile di 71,8 pg/mL [ng/L] per il siero e 76,2 pg/mL [ng/L] per litio-eparina sono riepilogati nella Tabella 3.

Tabella 3: risultati di concordanza clinica secondo EXL per il sesso maschile che utilizzano il cutoff del 99° percentile specifico per il sesso maschile di 71,8 pg/mL [ng/L] per i campioni di siero e 76,2 pg/mL [ng/L] per i campioni di litio-eparina

Sensibilità				Specificità			Valore predittivo positivo			Valore predittivo negativo		
Punto temporale (ore)	n	%	IC al 95%	n	%	IC al 95%	n	%	IC al 95%	n	%	IC al 95%
Plasma litio-eparina												
Livello basale	190	80,5	74,3–85,5	1123	91,9	90,2–93,4	244	62,7	56,5–68,5	1069	96,5	95,3–97,5
≥ 0,75–< 1,5	166	82,5	76,0–87,6	1052	92,1	90,3–93,6	220	62,3	55,7–68,4	998	97,1	95,9–98,0
≥ 1,5–< 2,5	90	83,3	74,3–89,6	604	90,7	88,2–92,8	131	57,3	48,7–65,4	563	97,3	95,7–98,4
≥ 2,5–< 3,5	72	87,5	77,9–93,3	370	91,6	88,4–94,0	94	67,0	57,0–75,7	348	97,4	95,2–98,6
≥ 3,5–< 9	157	89,8	84,1–93,6	659	89,1	86,5–91,2	213	66,2	59,6–72,2	603	97,3	95,7–98,4
≥ 9–24	152	89,5	83,6–93,4	534	89,5	86,6–91,8	192	70,8	64,0–76,8	494	96,8	94,8–98,0
Siero												
Livello basale	193	81,3	75,3–86,2	1132	91,5	89,8–93,0	253	62,1	55,9–67,8	1072	96,6	95,4–97,6
≥ 0,75–< 1,5	164	83,5	77,1–88,4	1061	91,7	89,9–93,2	225	60,9	54,4–67,0	1000	97,3	96,1–98,1
≥ 1,5–< 2,5	88	84,1	75,0–90,3	615	90,6	88,0–92,6	132	56,1	47,5–64,2	571	97,5	95,9–98,5
≥ 2,5–< 3,5	74	86,5	76,9–92,5	368	91,3	88,0–93,8	96	66,7	56,8–75,3	346	97,1	94,8–98,4
≥ 3,5–< 9	158	89,9	84,2–93,7	652	88,7	86,0–90,9	216	65,7	59,2–71,7	594	97,3	95,7–98,3
≥ 9–24	150	90,0	84,2–93,8	537	89,4	86,5–91,7	192	70,3	63,5–76,3	495	97,0	95,1–98,2

Le informazioni su cutoff, sensibilità e specificità indicate in precedenza sono da utilizzare esclusivamente come guida durante la determinazione del cutoff specifico per la propria struttura. Poiché sensibilità e specificità sono influenzate dal cutoff, i laboratori devono selezionare un cutoff in base ai propri requisiti specifici di sensibilità e specificità.

Caratteristiche specifiche di prestazione

I dati seguenti rappresentano le prestazioni tipiche per il sistema Dimension® EXL™.

Materiale	Media pg/mL [ng/L]	Precisione ^a		Intra-laboratorio	
		SD ¹ pg/mL [ng/L]	Ripetibilità % CV ⁱ	SD pg/mL [ng/L]	% CV
Siero 1	13,8	0,65	4,7	0,83	6,0
Siero 2	178,4	2,79	1,6	5,86	3,3
Siero 3	1537,5	21,64	1,4	68,11	4,4
Siero 4	7945,8	163,57	2,1	306,73	3,9
Siero 5	19.524	671,18	3,4	1428,83	7,3
Plasma	48,0	1,11	2,3	2,87	6,0
QC	7411,7	145,59	2,0	246,56	3,3

g. Sono state utilizzate le linee guida del CLSI EP05-A3.³⁵ Durante ogni giorno di esecuzione del test, per 20 giorni sono state eseguite due analisi separate, con due campioni di test, per ogni materiale analizzato per un totale di 80 replicati.

h. Deviazione standard

i. Coefficiente di variazione

Interferenza da emolisi, ittero, lipemia (HIL)

L'interferenza del metodo TNIH è stata valutata in base al documento CLSI EP07-A2.³⁶ Il bias è la differenza tra il campione di controllo (senza sostanza interferente) e il campione di test (con sostanza interferente), espressa in percentuale. Gli intervalli del campione di test siero e lito-eparina erano 40 ± 20 pg/mL [ng/L] e 1350 ± 650 pg/mL [ng/L]. Un bias superiore al 10% è considerato un'interferenza.

Sostanza analizzata	Concentrazione della sostanza	Bias (%)*
Emolisato emoglobina (monomero)	400 mg/dL [0,25 mmol/L]	≤ 10
Bilirubina (coniugata)	30 mg/dL [356 µmol/L]	≤ 10
Bilirubina (coniugata)	40 mg/dL [475 µmol/L]	-11
Bilirubina (non coniugata)	40 mg/dL [684 µmol/L]	≤ 10
Lipemia (Intralipid®)	3000 mg/dL [33,9 mmol/L]	≤ 10

Intralipid® è un marchio registrato di Fresenius Kabi AG, Bad Homburg, Germania.

*I risultati dell'analisi non devono essere corretti in base a questo bias.

Sostanze non interferenti

Le sostanze seguenti non hanno alcun effetto significativo (inferiore o uguale al 10% o ± 5,0 pg/mL [ng/L], a seconda del valore maggiore) nel metodo TNIH quando sono state aggiunte a pool di siero e plasma di lito-eparina con livelli di troponina pari a 40 ± 20 pg/mL [ng/L] e 1350 ± 650 pg/mL [ng/L] alle concentrazioni basse/terapeutiche e elevate/tossiche indicate.

Possibile interferente	Concentrazione bassa o terapeutica		Concentrazione elevata o tossica	
	Unità convenzionali	Unità SI	Unità convenzionali	Unità SI
Abciximab	0,4 mg/dL	NA	4,0 mg/dL	NA
Paracetamolo	2,0 mg/dL	133 µmol/L	20,0 mg/dL	1324 µmol/L
Acido acetilsalicilico	26,1 mg/dL	1,45 mmol/L	65,2 mg/dL	3,62 mmol/L
Allopurinolo	1,3 mg/dL	91,9 µmol/L	4,0 mg/dL	294 µmol/L
Amiodarone	0,2 mg/dL	2,6 µmol/L	0,6 mg/dL	8,92 µmol/L
Ampicillina	1,1 mg/dL	29,1 µmol/L	5,6 mg/dL	152 µmol/L
Acido ascorbico	1,2 mg/dL	68,5 µmol/L	6,0 mg/dL	342 µmol/L
Atenololo	0,1 mg/dL	4,1 µmol/L	1,0 mg/dL	37,6 µmol/L
Caffeina	1,3 mg/dL	64,4 µmol/L	6,0 mg/dL	308 µmol/L
Captopril	0,1 mg/dL	4,6 µmol/L	0,5 mg/dL	23 µmol/L
Cefoxitina	12,63 mg/dL	281 µmol/L	69,5 mg/dL	1546 µmol/L
Colesterolo	NA ⁱ	NA ⁱ	300 mg/dL	7,8 mmol/L
Cinnarizina	0,0285 mg/dL	0,8 µmol/L	2,5 mg/dL	67,8 µmol/L
Clopidogrel	0,32 mg/dL	9,9 µmol/L	7,5 mg/dL	233 µmol/L
Cocaina	0,05 mg/dL	1,6 µmol/L	1,0 mg/dL	33 µmol/L
Destrano 40	15 g/L	375 µmol/L	45 g/L	1125 µmol/L
Digitossina	17 ng/mL	22,2 nmol/L	60 ng/mL	78,4 nmol/L
Digossina	1,4 ng/mL	1,8 nmol/L	6,1 ng/mL	7,8 nmol/L
Diltiazem	0,025 mg/dL	0,55 µmol/L	0,68 mg/dL	15 µmol/L
Disopiramide	0,45 mg/dL	10,4 µmol/L	1,3 mg/dL	29,5 µmol/L
Dopamina	0,04 mg/dL	1,96 µmol/L	0,11 mg/dL	5,87 µmol/L
Doxiciclina	1,1 mg/dL	22,5 µmol/L	3,2 mg/dL	67,5 µmol/L
Eritromicina	1,1 mg/dL	15 µmol/L	6,0 mg/dL	81,6 µmol/L
Furosemide	2,0 mg/dL	60,4 µmol/L	6,0 mg/dL	181 µmol/L
Ibuprofene	4,0 mg/dL	194,3 µmol/L	50 mg/dL	2425 µmol/L
Isoosorbide dinitrato	50,1 ng/mL	212 nmol/L	150,2 ng/mL	636 nmol/L
Lisinopril	0,01 mg/dL	0,25 µmol/L	0,03 mg/dL	0,74 µmol/L
Eparina a basso peso molecolare	0,85 U/mL	NA	2,0 U/mL	NA
Lovastatina	17,2 ng/mL	42,4 nmol/L	80 ng/mL	197,8 nmol/L
Metotrexato	50 mg/dL	1,1 mmol/L	91 mg/dL	2 mmol/L
Metildopa	0,48 mg/dL	20,1 µmol/L	1,69 mg/dL	70,9 µmol/L
Metilprednisolone	1,65 mg/dL	44 µmol/L	4,0 mg/dL	106,8 µmol/L
Mexiletina	0,15 mg/dL	7 µmol/L	0,48 mg/dL	22,3 µmol/L

Nicotina	0,004 mg/dL	0,2 µmol/L	0,10 mg/dL	6,2 µmol/L
Nifedipina	0,013 mg/dL	361,3 nmol/L	0,04 mg/dL	1156,1 nmol/L
Nitrofurantoina	0,20 mg/dL	8,4 µmol/L	0,40 mg/dL	16,8 µmol/L
Nitroglicerina	7,5 ng/mL	33 nmol/L	160 ng/mL	704,5 nmol/L
Fenobarbital	2,5 mg/dL	107,8 µmol/L	10,0 mg/dL	431,5 µmol/L
Fenitoina	1,36 mg/dL	49,6 µmol/L	5,43 mg/dL	198 µmol/L
Primidone	1,1 mg/dL	48,2 µmol/L	4,0 mg/dL	183,5 µmol/L
Propranololo	0,06 mg/dL	1,93 µmol/L	0,23 mg/dL	7,71 µmol/L
Proteina, albumina	NA ⁱ	NA ⁱ	6 g/dL	60 g/L
Proteina, gammaglobuline	2,5 g/dL	NA	NA	NA
Proteina totale	NA ⁱ	NA ⁱ	12 g/dL	NA
Chinidina	0,38 mg/dL	11,7 µmol/L	1,2 mg/dL	37 µmol/L
Fattore reumatoide	750 IU/mL	NA	1500 IU/mL	NA
Simvastatina	0,004 ug/mL	0,01 µmol/L	32 ug/mL	76,5 µmol/L
Teofilina	1,25 mg/dL	69,4 µmol/L	4,0 mg/dL	222,2 µmol/L
Attivatore tissutale del plasminogeno (TPA)	0,52 µg/mL	NA	2,3 µg/mL	NA
Tiroxina	0,023 mg/dL	0,3 µmol/L	0,06 mg/dL	0,8 µmol/L
Trigliceridi	500 mg/dL	NA	1000 mg/dL	NA
Trimetoprim	1,25 mg/dL	43,1 µmol/L	4,0 mg/dL	138,3 µmol/L
Verapamil	0,035 mg/dL	0,8 µmol/L	0,22 mg/dL	4,4 µmol/L
Warfarin	0,20 mg/dL	6,6 µmol/L	1,0 mg/dL	32,5 µmol/L

j. I test a bassi livelli non sono rilevanti per questa sostanza endogena.

Effetto gancio

Il metodo TNIH Dimension® EXL™ non mostra alcun effetto gancio fino a 1.000.000 pg/mL [ng/L].

Specificità

Il metodo TNIH mostra un'elevata specificità per la cTnI. I seguenti composti sono stati aggiunti alle concentrazioni indicate ai campioni di siero e lito-eparina con concentrazioni di cTnI inferiori a 4,0 pg/mL [ng/L] e 20–60 pg/mL [ng/L]. I risultati del metodo TNIH provenienti dai campioni arricchiti sono stati confrontati con quelli dei campioni di controllo non arricchiti. La percentuale di reattività crociata viene calcolata nel modo seguente:

Cross-reattività % = $\frac{[\text{analita misurato}] - [\text{analita di controllo}]}{[\text{sostanza che provoca una reazione crociata}]}$ x 100

Sostanza	Quantità ng/mL [µg/L]	Cross-reattività (%)
Troponina cardiaca T	1000	0,003
Troponina scheletrica I	1000	0,001
Tropomiosina	1000	NR
Actina	1000	NR
Troponina C	1000	NR
Catena leggera miosina	1000	NR
Mioglobina	1000	NR
CK-MB	1000	NR

*NR = Non rilevabile

Limite di rilevazione e limite del bianco

Il limite del bianco (LoB) e il limite di rilevazione (LoD) sono stati determinati secondo quanto descritto nel documento CLSI EP17-A2.³⁷

Il limite del bianco (LoB) è definito come il risultato più elevato della misurazione che è probabile osservare per un campione di bianco. Il metodo TNIH Dimension® EXL™ presenta un LoB di 1,1 pg/mL [ng/L].

Il limite di rilevazione (LoD) è definito come la concentrazione più bassa di cTnI che può essere rilevata con la probabilità del 95%. Il LoD osservato era compreso tra 1,0 e 2,5 pg/mL [ng/L] in tre lotti di reagente. Il metodo TNIH Dimension® EXL™ presenta un LoD di 2,7 pg/mL [ng/L].

Limite di quantificazione

Il limite di quantificazione (LoQ) è stato determinato secondo quanto descritto nel documento CLSI EP17-A2.³⁷

Il LoQ è definito come la concentrazione più bassa di cTnI che può essere rilevata a un CV totale del 20%. Il metodo TNIH Dimension® EXL™ presenta un LoQ di 4,0 pg/mL [ng/L].

Linearietà

Il metodo TNIH Dimension® EXL™ è lineare a partire da 4,0–25.000 pg/mL [ng/L].

La linearità è stata valutata secondo il documento CLSI EP06-A.³⁸ Per creare una serie di diluizione per ciascun tipo di campione sono stati utilizzati campioni di siero e plasma di lito-eparina nativi miscelando campioni di livello alto e basso. Le miscele di campione risultanti sono state testate con il metodo TNIH Dimension® EXL™.

Bibliografia: vedere la sezione aggiunta.

Interpretazione simboli: vedere la sezione aggiunta.

Dimension®, LOCI®, Flex®, Vista® e EXL™ sono marchi di Siemens Healthcare Diagnostics.

©2017 Siemens Healthcare Diagnostics

Tutti i diritti riservati.

Dimension® EXL™ integrated chemistry system

LOCI® Module

Flex® reagent cartridge

TNIH

Consulte las secciones sombreadas: Información actualizada desde la versión de 2018-03.

Fecha de la edición 2019-08-19

Troponina I de alta sensibilidad LOCI

Uso previsto: El ensayo de Troponina I de alta sensibilidad (TNIH) es una prueba de diagnóstico *in vitro* para la determinación cuantitativa de la troponina cardíaca I en plasma o suero humanos en el sistema químico integrado Dimension® EXL™ con módulo LOCI®. El ensayo se puede utilizar como ayuda en el diagnóstico del infarto agudo de miocardio (IAM).

Resumen: Existen tres isoformas distintas de troponina I (TnI): músculo cardíaco, músculo esquelético lento y músculo esquelético rápido¹. Cada isoforma está codificada con un gen distinto, y cada uno tiene una secuencia de aminoácidos única, lo que causa una disparidad del 40% entre las isoformas²⁻⁴.

La troponina cardíaca I (cTnI) es una proteína inhibitoria del complejo troponina-tropomiosina. cTnI es el único isotipo de TnI presente en el miocardio y no se expresa durante ninguna fase del desarrollo del músculo esquelético^{5,6}. cTnI tiene un peso molecular de 24.000 daltons⁷.

La forma cardíaca de TnI es aún más exclusiva, ya que tiene 31 residuos de aminoácidos adicionales en su fragmento N-terminal, que no está presente en las formas esqueléticas, lo que permite el desarrollo de un anticuerpo monoclonal específico⁷. La especificidad cardíaca de esta isoforma mejora la precisión de la detección de la isquemia del músculo cardíaco en pacientes con lesiones agudas o crónicas del músculo esquelético y posibles lesiones concomitantes del miocardio, y en esto se basa su selección como marcador cardíaco en el diagnóstico del IAM^{1,3-5,7,8}.

En la tercera versión de la definición universal del infarto de miocardio del Grupo internacional de trabajo sobre el infarto de miocardio (IM) se define el IAM como una prueba de la necrosis de miocardio en un entorno clínico compatible con isquemia miocárdica aguda⁹. En estas circunstancias, el criterio siguiente cumple el diagnóstico del IAM.

Detección de un incremento y/o una reducción de los valores de biomarcadores cardíacos (preferiblemente, la troponina cardíaca) con un valor, como mínimo, por encima del límite de referencia superior (URL) del percentil 99 y con una de las siguientes afecciones como mínimo:

- Síntomas de isquemia.
- Cambios significativos nuevos o supuestamente nuevos en el segmento ST-onda T (ST-T) o nuevo bloqueo de rama izquierda (LBB).
- Desarrollo de ondas Q patológicas en el electrocardiograma (ECG).
- Evidencia en prueba de imagen de nueva pérdida de miocardio viable, o nueva anomalía en el movimiento de la pared regional.
- Identificación de un trombo intracoronario mediante angiografía o autopsia.

Los valores de troponina se deben usar en el contexto de la sintomatología clínica del paciente. Se recomienda una recogida de muestras en serie para detectar el ascenso y la disminución temporales de los niveles de troponina característicos del IAM. Es necesario demostrar el ascenso y la disminución temporales de los niveles de troponina para distinguir entre el IAM ocasionado por incrementos en los niveles de troponina asociados a afecciones distintas al IAM, como insuficiencia renal, arritmias, embolia pulmonar, enfermedades renales crónicas, miocarditis y cardiotoxicidad⁹⁻¹⁴.

El Grupo internacional de trabajo de la IFCC sobre aplicaciones clínicas de biomarcadores cardíacos define un ensayo de troponina como un ensayo de alta sensibilidad si cumple los criterios siguientes¹².

- El valor de imprecisión total (CV) en el percentil 99 debe ser del 10% o menos.
- Se deben alcanzar concentraciones medibles en concentraciones por encima del límite de detección (LoD) en un 50%, como mínimo, de los sujetos sanos.

Principios del procedimiento: El ensayo TNIH de Dimension® EXL™ es un inmunoensayo de quimioluminiscencia tipo sándwich homogéneo basado en la tecnología LOCI®. Los reactivos LOCI® incluyen dos reactivos sintéticos en microesferas y dos fragmentos de anticuerpo monoclonal anti-troponina cardíaca I biotinilado. El primer reactivo en forma de microesferas (Sensibeads) está recubierto con estreptavidina y contiene un colorante fotosensible. El segundo reactivo en microesferas (Chemibeads) está recubierto con un tercer anticuerpo monoclonal anti-troponina cardíaca I y contiene un colorante quimioluminiscente. La muestra se incuba con anticuerpos biotinilados y con Chemibeads para formar sándwiches de microesfera-troponina cardíaca I-anticuerpo biotinilado. Se añaden Sensibeads, que se unen a la biotina para formar inmunocomplejos de pares de microesferas. La iluminación del complejo a 680 nm genera oxígeno singlete de las Sensibeads que se difunde en las Chemibeads y desencadena una reacción de quimioluminiscencia. La señal resultante se mide a 612 nm y es una función directa de la concentración de troponina cardíaca I presente en la muestra¹⁵⁻¹⁷.

Reactivos

Pocillos ^a	Forma	Ingrediente	Concentración ^{b,c}	Origen
1-2	Líquido	Anticuerpo biotinilado ^c	5 µg/ml	Monoclonal de ratón
		Anticuerpo biotinilado	2 µg/ml	Monoclonal de oveja
3-4	Líquido	Chemibeads con troponina I ^c	30 µg/ml	Monoclonal de oveja
5-6	Líquido	Sensibeads con estreptavidina ^c	975 µg/ml	<i>E. coli</i> recombinante
7-8	Líquido	Tampón del análisis		

a. Los pocillos están numerados consecutivamente desde el extremo ancho del cartucho.

b. Valor nominal por prueba en el momento de fabricación.

c. Contiene tampones, estabilizantes y conservantes.

Riesgos y seguridad:



H317
P280, P272, P302 + P352, P333 + P313, P363, P501

¡Advertencia!

Puede provocar una reacción alérgica en la piel.

Llevar guantes/prendas/gafas/máscara de protección. Las prendas de trabajo contaminadas no podrán sacarse del lugar de trabajo. EN CASO DE CONTACTO CON LA PIEL: Lavar con agua y jabón abundantes. En caso de irritación o erupción cutánea: Consultar a un médico. Lavar las prendas contaminadas antes de volver a usarlas. Eliminar el contenido y el recipiente de acuerdo con las normativas locales, regionales y nacionales.

Contiene: 5-chloro-2-methyl-3(2h)-isothiazolone mixture with 2-methyl-3(2h)-isothiazolone

Las fichas de datos de seguridad (MSDS/SDS) están disponibles en [siemens.com/healthcare](https://www.siemens.com/healthcare)

Precauciones: Los cubiletes de reacción HM usados contienen fluidos corporales de origen humano; manipular con el cuidado apropiado para evitar el contacto con la piel o la ingestión.

Precaución: La legislación federal de EE. UU. restringe la venta de este dispositivo a profesionales sanitarios o bajo orden de los mismos.

Para uso diagnóstico *in vitro*.

Preparación del reactivo: Todos los reactivos son líquidos y están listos para su uso.

Conservar a: 2–8°C

Caducidad: Consulte en el envase la fecha de caducidad de los cartuchos de reactivos individuales sin abrir. En el instrumento, los pocillos sellados son estables durante 30 días.

Estabilidad de los pocillos abiertos: 7 días para los pocillos 1–8.

Recogida de muestras y manipulación: Tipos de muestras recomendadas: suero o plasma (heparina de litio). Respete las precauciones universales al recoger las muestras. Manipule todas las muestras como si pudieran transmitir enfermedades¹⁸.

No pueden utilizarse muestras y controles estabilizados con azida de sodio.

Las muestras de suero o plasma se pueden recoger utilizando los procedimientos recomendados para la obtención de muestras de sangre mediante venopunción¹⁹.

Siga las instrucciones de uso y procesamiento suministradas con el dispositivo de recogida de muestras²⁰.

Antes de la centrifugación, debe producirse la formación completa del coágulo. El suero debe separarse físicamente de las células lo antes posible en el plazo límite de dos horas desde el momento de la obtención de la muestra²¹.

Se recomienda el uso de un tipo de muestra (ya sea de heparina de litio o suero) para el análisis de troponina al obtener muestras en serie del mismo paciente.

Las muestras deben estar libres de fibrina u otras partículas. La presencia de fibrina, glóbulos rojos o partículas en suspensión puede ocasionar resultados inexactos. Las muestras de suero que contienen partículas de fibrina en suspensión o estroma de eritrocitos se deben volver a centrifugar antes del análisis.

Si aumenta el tiempo de coagulación debido a un tratamiento trombolítico o anticoagulante, el uso de muestras de plasma permitirá un procesamiento más rápido de las muestras y reducirá el riesgo de que se formen micro-coágulos, fibrina o partículas.

Para las muestras de plasma, evite la transferencia de glóbulos blancos o plaquetas desde la capa situada justo por encima de los glóbulos rojos.

Si se usa un rotor de ángulo fijo para la centrifugación, se debe tener especial cuidado para evitar la re-suspensión de material celular (plaquetas) al retirarlo de la centrífuga.

Las muestras separadas son estables durante 8 horas a temperatura ambiente y durante 24 horas conservadas a una temperatura de 2–8°C. Las muestras pueden congelarse a -20°C o menos durante 40 días como máximo en refrigeradores sin mecanismo anti-escarcha y a -70°C o menos durante 1 año como máximo. No almacenar muestras congeladas en un congelador de descongelación automática (sin escarcha).

Congelar las muestras solo una vez y mezclarlas muy bien tras la descongelación. Las muestras congeladas se deben centrifugar a 2200 x g durante 10 minutos tras la descongelación, antes del análisis. Las muestras que contengan precipitados deben centrifugarse antes de realizar el análisis.

La información sobre el almacenamiento de muestras se proporciona con fines orientativos; sin embargo, los usuarios pueden validar sus propios procedimientos para almacenar muestras de pacientes.

Procedimiento

Materiales suministrados

Cartucho de reactivos Flex de TNIH, ref. RF627

Materiales necesarios pero no suministrados

LOCI TNIH CAL, ref. RC627

Cubiletes de reacción HM, ref. RXV1A

CTNI SDIL, ref. KD692

Materiales de control de calidad

Proceso del análisis

El sistema integrado de química Dimension® EXL™ realiza de manera automática el muestreo, la dispensación de reactivos, la mezcla y el procesamiento. Para obtener más detalles sobre este proceso, consulte el Manual del usuario del sistema Dimension® EXL™.

Condiciones del análisis

Volumen de la muestra (dispensado en el cubilete de reacción HM)	10 µl
Volumen de reactivo Chemibead	20 µl
Volumen de reactivo de anticuerpo biotinilado	20 µl
Volumen de Sensibead	20 µl
Volumen del tampón del análisis	100 µl
Temperatura	37°C
Tiempo de reacción	10 minutos
Longitud de onda	Iluminación (680 nm) Emisión (612 nm)
Tipo de medición	Quimioluminiscencia

Calibración

Intervalo del ensayo	4,0–25.000 pg/ml [ng/l] ^d
Material de calibración	LOCI TNIH CAL ref. RC627
Esquema de calibración	5 niveles, nivel 1 n = 5, niveles 2–5 n = 3
Unidades	pg/ml [ng/l] (pg/ml x 1) = [ng/l] Nivel 1: 0 pg/ml [ng/l] Nivel 2: 60 pg/ml [ng/l] Nivel 3: 500 pg/ml [ng/l] Nivel 4: 8000 pg/ml [ng/l] Nivel 5: 27.000 pg/ml [ng/l]
Niveles habituales de calibración	Cada 21 días para cualquier lote • Para cada lote nuevo de cartuchos de reactivos Flex® • Después de la realización de importantes tareas de mantenimiento o servicio, si los resultados de control de calidad así lo indican • Tal como se indica en los procedimientos de control de calidad del laboratorio • Cuando es obligatorio según las reglamentaciones gubernamentales
Frecuencia de calibración	
Se requiere una nueva calibración	

d. Las unidades del Sistema Internacional de Unidades [unidades SI] se indican entre corchetes.

Control de calidad

Siga las reglamentaciones gubernamentales o los requisitos de acreditación relativos a la frecuencia de control de calidad. Al menos una vez por día de uso, analice dos niveles de un material de control de calidad (CC) con concentraciones conocidas de troponina cardíaca I. Siga los procedimientos internos de CC de su laboratorio si los resultados obtenidos no se encuentran dentro de los límites aceptables.

Resultados: El instrumento calcula la concentración de troponina cardíaca I en pg/ml [ng/l] utilizando el esquema de cálculo descrito en el Manual del usuario del sistema Dimension® EXL™.

Los resultados de esta prueba deberán interpretarse siempre de acuerdo con la historia clínica del paciente, la sintomatología clínica y otras observaciones.

Rango de medición analítico (AMR): 4,0–25.000,0 pg/ml [ng/l]

Se trata del intervalo de valores de analito que puede medirse directamente de la muestra sin requerir dilución ni tratamiento previo y que no forma parte del proceso analítico habitual; es equivalente al intervalo del ensayo.

• Las muestras con resultados que superen los 25.000,0 pg/ml [ng/l] deben repetirse con dilución.

Dilución manual: Diluir con diluyente de muestras CTNI (ref. KD692) para obtener resultados dentro del rango informable. Introduzca el factor de dilución en el instrumento, pero que no sea superior a 1:5. Repita el análisis. La lectura resultante se corregirá en función de la dilución. Consulte el Manual del usuario del sistema Dimension® EXL™.

• Las muestras con resultados inferiores a 4,0 pg/ml [ng/l] deben registrarse como “inferiores a 4,0 pg/ml [ng/l]”.

Limitaciones del procedimiento

Se recomienda el uso de un tipo de muestra (ya sea de heparina de litio o suero) para el análisis de troponina al obtener muestras en serie del mismo paciente.

Si aumenta el tiempo de coagulación debido a un tratamiento trombolítico o anticoagulante, el uso de muestras de suero puede incrementar el riesgo de que se formen micro-coágulos, fibrina o partículas. El plasma con heparina de litio es el tipo de muestra preferido para pacientes sometidos a tratamiento con anticoagulantes.

Las muestras de los pacientes pueden contener anticuerpos heterófilos o anticuerpos específicos de la troponina cardíaca que podrían reaccionar en los inmunoensayos y dar resultados falsamente elevados o reducidos. Este ensayo se ha diseñado para reducir al mínimo la interferencia causada por anticuerpos heterófilos. Sin embargo, no es posible garantizar la completa eliminación de esta interferencia de todas las muestras de pacientes. Si el resultado de una prueba se contradice con el cuadro clínico y la historia del paciente, deberá interpretarse con precaución^{22–24}.

Las muestras de los pacientes a los que se administra preparados de anticuerpos monoclonales de ratón para el tratamiento o el diagnóstico pueden contener anticuerpos humanos antirratón (HAMA). Dichas muestras pueden mostrar resultados falsamente elevados o reducidos²⁵.

Las muestras que contienen biotina en una concentración de 300 ng/ml han demostrado un cambio igual o inferior al 10% en los resultados. Las concentraciones de biotina superiores a esta pueden producir resultados falsamente disminuidos en las muestras de los pacientes. Los resultados de pacientes que tomen suplementos de biotina o reciban un tratamiento con dosis elevadas de biotina se deben interpretar con precaución debido a la posible interferencia con esta prueba.

El Dextrano 40 a 60 g/l aumenta el resultado de la troponina en plasma a 33,0 pg/ml [ng/l] en un 16,0%. A 1089,3 pg/ml [ng/l] de troponina en plasma, el Dextrano 40 a 60 g/l aumenta los resultados en un 4%. En suero, a 41,4 pg/ml [ng/l] y 1167,3 pg/ml [ng/l] de troponina, el Dextrano 40 a 60 g/l proporciona una deriva del -4% y el 1% respectivamente. Se observó una interferencia del Dextrano 40 de < 10% con una concentración de Dextrano 40 de 15 g/l cuando se analizaba en plasma y suero en las concentraciones de analito anteriores.

La gammaglobulina de proteína a 6 g/dl causa resultados anómalos en suero y plasma con niveles aproximados de 40 pg/ml [ng/l] y 1000 pg/ml [ng/l] de troponina.

El sistema de generación de informes del instrumento incluye alarmas y comentarios que proporcionan al usuario información relativa a los errores de procesamiento del instrumento, información del estado de este y posibles errores en los resultados del TNIH. Consulte el Manual del usuario del sistema Dimension® EXL™ para conocer el significado de las alarmas y los comentarios de los informes. Cualquier informe que contenga alarmas y/o comentarios se debe tratar siguiendo el manual de procedimiento de su laboratorio y no se debe informar sobre él.

Repetibilidad máxima observada

Las desviaciones estándar máximas que se esperan en función de los datos recogidos para la repetibilidad (precisión intra-ensayo) utilizando n = 5 duplicados con las siguientes concentraciones de TNIH son:

Concentración	DE máxima aceptable
50,0 pg/ml [ng/l]	4,8 pg/ml [ng/l]
500,0 pg/ml [ng/l]	33,5 pg/ml [ng/l]

Es posible que el sistema no funcione correctamente si se supera la precisión de la DE máxima en 5 pruebas.

Resultados esperados

Se obtuvieron muestras de suero y heparina de litio de individuos aparentemente sanos de Estados Unidos de 22 a 91 años de edad. Se congeló, descongeló y analizó cada muestra una vez. Se determinaron los valores del percentil 99 mediante el método estadístico no paramétrico descrito en la directriz EP28-A3c del CLSI²⁶. El tipo de muestra, el sexo y la edad no tuvieron un efecto estadísticamente significativo en el percentil 99.

Se usaron el sexo combinado y el tipo de muestra de heparina de litio usado con más frecuencia para determinar el percentil 99 global observado de 60,4 pg/ml [ng/l]. El rango potencial de resultados para el percentil 99 es 43,2–81,3 pg/ml [ng/l] para la familia de sistemas Dimension® EXL™, en función del instrumento y el lote de reactivos.

n	Edad (años)	Percentil 99 pg/ml [ng/l]	IC del 90%* pg/ml [ng/l]
2020	22–91	60,4	43,2–81,3

* Intervalo de confianza

Se muestran los valores del percentil 99 determinados para la heparina de litio (mujeres, hombres y combinado) y para el suero (mujeres, hombres y combinado) en la tabla siguiente con fines informativos. Los intervalos de confianza del 90% demuestran que no hay una base estadística para usar valores del percentil 99 independientes basados en sexo o tipo de muestra.

Tipo de muestra	Sexo	n	Percentil 99 pg/ml [ng/l]	IC del 90% [†] pg/ml [ng/l]
Heparina de litio	Mujeres	1017	51,4	35,6–109,2
	Hombres	1003	76,2	42,3–117,0
	Combinados	2020	60,4	43,2–81,3
Suero	Mujeres	1013	47,8	36,3–111,0
	Hombres	1001	71,8	40,4–114,9
	Combinados	2014	58,2	45,6–75,3

[†] Intervalo de confianza

Cada laboratorio debe establecer sus propios valores esperados para TNIH procesada en el sistema Dimension® EXL™.

El ensayo TNIH de Dimension® EXL™ cumple la definición de un ensayo de troponina de alta sensibilidad del Grupo internacional de trabajo de la IFCC sobre aplicaciones clínicas de biomarcadores cardíacos¹².

- El valor de imprecisión total (CV) en el percentil 99 debe ser del 10% o menos.
 - El CV del 10% (imprecisión intralaboratorio) para el ensayo TNIH de Dimension® EXL™ se midió para que fuera de 12,0 pg/ml [ng/l].
- Se deben alcanzar concentraciones medibles en concentraciones por encima del límite de detección (LoD) en un 50%, como mínimo, de los sujetos sanos.
 - Más del 50% de la población de pacientes sanos solía determinar que el percentil 99 producía un valor superior al LoD.

Funcionamiento clínico

Se realizó un estudio prospectivo para evaluar la precisión diagnóstica de 2409 sujetos en tipos de muestra tanto de suero como de plasma con heparina de litio. Las muestras se obtuvieron en 29 consultas de urgencias de Estados Unidos de sujetos que presentaban síntomas compatibles con el síndrome coronario agudo (SCA).

Los diagnósticos de todos los sujetos fueron adjudicados por paneles de cardiólogos y médicos de urgencias titulados de acuerdo con la directriz consensuada sobre la tercera definición universal de infarto de miocardio elaborada por European Society of Cardiology (ESC), la American College of Cardiology Foundation (ACCF), la American Heart Association (AHA) y la World Heart Federation (WHF)⁸. La prevalencia observada de IAM en este estudio fue del 12,9%.

Los resultados se analizaron con los instantes de tiempo de la recogida de muestras en serie obtenidas durante la visita a la consulta de urgencias. Un resultado positivo se define como una muestra que supere el límite de percentil 99 en el instante de tiempo en particular. Los resultados que usan el percentil 99 global de 60,4 pg/ml [ng/l] se resumen en la tabla 1. Se presentan datos específicos del sexo en las tablas 2 y 3.

Valores de TnI elevados en pacientes sin IAM

Había 2098 pacientes sin IAM en el ensayo clínico TNIH de Dimension® EXL™, 227 (11%) de ellos obtuvieron, al menos, un resultado de prueba de TNIH de Dimension® EXL™ por encima del percentil 99 (> 60,4 pg/ml [ng/l]) en una o más de las extracciones en serie.

Muchos de estos pacientes sufrían una o más de las afecciones agudas o crónicas que pueden causar lesiones del miocardio^{9–14, 27–34}.

De los pacientes sin IAM, se observó que un 88% (200 de los 227) sufría una de las afecciones siguientes:

Afecciones cardíacas: Angina, fibrilación auricular, cardiomiopatía, enfermedad arterial coronaria, insuficiencia cardíaca, crisis hipertensiva, pericarditis, intervención cardíaca reciente, valvulopatía severa, taquicardia

Afecciones no cardíacas: Enfermedad pulmonar crónica, contusión cardíaca asociada a una lesión traumática, insuficiencia renal, neumonía, embolia pulmonar, choque, esclerosis sistémica

Tabla 1: Sexo combinado con concordancia clínica de EXL calculada mediante el percentil 99 global de 60,4 pg/ml [ng/l]

Sensibilidad				Especificidad			Valor predictivo positivo			Valor predictivo negativo		
Instante de tiempo (horas)	n	%	IC del 95%	n	%	IC del 95%	n	%	IC del 95%	n	%	IC del 95%
Plasma con heparina de litio												
Basal	291	83,5	78,8–87,3	2035	91,3	90,0–92,5	420	57,9	53,1–62,5	1906	97,5	96,7–98,1
≥ 0,75–< 1,5	257	88,3	83,8–91,7	1895	91,5	90,1–92,6	389	58,4	53,4–63,1	1763	98,3	97,6–98,8
≥ 1,5–< 2,5	134	91,0	85,0–94,8	1040	90,1	88,1–91,8	225	54,2	47,7–60,6	949	98,7	97,8–99,3
≥ 2,5–< 3,5	112	92,9	86,5–96,3	696	90,5	88,1–92,5	170	61,2	53,7–68,2	638	98,7	97,5–99,4
≥ 3,5–< 9	245	93,9	90,1–96,3	1134	87,0	85,0–88,9	377	61,0	56,0–65,8	1002	98,5	97,5–99,1
≥ 9–24	226	91,6	87,2–94,6	898	87,4	85,1–89,4	320	64,7	59,3–69,7	804	97,6	96,3–98,5
Suero												
Basal	296	83,4	78,8–87,2	2049	91,8	90,5–92,9	416	59,4	54,6–64,0	1929	97,5	96,7–98,1
≥ 0,75–< 1,5	253	85,4	80,5–89,2	1902	91,8	90,5–92,9	372	58,1	53,0–63,0	1783	97,9	97,2–98,5
≥ 1,5–< 2,5	133	88,7	82,2–93,0	1047	90,5	88,6–92,2	217	54,4	47,7–60,9	963	98,4	97,4–99,1
≥ 2,5–< 3,5	114	90,4	83,5–94,5	697	90,7	88,3–92,6	168	61,3	53,8–68,3	643	98,3	97,0–99,0
≥ 3,5–< 9	246	93,1	89,2–95,6	1133	87,8	85,8–89,6	367	62,4	57,3–67,2	1012	98,3	97,3–98,9
≥ 9–24	227	92,1	87,8–94,9	901	87,9	85,6–89,9	318	65,7	60,3–70,7	810	97,8	96,5–98,6

Los resultados que usan valores del percentil 99 femenino de 47,8 pg/ml [ng/l] para suero y de 51,4 pg/ml [ng/l] para la heparina de litio se resumen en la tabla 2.

Tabla 2: Concordancia clínica de EXL para mujeres que usan el límite de percentil 99 específico de las mujeres de 47,8 pg/ml [ng/l] para muestras de suero y de 51,4 pg/ml [ng/l] para muestras de heparina de litio

Sensibilidad				Especificidad			Valor predictivo positivo			Valor predictivo negativo		
Instante de tiempo (horas)	n	%	IC del 95%	n	%	IC del 95%	n	%	IC del 95%	n	%	IC del 95%
Plasma con heparina de litio												
Basal	101	87,1	79,2–92,3	912	91,9	89,9–93,5	162	54,3	46,6–61,8	851	98,5	97,4–99,1
≥ 0,75–< 1,5	91	90,1	82,3–94,7	843	91,6	89,5–93,3	153	53,6	45,7–61,3	781	98,8	97,8–99,4
≥ 1,5–< 2,5	44	95,5	84,9–98,7	436	92,4	89,6–94,6	75	56,0	44,7–66,7	405	99,5	98,2–99,9
≥ 2,5–< 3,5	40	95,0	83,5–98,6	326	89,0	85,1–91,9	74	51,4	40,2–62,4	292	99,3	97,5–99,8
≥ 3,5–< 9	88	94,3	87,4–97,5	475	88,0	84,8–90,6	140	59,3	51,0–67,1	423	98,8	97,3–99,5
≥ 9–24	74	93,2	85,1–97,1	364	87,6	83,9–90,6	114	60,5	51,4–69,0	324	98,5	96,4–99,3
Suero												
Basal	103	85,4	77,4–91,0	917	91,8	89,9–93,4	163	54,0	46,3–61,5	857	98,2	97,1–98,9
≥ 0,75–< 1,5	89	88,8	80,5–93,8	841	91,1	89,0–92,8	154	51,3	43,5–59,1	776	98,7	97,6–99,3
≥ 1,5–< 2,5	45	95,6	85,2–98,8	432	91,9	88,9–94,1	78	55,1	44,1–65,7	399	99,5	98,2–99,9
≥ 2,5–< 3,5	40	92,5	80,1–97,4	329	88,8	84,9–91,7	74	50,0	38,9–61,1	295	99,0	97,1–99,7
≥ 3,5–< 9	88	95,5	88,9–98,2	481	88,1	85,0–90,7	141	59,6	51,3–67,3	428	99,1	97,6–99,6
≥ 9–24	77	93,5	85,7–97,2	364	87,1	83,3–90,1	119	60,5	51,5–68,8	322	98,4	96,4–99,3

Los resultados que usan valores del percentil 99 masculino de 71,8 pg/ml [ng/l] para suero y de 76,2 pg/ml [ng/l] para la heparina de litio se resumen en la tabla 3.

Tabla 3: Concordancia clínica de EXL para hombres que usan el límite de percentil 99 específico de los hombres de 71,8 pg/ml [ng/l] para muestras de suero y de 76,2 pg/ml [ng/l] para muestras de heparina de litio

Sensibilidad				Especificidad			Valor predictivo positivo			Valor predictivo negativo		
Instante de tiempo (horas)	n	%	IC del 95%	n	%	IC del 95%	n	%	IC del 95%	n	%	IC del 95%
Plasma con heparina de litio												
Basal	190	80,5	74,3–85,5	1123	91,9	90,2–93,4	244	62,7	56,5–68,5	1069	96,5	95,3–97,5
≥ 0,75–< 1,5	166	82,5	76,0–87,6	1052	92,1	90,3–93,6	220	62,3	55,7–68,4	998	97,1	95,9–98,0
≥ 1,5–< 2,5	90	83,3	74,3–89,6	604	90,7	88,2–92,8	131	57,3	48,7–65,4	563	97,3	95,7–98,4
≥ 2,5–< 3,5	72	87,5	77,9–93,3	370	91,6	88,4–94,0	94	67,0	57,0–75,7	348	97,4	95,2–98,6
≥ 3,5–< 9	157	89,8	84,1–93,6	659	89,1	86,5–91,2	213	66,2	59,6–72,2	603	97,3	95,7–98,4
≥ 9–24	152	89,5	83,6–93,4	534	89,5	86,6–91,8	192	70,8	64,0–76,8	494	96,8	94,8–98,0
Suero												
Basal	193	81,3	75,3–86,2	1132	91,5	89,8–93,0	253	62,1	55,9–67,8	1072	96,6	95,4–97,6
≥ 0,75–< 1,5	164	83,5	77,1–88,4	1061	91,7	89,9–93,2	225	60,9	54,4–67,0	1000	97,3	96,1–98,1
≥ 1,5–< 2,5	88	84,1	75,0–90,3	615	90,6	88,0–92,6	132	56,1	47,5–64,2	571	97,5	95,9–98,5
≥ 2,5–< 3,5	74	86,5	76,9–92,5	368	91,3	88,0–93,8	96	66,7	56,8–75,3	346	97,1	94,8–98,4
≥ 3,5–< 9	158	89,9	84,2–93,7	652	88,7	86,0–90,9	216	65,7	59,2–71,7	594	97,3	95,7–98,3
≥ 9–24	150	90,0	84,2–93,8	537	89,4	86,5–91,7	192	70,3	63,5–76,3	495	97,0	95,1–98,2

La información anterior sobre el límite, la sensibilidad y la especificidad solo debe usarse como guía al determinar el valor límite adecuado para su centro. Como el límite influye en la sensibilidad y en la especificidad, los laboratorios deben elegir un límite en función de sus requisitos de sensibilidad y especificidad.

Características específicas de funcionamiento

Los siguientes datos representan el rendimiento típico del sistema Dimension® EXL™.

Material	Media pg/ml [ng/l]	Precisiónª		Intralaboratorio	
		Repetibilidad DE ^b pg/ml [ng/l]	%CV ^c	DE pg/ml [ng/l]	%CV
Suero 1	13,8	0,65	4,7	0,83	6,0
Suero 2	178,4	2,79	1,6	5,86	3,3
Suero 3	1537,5	21,64	1,4	68,11	4,4
Suero 4	7945,8	163,57	2,1	306,73	3,9
Suero 5	19.524	671,18	3,4	1428,83	7,3
Plasma	48,0	1,11	2,3	2,87	6,0
CC	7411,7	145,59	2,0	246,56	3,3

g. Se empleó la directriz EP05-A3 del CLSI³⁵. Durante 20 días se analizaron diariamente dos ensayos separados, con dos muestras de análisis para cada material de análisis para un total de 80 réplicas.
h. Desviación estándar
i. Coeficiente de variación

Interferencia de hemólisis, ictericia, lipemia (HIL)

Se evaluó la presencia de sustancias de interferencia en el ensayo TNIH según la directriz EP07-A2 del CLSI³⁶. La deriva es la diferencia de resultados entre la muestra de control (sin el interferente) y la muestra analizada (que contiene el interferente) expresada en porcentaje. Los rangos de muestra analizada de suero y heparina de litio fueron de 40 ± 20 pg/ml [ng/l] y 1350 ± 650 pg/ml [ng/l]. Se considera interferencia una deriva superior al 10%.

Sustancia analizada	Concentración de la sustancia	Deriva (%)*
Hemolizado de hemoglobina (monómero)	400 mg/dl [0,25 mmol/l]	≤ 10
Bilirrubina (conjugada)	30 mg/dl [356 µmol/l]	≤ 10
Bilirrubina (conjugada)	40 mg/dl [475 µmol/l]	-11
Bilirrubina (no conjugada)	40 mg/dl [684 µmol/l]	≤ 10
Lipemia (Intralipid®)	3000 mg/dl [33,9 mmol/l]	≤ 10

Intralipid® es una marca registrada de Fresenius Kabi AG, Bad Homburg, Alemania.

*Los resultados del analito no deben corregirse en función de esta deriva.

Sustancias que no causan interferencia

Las sustancias siguientes no tuvieron un efecto significativo (inferior o igual al 10%, o ± 5,0 pg/ml [ng/l], lo que sea mayor) en el ensayo TNIH cuando se añadían mezclas de sueros y plasmas con heparina de litio con niveles de troponina de 40 ± 20 pg/ml [ng/l] y 1350 ± 650 pg/ml [ng/l] en las concentraciones bajas/terapéuticas y altas/tóxicas indicadas.

Potencial Interferente	Concentración baja o terapéutica		Concentración alta o terapéutica	
	Convencional Unidades	Unidades (SI)	Convencional Unidades	Unidades (SI)
Abciximab	0,4 mg/dl	NA	4,0 mg/dl	NA
Acetaminofeno	2,0 mg/dl	133 µmol/l	20,0 mg/dl	1324 µmol/l
Ácido acetilsalicílico	26,1 mg/dl	1,45 mmol/l	65,2 mg/dl	3,62 mmol/l
Alopurinol	1,3 mg/dl	91,9 µmol/l	4,0 mg/dl	294 µmol/l
Amiodarona	0,2 mg/dl	2,6 µmol/l	0,6 mg/dl	8,92 µmol/l
Ampicilina	1,1 mg/dl	29,1 µmol/l	5,6 mg/dl	152 µmol/l
Ácido ascórbico	1,2 mg/dl	68,5 µmol/l	6,0 mg/dl	342 µmol/l
Atenolol	0,1 mg/dl	4,1 µmol/l	1,0 mg/dl	37,6 µmol/l
Cafeína	1,3 mg/dl	64,4 µmol/l	6,0 mg/dl	308 µmol/l
Captopril	0,1 mg/dl	4,6 µmol/l	0,5 mg/dl	23 µmol/l
Cefoxitina	12,63 mg/dl	281 µmol/l	69,5 mg/dl	1546 µmol/l
Coolesterol	NA ⁱ	NA ⁱ	300 mg/dl	7,8 mmol/l
Cinarizina	0,0285 mg/dl	0,8 µmol/l	2,5 mg/dl	67,8 µmol/l
Clopidogrel	0,32 mg/dl	9,9 µmol/l	7,5 mg/dl	233 µmol/l
Cocaína	0,05 mg/dl	1,6 µmol/l	1,0 mg/dl	33 µmol/l
Dextrano 40	15 g/l	375 µmol/l	45 g/l	1125 µmol/l
Digitoxina	17 ng/ml	22,2 nmol/l	60 ng/ml	78,4 nmol/l
Digoxina	1,4 ng/ml	1,8 nmol/l	6,1 ng/ml	7,8 nmol/l
Diltiazem	0,025 mg/dl	0,55 µmol/l	0,68 mg/dl	15 µmol/l
Disopiramida	0,45 mg/dl	10,4 µmol/l	1,3 mg/dl	29,5 µmol/l
Dopamina	0,04 mg/dl	1,96 µmol/l	0,11 mg/dl	5,87 µmol/l
Doxiciclina	1,1 mg/dl	22,5 µmol/l	3,2 mg/dl	67,5 µmol/l
Eritromicina	1,1 mg/dl	15 µmol/l	6,0 mg/dl	81,6 µmol/l
Furosemida	2,0 mg/dl	60,4 µmol/l	6,0 mg/dl	181 µmol/l
Ibuprofeno	4,0 mg/dl	194,3 µmol/l	50 mg/dl	2425 µmol/l
Dinitrato de isosorbida	50,1 ng/ml	212 nmol/l	150,2 ng/ml	636 nmol/l
Lisinopril	0,01 mg/dl	0,25 µmol/l	0,03 mg/dl	0,74 µmol/l
Heparina de bajo peso molecular	0,85 U/ml	NA	2,0 U/ml	NA
Lovastatina	17,2 ng/ml	42,4 nmol/l	80 ng/ml	197,8 nmol/l
Metotrexato	50 mg/dl	1,1 mmol/l	91 mg/dl	2 mmol/l
Metildopa	0,48 mg/dl	20,1 µmol/l	1,69 mg/dl	70,9 µmol/l
Metilprednisolona	1,65 mg/dl	44 µmol/l	4,0 mg/dl	106,8 µmol/l
Mexiletina	0,15 mg/dl	7 µmol/l	0,48 mg/dl	22,3 µmol/l

Nicotina	0,004 mg/dl	0,2 µmol/l	0,10 mg/dl	6,2 µmol/l
Nifedipina	0,013 mg/dl	361,3 nmol/l	0,04 mg/dl	1156,1 nmol/l
Nitrofurantoína	0,20 mg/dl	8,4 µmol/l	0,40 mg/dl	16,8 µmol/l
Nitroglicerina	7,5 ng/ml	33 nmol/l	160 ng/ml	704,5 nmol/l
Fenobarbital	2,5 mg/dl	107,8 µmol/l	10,0 mg/dl	431,5 µmol/l
Fenitoína	1,36 mg/dl	49,6 µmol/l	5,43 mg/dl	198 µmol/l
Primidona	1,1 mg/dl	48,2 µmol/l	4,0 mg/dl	183,5 µmol/l
Propranolol	0,06 mg/dl	1,93 µmol/l	0,23 mg/dl	7,71 µmol/l
Proteína, albúmina	NA ⁱ	NA ⁱ	6 g/dl	60 g/l
Proteína, gammaglobulina	2,5 g/dl	NA	NA	NA
Proteína, Total	NA ⁱ	NA ⁱ	12 g/dl	NA
Quinidina	0,38 mg/dl	11,7 µmol/l	1,2 mg/dl	37 µmol/l
Factor reumatoide	750 IU/ml	NA	1500 IU/ml	NA
Simvastatina	0,004 ug/ml	0,01 µmol/l	32 ug/ml	76,5 µmol/l
Teofilina	1,25 mg/dl	69,4 µmol/l	4,0 mg/dl	222,2 µmol/l
Activador tisular del plasminógeno (TPA)	0,52 µg/ml	NA	2,3 µg/ml	NA
Tiroxina	0,023 mg/dl	0,3 µmol/l	0,06 mg/dl	0,8 µmol/l
Triglicéridos	500 mg/dl	NA	1000 mg/dl	NA
Trimetoprima	1,25 mg/dl	43,1 µmol/l	4,0 mg/dl	138,3 µmol/l
Verapamil	0,035 mg/dl	0,8 µmol/l	0,22 mg/dl	4,4 µmol/l
Warfarina	0,20 mg/dl	6,6 µmol/l	1,0 mg/dl	32,5 µmol/l

j. El análisis de niveles bajos no es relevante para esta sustancia endógena.

Efecto de saturación

El ensayo TNIH de Dimension® EXL™ no muestra un efecto de saturación hasta un nivel de 1.000.000 pg/ml [ng/l].

Especificidad

El ensayo TNIH muestra una alta especificidad para cTnl. Se añadieron los compuestos siguientes en las concentraciones indicadas a las muestras de suero y heparina de litio con concentraciones de cTnl inferiores a 4,0 pg/ml [ng/l] y a 20–60 pg/ml [ng/l]. Se compararon los resultados del ensayo TNIH de muestras enriquecidas con los de las muestras de control no enriquecidas. El porcentaje de reactividad cruzada se calcula de la siguiente manera:

% de reactividad cruzada =
$$\frac{[\text{analito medido}] - [\text{analito de control}]}{[\text{reactante cruzado}]} \times 100$$

Reactante cruzado	Cantidad ng/ml [µg/l]	Reactividad cruzada (%)
Troponina T cardíaca	1000	0,003
Troponina I esquelética	1000	0,001
Tropomiosina	1000	ND
Actina	1000	ND
Troponina C	1000	ND
Cadena ligera de miosina	1000	ND
Mioglobina	1000	ND
CK-MB	1000	ND

*ND= No detectable

Límite de detección y límite del blanco

El límite del blanco (LoB) y el límite de detección (LoD) se determinaron como se describe en la directriz EP17-A2 del CLSI³⁷.

El límite del blanco (LoB) se define como la concentración más alta que es probable que se observe para una muestra en blanco. El ensayo TNIH de Dimension® EXL™ tiene un LoB de 1,1 pg/ml [ng/l].

El límite de detección (LoD) se define como la menor concentración de cTnl que se puede detectar con una probabilidad de 95%. El LoD observado oscilaba de 1,0–2,5 pg/ml [ng/l] entre los tres lotes de reactivos. El ensayo TNIH de Dimension® EXL™ tiene un LoD de 2,7 pg/ml [ng/l].

Límite de cuantificación

El límite de cuantificación (LoQ) se ha determinado de acuerdo con la directriz EP17-A2 del CLSI³⁷.

El LoQ se define como la concentración mínima de cTnl que se puede detectar con un CV total del 20%. El ensayo TNIH de Dimension® EXL™ tiene un LoQ de 4,0 pg/ml [ng/l].

Linealidad

El ensayo TNIH de Dimension® EXL™ es lineal de 4,0–25.000 pg/ml [ng/l].

Se evaluó la linealidad de acuerdo con la directriz EP06-A del CLSI³⁸. Se usaron muestras naturales de suero y plasma con heparina de litio para crear una serie de diluciones para cada tipo de muestra mezclando muestras con niveles altos y bajos. Las mezclas de muestras resultantes se analizaron con el ensayo TNIH de Dimension® EXL™.

Bibliografía: Véase el panel adyacente.

Clave de los símbolos: Véase el panel adyacente.

Dimension®, LOCI®, Flex®, Vista® y EXL™ son marcas comerciales de Siemens Healthcare Diagnostics.

©2017 Siemens Healthcare Diagnostics

Reservados todos los derechos.

Bibliography / Literatur / Bibliographie / Bibliografia / Bibliografía

1. Mair J, Wagner I, Puschendorf B, et al. Cardiac troponin I to diagnose myocardial injury. *Lancet* 1993;341:838-839.
2. Adams JE, 3rd, Bodor GS, Davila-Roman VG, et al. Cardiac Troponin I. A marker with high specificity for cardiac injury. *Circulation* 1993;88:101-106.
3. Corin SJ, Juhasz O, Zhu L, Conley P, Kedes L, Wade R. Structure and expression of the human slow twitch skeletal muscle troponin I gene. *J Biol Chem* 1994;269:10651-10659.
4. Mair J, Larue C, Mair P, Balogh D, Calzolari C, Puschendorf B. Use of Cardiac troponin I to diagnose perioperative myocardial infarction in coronary artery bypass grafting. *Clin Chem* 1994;40:2066-2270.
5. Adams JE, 3rd, Sicard GA, Allen BT, et al. Diagnosis of perioperative myocardial infarction with measurement of cardiac troponin I. *N Engl J Med* 1994;330:670-674.
6. Adams JE, 3rd, Schechtman KB, Landt Y, Ladenson JH, Jaffe AS. Comparable detection of acute myocardial infarction by creatine kinase MB isoenzyme and cardiac troponin I. *Clin Chem* 1994;40:1291-1295.
7. Bodor GS, Porter S, Landt Y, Ladenson JH. Development of monoclonal antibodies for an assay of cardiac troponin I and preliminary results in suspected cases of myocardial infarction. *Clin Chem* 1992;38:2203-2214.
8. Apple FS. Acute myocardial infarction and coronary reperfusion. Serum cardiac markers for the 1990s. *AM J Clin Pathol* 1992;97:217-226.
9. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS. Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1581-1598.
10. Wildt K, Twerenbold R, Mueller C. How acute changes in cardiac troponin concentrations help to handle the challenges posed by troponin elevations in non-ACS-patients. *Clin Biochem*. 48:2015:218-222.
11. IFCC Task Force on Clinical Applications of Cardiac Biomarkers (June 2014) Analytical Characteristics of high-sensitivity cardiac troponin assays. *Clin Chem* 58:1:54-61:2012
12. Fred S, Apple, Yader Sandoval, Allan S. Jaffe, and Jordi Ordonez-Llanos, for the IFCC Task Force on Clinical Applications of Cardiac Bio-MarkersCardiac Troponin Assays: Guide to Understanding Analytical Characteristics And Their Impact On Critical Care. *Clinical Chemistry* 63:1; 73-81:2017
13. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, Casey DE, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients with Non-ST Elevation Acute Coronary Syndromes. *Circulation*. 2014;130:e344-e426.
14. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *European Heart Journal*. 2016;37:267-315.
15. Ullman EF, Kirakossian H, Switchenko AC, Ishkanian J, et. al., Luminescent oxygen channeling assay (LOCI®): sensitive, broadly applicable homogenous immunoassay method. *Clin Chem* 42:9 1996, 1518-1526.
16. Ullman EF, Kirakossian H, Sharat S, Ping Wu Z, Irvin BR, et. al Luminescent oxygen channeling immunoassay: Measurement of particle binding kinetics by chemiluminescence. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, Vol 91, pp.5426-5430, June 1994 Biochemistry.
17. Ullman, EF, Homogenous Immunoassays. *The immunoassay Handbook*, 2nd ed., David Wild editor, 2001;192-194.
18. Clinical and Laboratory Standards Institute. *Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline—Fourth Edition*. Wayne, PA; Clinical and Laboratory Standards Institute; 2014 CLSI Document M29-A4.
19. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Procedures for the Collection of Diagnostic Blood Specimens by Venipuncture; Approved Standard—Sixth Edition*. CLSI document GP41-A6 (ISBN 1-56238-650-6). Clinical and Laboratory Standards Institute, 950 West Valley Road, Suite 2500, Wayne, Pennsylvania 19087 USA, 2007.
20. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Tubes and Additives for Venous and Capillary Blood Specimen Collection; Approved Standard—Sixth Edition*. CLSI document GP39-A6 (ISBN 1-56238-740-5). Clinical and Laboratory Standards Institute, 950 West Valley Road, Suite 2500, Wayne, Pennsylvania 19087 USA, 2010.
21. Clinical and Laboratory Standards Institute/NCCLS. *Procedures for the Handling and Processing of Blood Specimens; Approved Guideline – Third Edition*. CLSI/NCCLS document H18-A3 [ISBN 1- 56238-555-0]. CLSI,940 West Valley Road, Suite1400, Wayne, PA. 19087-1898, 2004.
22. Kricka LJ, Human anti-animal antibody interference in immunological assays. *Clin Chem* 1999; 45 (7): 942-956.
23. Vaidya HC, Beatty BG. Eliminating interference from heterophilic antibodies in a two-site immunoassay for creative Kinane MB by using Fab (γ)2 conjugate and polymouse IgG. *Clin Chem* 1992; 38:1737-1742.
24. Savukoski T, Engström E, Engblom J, Ristiniemi N, et al. Troponin-specific autoantibody interference in different cardiac troponin I assay configurations. *Clin Chem* 2012;58(6):1040-1048.
25. Schroff RW, Foon KA, Beatty SM, et al. Human anti-murine immunoglobulin responses in patients receiving monoclonal antibody therapy. *Clin Chem* 1988;34:261–264.
26. Clinical and Laboratory Standards Institute. *Defining, Establishing, and Verifying Reference Intervals in the Clinical Laboratory; Approved Guideline—Third Edition*. CLSI Document EP28-A3c. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2010
27. Antman E, Tanasijevic M, Thompson B, Schachtman M, et al. Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 1996;Oct 31;335(18):1342–1349.
28. Chin C, Shah A, McAllister D, Cowell S, et al. High-sensitivity troponin I concentrations are a marker of an advanced hypertrophic response and adverse outcomes in patients with aortic stenosis. *Eur Heart J*. 2014 Sep 7;35:2312–2321.
29. Youssef A, Hassan A, El-Ghamry R, Ahmed A. Serum troponin-I as a prognostic marker in acute exacerbated chronic obstructive pulmonary disease patients. *Egypt J Chest Dis Tuberc*. 2013;62: 549–555.
30. Hijazi Z, Siegbahn A, Andersson U, Granger C, et al. High-sensitivity troponin I for risk assessment in patients with atrial fibrillation: insights from the Apixaban for Reduction in Stroke and other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) trial. *Circulation* 2014;Feb 11;129(6):625-34.
31. Omland T. Cardiac Troponins: a tool for a personalized medicine strategy in stable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2014;63(4):355–357.
32. Avouac J, Meune C, Chenevier-Gobeaux C, Borderie D, et al. Cardiac biomarkers in systemic sclerosis: contribution of high-sensitivity cardiac troponin in addition to N-terminal pro-brain natriuretic peptide. *Arthritis Care & Res*. 2015;67(7):1022–1030.
33. White HD, Tonkin A, Simes J, Stewart R, et al. Association of Contemporary Sensitive Troponin I Levels at Baseline and Change at 1 Year With Long-Term Coronary Events Following Myocardial Infarction or Unstable Angina: Results from the LIPID Study (Long-Term Intervention With Pravastatin in Ischaemic Disease). *J Am Coll Cardiol* 2014;63(4):345–354.
34. Yeon JL, Lee H, Park JS, Kim SJ, et al. Cardiac troponin I as a prognostic factor in critically ill pneumonia patients in the absence of acute coronary syndrome. *J Crit Care* 2015;30(2):390–394.
35. Clinical and Laboratory Standards Institute. *Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods; Approved Guideline—Third Edition*. CLSI Document EP05-A3.Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2014.
36. Clinical and Laboratory Standards Institute. *Interference Testing in Clinical Chemistry; Approved Guideline—Second Edition*. CLSI Document EP07-A2. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2005.
37. Clinical and Laboratory Standards Institute. *Evaluation of Detection Capability for Clinical Laboratory Measurement Procedures; Approved Guideline—Second Edition*. CLSI Document EP17-A2. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2012.
38. Clinical and Laboratory Standards Institute. *Evaluation of the Linearity of Quantitative Measurement Procedures: A Statistical Approach; Approved Guideline*. CLSI Document EP06-A. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2003.

Symbols Key Symbolschlüssel Explication des Symboles Interpretazione simboli Clave de los Símbolos	
	Do not reuse / Nicht zur Wiederverwendung / Ne pas réutiliser / Non riutilizzare / No reutilizar
	Use By / Verwendbar bis / Utiliser jusque / Utilizzare entro / Fecha de caducidad
	Batch Code / Chargenbezeichnung / Code du lot / Codice del lotto / Código de lote
	Catalogue Number / Bestellnummer / Référence du catalogue / Numero di catalogo / Número de catálogo
	Caution, consult accompanying documents / Achtung, Begleiddokumente beachten / Attention voir notice d'instructions / Attenzione, vedere le istruzioni per l'uso / Atención, ver instrucciones de uso
	Manufacturer / Hersteller / Fabricant / Fabricante / Fabricante
	Authorized Representative in the European Community / Bevollmächtigter in der Europäischen Gemeinschaft / Mandataire dans la Communauté européenne / Mandatario nella Comunità Europea / Representante autorizado en la Comunidad Europea
	Contains sufficient for <n> tests / Inhalt ausreichend für <n> Tests / Contenu suffisant pour <n> tests / Contenuto sufficiente per <n> saggi / Contenido suficiente para <n> ensayos
	In Vitro Diagnostic Medical Device / In-Vitro-Diagnostikum / Dispositif médical de diagnostic in vitro / Dispositivo medico-diagnostico in vitro / Producto sanitario para diagnóstico in vitro
	Temperature Limitation / Temperaturbegrenzung / Limites de température / Limiti di temperatura / Limite de temperatura
	Consult Instructions for Use / Gebrauchsanweisung beachten / Consulter les instructions d'utilisation / Consultare le istruzioni per l'uso / Consulte las instrucciones de uso
	Non-sterile / Nicht steril / Non stérile / Non sterile / No estátil
	CE Mark / CE Zeichen / Marquage CE / Marchio CE / Marca CE
	Contents / Inhalt / Contenu / Contenuto / Contenido
	Reconstitution Volume / Rekonstitutionsvolumen / Volume de reconstitution / Volume di ricostituzione / Volumen de reconstitución
	Level / Konzentration / Niveau / Livello / Nivel
	Prescription Device (US Only) / Verschreibungspflichtiges Medizinprodukt (nur USA) / Dispositif soumis à prescription (États-Unis uniquement) / Dispositivo su prescrizione (solo USA) / Dispositivo de prescripción médica (solo EE. UU.)

Siemens Healthcare Diagnostics Inc.
500 GBC Drive
Newark, DE 19714 USA

Global Siemens
Headquarters
Siemens AG
Wittelsbacherplatz 2
80333 Muenchen
Germany

Global Siemens
Healthcare Headquarters
Siemens AG
Healthcare Sector
Henkestrasse 127
91052 Erlangen
Germany
Phone: +49 9131 84-0
siemens.com/healthcare

Global Division
Siemens Healthcare
Diagnostics Inc.
511 Benedict Avenue
Tarrytown, NY 10591
USA
siemens.com/healthcare

