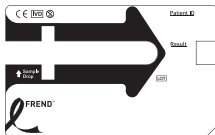


FREND Cardiac Triple

REF FRCT 025



- English
- German
- Italian
- Spanish
- French
- Portuguese

FREND Cardiac Triple

Quantitative Assay for Myoglobin, Troponin I, and
Creatine Kinase MB

REF FRCT 025

IVD For *in vitro* diagnostic use only

1. Intended use

The FREND Cardiac Triple test is a fluorescent nanoparticle immunoassay designed for *in vitro* quantitative measurement of myoglobin, troponin I, and creatine kinase MB in human plasma samples using EDTA as the anticoagulant. The FREND Cardiac Triple microfluidic flow cartridge is designed for use in the FREND™ System to aid in the diagnosis and assessment of the severity of myocardial infarction. FREND Cardiac Triple is for professional use only.

2. Summary and explanation of test

A leading cause of morbidity and mortality in the industrialized world is acute myocardial infarction (AMI).^[1] Emergency healthcare professionals regularly face the challenge of AMI diagnosis in patients with chest pain. Physical examination, patient history, electrocardiogram, and changes in serum biomarkers are key criteria for AMI diagnosis.^[2] In addition, rapid testing of serum cardiac markers to aid in guiding therapy has been shown to improve outcomes of high risk patients.^[3] When physical examination and other AMI indicators (like electrocardiogram, ECG) are inconclusive, levels of serum biomarkers such as the MB isoenzyme of creatine kinase (CK-MB), Myoglobin, and troponin I (TnI) can aid in helping a physician diagnose AMI.^[4]

CK-MB is an 82,000 dalton enzyme present in high concentrations in myocardial tissue.^[6] Elevated CK-MB serum concentration is commonly used to indicate AMI because of correlation to cardiac damage.^[6] 12 to 24 hours following AMI, CK-MB serum concentrations peak before returning to normal levels in approximately three days.^[7] Yet, because CK-MB elevation can result from events unrelated to cardiac muscle trauma, physicians rely on the concurrent measurement of additional cardiac biomarkers.^[8]

Cardiac troponin I (TnI) is a 24,000 dalton muscle regulation protein that becomes released into the blood stream upon AMI.^[9,10] Clinical data show elevation of cardiac TnI hours after AMI, but peaks at 8–24 hours before returning to normal levels days later.^[11] Cardiac TnI has high tissue specificity for AMI as well as other myocardial injuries such as unstable angina, cardiac contusions, cardiac transplant, coronary artery bypass graft surgery, congestive heart failure, or other physical trauma to the heart.^[12] While a variety of cardiac biomarkers are available for measurement, cardiac TnI has become the preferred biomarker for myocardial injury. Myocardial infarction has come to be defined as the rise and fall of cardiac biomarkers, such as TnI, in conjunction with ECG analysis and abnormal physical changes.^[13]

Myoglobin is a 17,800 dalton globular heme protein found in skeletal and cardiac muscle cells.^[14,15] Upon AMI, myoglobin is quickly released into the bloodstream, rapidly increasing in the first 2–4 hours, peaking at 8–10 hours, and returning to normal levels in 24 hours.^[16] Elevation of myoglobin, while quickly responsive to myocardial injuries, also has been observed in skeletal muscle damage, skeletal muscle disorders, renal failure, and strenuous exercise.^[17] Thus, the measurable multiple cardiac biomarkers can detect AMI in a broader time range despite varying tissue specificities.^[11]

3. Principle of the assay

The FRENDCardiac Triple test cartridge is a one-time-use rapid “sandwich” immunoassay utilizing fluorescent nanoparticles in microfluidic flow to capture and quantify myoglobin, TnI, and CK-MB in EDTA plasma specimens. A 35 µL drop of patient EDTA plasma sample is placed in the FRENDCardiac Triple cartridge, where the sample interacts with a proprietary mix of dry-loaded reagents. One of these reagents includes antibody-conjugated fluorescent nanoparticles, forming immune complexes with Myoglobin, TnI, and CK-MB in the patient sample. Capillary action moves the sample to the detection region, where capture antibodies grab the Myoglobin, TnI, or CK-MB nanoparticle complexes in detection zones. The fluorescence intensities of complexes are measured and Myoglobin, TnI, and CK-MB concentration is calculated by the FRENDCardiac™ System.

4. Material provided

Q'ty	Contents	Catalogue number
25	FREND Cardiac Triple Cartridge(s)	FRCT 025
30	Disposable pipette tip(s)	
1	FREND Cardiac Triple Code chip	
1	FREND Cardiac Triple Package Insert	

5. Materials required but not provided

- The FREND™ System
- Micro-pipette or any pipettor, capable of delivering 35 and 70 µL
- Personal protective equipment and biohazard waste disposal containers

6. Warning and Precautions

- For in vitro diagnostic use only.
- FREND Cardiac Triple cartridges are single-use.
- Use FREND Pipette and compatible tips, do not mouth pipette.
- Handle specimens in accordance with the OSHA Standard on Bloodborne Pathogens.^[18]
- Wash hands thoroughly after handling specimens.
- Wear protective gloves, clothing, and eyewear.
- Heterophilic Antibody Interference: Some individuals have antibodies to mouse protein (HAMA), goat protein (HAGA), or rabbit protein (HARA); interferences may occur in FREND Cardiac Triple.^[19,20]
- Do not use FREND Cardiac Triple cartridges beyond indicated expiration date.
- Dispose of used FREND Cardiac Triple cartridges and pipette tips as bio hazardous materials.
- Do not attempt to disassemble FREND Cardiac Triple cartridges: Micro-channels contain dry-loaded reagents that maybe bio-hazardous and/or toxic.
- Do not use FREND Cardiac Triple cartridge if pouch is damaged or seal is broken.

7. Storage and Stability

Store FREND Cardiac Triple cartridges at 2–8°C (35–46°F).

Do not remove the cartridge from sealed pouch until ready for use.

When stored properly, cartridges are stable until the marked expiration date.

Materials	Catalogue number
Refrigerator temperature storage (2~8 °C)	
FREND Cardiac Triple	FRCT 025
Room temperature storage (18~25 °C)	
Pipette tips	None

8. Specimen collection and handling

- Human EDTA plasma sample (including EDTA plasma collected in separator tubes) are suitable for use with FREND Cardiac Triple cartridges. Samples collected as serum in collection tubes or plasma in anticoagulant tubes (such as citrate or heparin) have not been validated for use in FREND Cardiac Triple cartridges.
- Follow instructions detailed in this package insert as well as the specimen collection tube manufacturer's instructions for specimen collection and preparation (including manufacturer's instructions for centrifugation time and speed).
- Collect blood by venipuncture technique into an EDTA plasma collection tube.
- After allowing the specimen to sufficiently mix with anticoagulant at room temperature, the sample tube can be centrifuged for 10 minutes at 3,000 rpm.
- The plasma can be immediately used or stored at -20 °C for 48 hours. Before performing a measurement on frozen sample using FREND Cardiac Triple cartridges, thaw the plasma specimen until equilibrated to room temperature. Avoid freeze-thaw cycles.
- For optimal results, avoid grossly hemolytic, lipidic, or turbid specimens.
- Specimens should be free of aggregated fibrin, red blood cells, or other particulate matter. When pipetting into the FREND Cardiac Triple cartridge sample inlet, ensure that bubbles in the sample are avoided. Bubbles may restrict flow and result in an incomplete or erroneous test result.

9. Procedure

Code chip installation

Each box of FREND Cardiac Triple cartridges contains a lot-specific FREND Cardiac Triple Code chip to correct for lot-to-lot deviation.

- 1) Press the 'Setup' button on the 'Main' screen.
- 2) Insert the FREND Cardiac Triple Code chip into the code chip slot, following the direction arrow, at the rear of the FREND™ System.
- 3) Press the 'Code chip' button on the 'Setup' screen.
- 4) The information from the FREND Cardiac Triple Code chip is automatically installed and saved.
- 5) When the installation is completed, press the 'OK' button to return to the 'Setup' screen,
- 6) Press the 'Item' button on the 'Setup'screen.
- 7) Confirm the FREND Cardiac Triple cartridge lot number and code chip installation date. Press the 'Home' button to return to the 'Main' screen.

Quality control

• FREND™ System QC cartridges

FREND™ QC Cartridge contains multiple controls to check optic part of the system. By testing QC Cartridge, part of analytical components of the system of (1) laser power, (2) alignment, and (3) mechanical integrity are confirmed.

The QC Cartridge should be run each day patient testing is planned. Refer to the Quality Control Procedures section in the User Manual of FREND™ System. In brief, perform QC Cartridge testing for the following conditions.

- 1) Upon initial setup of the system,
- 2) Each day of patient testing,
- 3) When the system has been transported or moved,
- 4) Whenever there is uncertainty about the performance of the system,
- 5) Whenever required by your laboratory's quality control requirements.

• Internal procedural controls

FREND Cardiac Triple cartridge contains built-in control features. Fluorescence signal in the Reference Zone of each cartridge shows: (1) that enough volume is added, (2) that proper flow is obtained, and (3) that the antibody is reactive. If this reference zone signal is missing or lower than threshold, the FREND™ System consider it as an incorrect or failed test, not

producing a test result but an error message. In addition, with each cartridge run, the system monitors, in part, for (1) flow of samples, (2) speed of sample flow, (3) shelf-life of cartridge components, (4) function of internal barcode scanner, and (5) function of scanner's mechanical components.

- **External quality control testing**

Commercially available controls from a variety of manufacturers are available that contain Cardiac Triple as a measured analyte. It is recommended that a minimum of at least two (2) levels of controls be run at least once per month or once for each new lot, whichever comes earlier. However, Controls should be run with a minimum frequency, depending on number of tests run in the laboratory. Each laboratory should establish its own criteria based on the following parameters:

- 1) Each new lot,
- 2) Each new shipment (even if from the same lot previously received),
- 3) Each new operator (an individual who has not run the tests for at least two weeks),
- 4) Monthly, as a continued check on storage conditions,
- 5) Whenever problems (storage, operator, or other) are identified,
- 6) Or other times as required by your laboratory's standard QC procedures.

Individual laboratory policy will dictate exactly which control materials and lot numbers should be run, the frequency with which controls are to be tested, criteria for acceptance of the results and required corrective action to be taken if results do not meet laboratory criteria. If any external quality control sample values are out of the acceptable range, it will be necessary to investigate the problem before reporting patient results to assure there is not an instrument or software malfunction. Do not assay patient samples on the FREND™ System using FREND Cardiac Triple if quality control results do not give expected values. Refer to your laboratory policies on how to determine acceptability of external control materials results. Each laboratory operates under a different set of regulations. Every laboratory must follow the standardized procedures acceptable to the regulatory agencies to which the laboratory is responsible.

Specimen processing

- **Preparation**

Remove from the refrigerator sufficient cartridges of FREND Cardiac Triple to test the number of patient samples and required external quality control materials. Allow the cartridges to come to room temperature for 15-30

minutes prior to the start of the testing sequence.

If using refrigerated patient samples, remove those from the refrigerator and allow them to come to room temperature prior to testing. If frozen samples will be utilized, be sure these are removed from the freezer, thawed naturally and then mixed gently but thoroughly prior to testing. Testing should not begin on these previously frozen samples until they have reached room temperature.

There are no other reagents or sample preparations necessary.

- **Assay procedure**

- 1) Prepare the FRENDCardiac Triple cartridge and specimen.
- 2) Record the Sample ID on the cartridge in the designated area.
- 3) Drop the sample (35 μ L) into sample inlet on the cartridges using a suitable micro-pipette equipped with a fresh pipette tip.
- 4) Press the 'Test' button on the 'Main' screen of the FRENDCardiac™ System.
- 5) The system moves to the Patient ID screen automatically.
- 6) Type the Patient ID and press the 'Enter' button to begin the test.
- 7) Insert the cartridge into the cartridge slot using the cartridge arrows as a guide.



Caution: Please check the direction of the cartridge before insertion and assure the insertion is complete.

- 8) When the reaction in the cartridge is complete, the FRENDCardiac™ System will automatically begin the reading process.
- 9) When the measurements are completed, the cartridge will automatically be expelled and the results displayed.



Caution: Do not remove power from the FRENDCardiac™ System while a cartridge is in the reading chamber. This may cause a system error.

- 10) If the FRENDCardiac™ System is connected to the optional printer, press the 'Print' button and the results will be output on the printer paper.
- 11) For more detailed instructions, please refer to the FRENDCardiac™ System User Manual

10. Procedural notes

If a Cardiac marker concentration(s) in a specimen is (are) found to be greater than the measurement range of 500 ng/mL (Myoglobin), 20 ng/mL (TnI), and 80 ng/mL (CK-MB), a dilution is (are) required.

The specimen should be diluted with low concentration sample that has been previously measured on the FREN D Cardiac Triple.

The recommended dilution ratio for the high and low concentration specimens is 1:10 (e.g. 10 μ L of high concentration specimen and 90 μ L of low concentration specimen).

It is desirable to dilute the sample so that the diluted specimen read between 50–200 ng/mL (Myoglobin), 1–10.00 ng/mL (TnI), and 5–50 ng/mL (CK-MB). Once a Cardiac marker result is obtained within the measurement range, the original concentration of the unknown can be easily manually calculated.

If a Cardiac marker concentration(s) in a specimen is(are) found to contain <5 ng/mL (Myoglobin), <0.05 ng/mL (TnI), or <1 ng/mL (CK-MB), then re-assay according to the 'Assay Procedure'.

※ Original unknown concentration of Cardiac marker = Concentration of diluted sample $\times$ 10.

11. Calculation of results

The FREN D™ System performs all samples and reagent handling operations automatically within the cartridge once the sample has been manually loaded to the sample inlet in the cartridge and the cartridge placed into the FREN D™ System. The rate of fluorescence produced by the reaction is read at various intervals during the analysis process, blank readings are subtracted after which the net rate is automatically converted to Cardiac Marker (Myoglobin, TnI and CK-MB) concentrations in ng/mL based upon information stored on the Cardiac Triple Code Chip. This result is then output on the screen and to the optional printer. It is also stored in memory on the FREN D™ System.

Screen displayed for various concentration scenarios

Displayed result	Description
	Myoglobin concentration Less than 5.00 ng/mL TnI concentration Less than 0.05 ng/mL CK-MB concentration Less than 1.00 ng/mL
	Myoglobin, TnI and CK-MB Concentration The result within the analytical measurement range
	Myoglobin concentration Higher than 500.00 ng/mL TnI concentration Higher than 20.00 ng/mL CK-MB concentration Higher than 80.00 ng/mL

12. Limitations of the procedure

- 1) The results from FRENDCARD Cardiac Triple cartridge should be used as a diagnostic aid to the clinician, in conjunction with the patient's medical history, other laboratory tests, and clinical examination.
- 2) Specimens can be measured with the reportable range of 5.00 ng/mL ~500.00 ng/mL myoglobin, 0.05 ng/mL ~ 20.00 ng/mL TnI, and 1.00 ng/mL ~80.00 ng/mL CK-MB. Samples below the reportable range will yield "<5.00 ng/mL myoglobin", "<0.05 ng/mL TnI", and/or "<1.00 ng/mL CK-MB" and samples above the reportable range will yield ">500.00 ng/mL Myoglobin", ">20.00 ng/mL TnI", and/or ">80.00 ng/mL CK-MB".

- 3) Specimens from patients with heterophilic antibodies, such as anti-mouse (HAMA), anti-goat (HAGA), or anti-rabbit (HARA) antibodies, maybe show falsely elevated or depressed values or may result in an incomplete test.^{11, 12} Patients routinely exposed to animals or animal serum products can be prone to these types of heterophilic interferences.
- 4) FREND Cardiac Triple is a sandwich immunoassay and can be affected by environmental conditions. Each laboratory must establish its own reference range based on its unique conditions and procedures.
- 5) CK-MB values may be elevated in patients with skeletal muscle injury as well as renal failure.
- 6) FREND Cardiac Triple cartridges have not been validated in point-of-care settings.

13. Expected value

EDTA plasma samples from a total of 276 normal, apparently healthy individuals (138 males and 138 females, Koreans) were assayed on 3 lots of the FREND Cardiac Triple assay using a single FREND™ System. The 99th percentiles are shown below:

Cardiac marker	Male (ng/mL)	Female (ng/mL)
Myoglobin	98.93	93.81
Troponin I	<0.05	<0.05
CK-MB	4.63	5.47

Results from individual laboratories may vary. Each laboratory should establish its own reference range based on the geographical, patient or environmental factor.

14. Performance characteristics

Precision

1) Within-run (Repeatability)

A precision study for FREND Cardiac Triple was performed as outlined in CLSI EP5-A2. Seven level standard samples were assayed in duplicates, twice per day over a period of 20 days.

1. Myoglobin

Sample ID	Conc. (ng/mL)	Within		Between-run		Between-day		Within-laboratory	
		SD	CV(%)	SD	CV(%)	SD	CV(%)	SD	CV(%)
A	0.0	0.258	46.2	0.065	11.6	0.081	14.5	0.278	49.8
B	26.63	2.265	8.6	1.066	4.1	0.872	3.3	2.651	10.1
C	53.13	3.151	5.9	1.563	2.9	1.163	2.2	3.704	7.0
D	86.25	4.530	5.2	0.437	0.5	1.860	2.1	4.916	5.7
E	152.50	6.824	4.5	0.141	0.1	3.861	2.5	7.842	5.2
F	285.00	13.698	4.8	2.162	0.8	4.868	1.7	14.697	5.1
G	550.00	28.232	5.1	6.045	1.1	0.712	0.1	28.880	5.2

2. Troponin I

Sample ID	Conc. (ng/mL)	Within		Between-run		Between-day		Within-laboratory	
		SD	CV(%)	SD	CV(%)	SD	CV(%)	SD	CV(%)
A	0.00	0.006	65.0	0.001	11.6	0.002	18.0	0.007	68.5
B	0.30	0.029	9.4	0.008	2.6	0.005	1.5	0.030	9.8
C	1.50	0.086	5.7	0.006	0.4	0.007	0.5	0.086	5.7
D	3.00	0.167	5.5	0.026	0.9	0.045	1.5	0.175	5.8
E	6.00	0.273	4.5	0.241	4.0	0.150	2.5	0.394	6.6
F	12.00	0.607	5.0	0.147	1.2	0.171	1.4	0.647	5.3
G	24.00	1.115	4.6	0.138	0.6	0.282	1.2	1.158	4.8

3. CK-MB

Sample ID	Conc. (ng/mL)	Within		Between-run		Between-day		Within-laboratory	
		SD	CV(%)	SD	CV(%)	SD	CV(%)	SD	CV(%)
A	0.00	0.104	49.5	0.024	11.3	0.034	16.4	0.112	53.3
B	1.10	0.103	9.5	0.044	4.1	0.023	2.1	0.115	10.6
C	5.50	0.296	5.4	0.121	2.2	0.123	2.3	0.343	6.3
D	11.00	0.743	6.8	0.383	3.5	0.098	0.9	0.842	7.7
E	22.00	1.265	5.7	0.147	0.7	0.513	2.3	1.373	6.2
F	44.00	2.746	6.2	0.565	1.3	0.964	2.2	2.964	6.7
G	88.00	4.562	5.1	1.737	2.0	1.913	2.2	5.243	5.9

2) Reproducibility (Lot)

The results met with acceptance criteria in reproducibility test of FREND Cardiac Triple.

1. Myoglobin

Sample ID	Conc. (ng/mL)	Mean concentration (ng/mL)			Mean	SD	CV(%)
		Lot 152003	Lot 152004	Lot 152005			
A	0.0	0.31	0.32	0.53	0.38	0.122	31.7
B	26.63	26.76	28.32	27.54	27.54	0.780	2.8
C	53.13	53.43	54.39	53.01	53.61	0.706	1.3
D	86.25	85.88	91.91	82.74	86.84	4.660	5.4
E	152.50	152.85	161.88	143.95	152.89	8.965	5.9
F	285.00	283.26	274.94	301.53	286.58	13.602	4.7
G	550.00	557.91	535.79	585.62	559.77	24.966	4.5

2. Troponin I

Sample ID	Conc. (ng/mL)	Mean concentration (ng/mL)			Mean	SD	CV(%)
		Lot 152003	Lot 152004	Lot 152005			
A	0.00	0.01	0.01	0.01	0.01	0.001	23.1
B	0.30	0.30	0.31	0.31	0.31	0.008	2.6
C	1.50	1.46	1.48	1.45	1.46	0.018	1.2
D	3.00	2.92	2.98	2.92	2.93	0.035	1.2
E	6.00	5.88	5.85	5.97	5.92	0.063	1.1
F	12.00	12.23	12.44	12.01	12.18	0.215	1.8
G	24.00	22.96	23.65	24.58	23.94	0.813	3.4

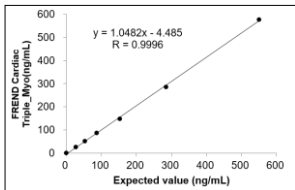
3. CK-MB

Sample ID	Conc. (ng/mL)	Mean concentration (ng/mL)			Mean	SD	CV(%)
		Lot 152003	Lot 152004	Lot 152005			
A	0.00	0.26	0.17	0.21	0.21	0.045	21.4
B	1.10	1.06	1.11	1.12	1.10	0.032	2.9
C	5.50	5.54	5.48	5.26	5.38	0.143	2.7
D	11.00	10.61	10.87	11.35	11.05	0.375	3.4
E	22.00	22.51	21.72	23.20	22.66	0.739	3.3
F	44.00	41.66	44.87	45.16	44.21	1.942	4.4
G	88.00	85.23	89.59	82.89	85.15	3.401	4.0

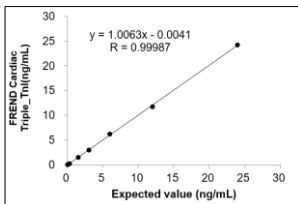
Dilution linearity

The dilution linearity study as outlined in CLSI EP6-A was performed by diluting a high concentration Cardiac Triple specimen with a low concentration Cardiac Triple specimen. Results are summarized in the graphs below, but may vary in individual laboratories.

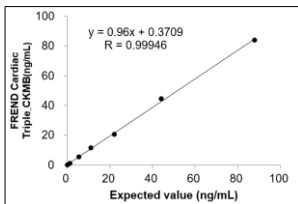
1) Myoglobin



2) Troponin I



3) CK-MB



The analytical measurement range of FREN D Cardiac Triple, Myoglobin is from 5.00 ng/mL to 500.00 ng/mL, Troponin I is from 0.05 ng/mL to 20.00 ng/mL, CK-MB is from 1.00 ng/mL to 80.00 ng/mL.

Analytical sensitivity

The limit of blank (LoB) and limit of detection (LoD) was determined using guidelines found in CLSI document EP17-A. LoB was determined using 12 replicate measurements of five blank patient samples (0.00 ng/mL). LoD was determined using 12 replicates measurements of five low level patient samples.

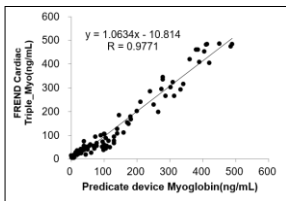
Cardiac marker	LoB (ng/mL)	LoD (ng/mL)	LoQ (ng/mL)
Myoglobin	1.72	3.14	4.30
Troponin I	0.028	0.040	0.041
CK-MB	0.01	0.26	0.41

Comparative analysis

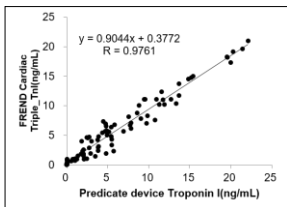
FREND Cardiac Triple was compared to the Predicate device Cardiac Triple using guidelines outlined in CLSI guideline EP9-A2. Clinical samples (EDTA plasma, n=94) were measured in duplicate on both systems. There are high correlation value ($0.95 \leq r$) between FREND Cardiac Triple and Predicate device.

Cardiac marker	Slope	Correlation coefficient (r)
Myoglobin	1.0634	0.9771
Troponin I	0.9044	0.9761
CK-MB	0.9284	0.9739

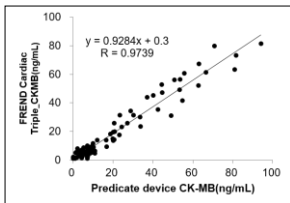
1) Myoglobin



2) Troponin I



3) CK-MB



Specificity

The following substances were evaluated for potential cross-reactivity with FRENDCardiac Triple at the concentration indicated below. Testing was done according to the instruction recommended in CLSI guideline EP7-A2. No significant cross-reactivity was found.

Substance	Concentration (ng/mL)
Actin	1,000
CK-BB	1,000
CK-MM	1,000
Cardiac Troponin C	2,000
Cardiac Troponin T	2,000
Myosin	2,000
Skeletal Troponin I	1,000
Skeletal Troponin T	1,000
Tropomyosin	2,000

Interference

The interference study was performed as recommended in the CLSI guideline EP7-A2 using four concentrations of Myoglobin, Troponin I, CK-MB. No interference by the substances below was found. A variety of common medications were tested for interference with the FREND Cardiac Triple. The testing showed there was no significant interference from the tested drugs that would affect the interpretation of Myoglobin, Troponin I, CK-MB result as assayed on the FREND Cardiac Triple.

No.	Substances	Concentration
1	Hemoglobin	1,000 mg/dL
2	Bilirubin	20 mg/dL
3	Triglycerides	1,000 mg/dL
4	Albumin	5,000 mg/dL
5	Acetaminophen Bioextra	1,324 µmol/L
6	Allopurinol	294 µmol/L
7	Atenolol	37.6 µmol/L
8	Caffeine	308 µmol/L
9	Captopril	23 µmol/L
10	Chloramphenicol	155 µmol/L
11	Diclofenac sodium salt	169 µmol/L
12	Digoxin	7.8 µmol/L

13	Diltiazem hydrochloride	15 µmol/L
14	Enalapril maleate salt	0.86 µmol/L
15	Erythromycin	81.6 µmol/L
16	Hydrochlorothiazide	20.2 µmol/L
17	Indomethacin	100 µmol/L
18	Nifedipine	1,156 µmol/L
19	Probenecid	2,100 µmol/L
20	Propamolol hydrochloride	7.71 µmol/L
21	Quinidine	37 µmol/L
22	Sulfamethoxazole	1.12 µmol/L
23	Theophylline	222 µmol/L
24	Trimethoprim	138 µmol/L
25	Verapamil hydrochloride	4.4 µmol/L

15. References

- 1) American Heart Association: Cardiovascular disease statistics.
- 2) Ryan, T.J., Antman, E.M., Brooks, N.H., et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Acute Myocardial Infarction). Journal of the American College of Cardiology. 1999, 34, 890-911.
- 3) Apple, F.S., Christenson, R.H., Valdes, R., et al. Simultaneous rapid measurement of whole blood myoglobin, creatine kinase MB, and cardiac troponin I by the triage cardiac panel for detection of myocardial infarction. Clinical Chemistry. 1999, 45:2, 199-205.
- 4) Morrow, D.A. Cannon, C.P., Jesse, R.L., et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: Clinical Characteristics and Utilization of Biochemical Markers in Acute Coronary Syndromes. Clinical Chemistry. 2007, 53:4, 552-574.
- 5) Neumeier, D. Tissue specific and subcellular distribution of creatine kinase isoenzymes. Creatine Kinase Isoenzymes. New York: Springer-Verlag, 1981, 85-131.
- 6) Tsung, S.H. Creatine kinase isoenzyme patterns in human tissue obtained at surgery. Clinical Chemistry. 1976, 22/2, 173-175.
- 7) Lott, J.A. Serum enzyme determinations in the diagnosis of acute myocardial infarction: and update. Human Pathology. 1984, 15:8, 706-716.
- 8) Morrow, D.A., Cannon, C.P. Chest pain and biomarkers: has troponin supplanted CK-MB, ACC Current Journal Review. 2001, 10, 18-21.

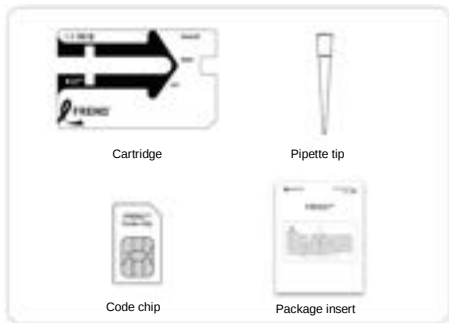
- 9) Mair, J., Wanger, I., Pushendorf, B., et al. Cardiac troponin I to diagnose myocardial injury. *The Lancet*. 1993, 341:8848, 838-839.
- 10) Bertinchant, J.P., Larue, C., Pernel, I., et al. Release kinetics of serum cardiac troponin I in ischemic myocardial injury. *Clinical Biochemistry*. 1996, 29:6, 587-594.
- 11) Mair, J., Morandell, D., Genser, N., et al. Equivalent early sensitivities of myoglobin, creatine kinase MB mass, creatine kinase isoform ratios, and cardiac troponin I and T for acute myocardial infarction. *Clinical Chemistry*. 1995, 41:9, 1266-1272.
- 12) Mair, J., Genser, N., Morandell, D., et al. Cardiac troponin I in the diagnosis of myocardial injury and infarction. *Clinica Chimica Acta*. 1996, 245, 19-38.
- 13) National Academy of Clinical Biochemistry. Laboratory Medicine Practice Guidelines: Clinical Characteristics and Utilization of Biochemical Markers in Acute Coronary Syndromes. *Clinical Chemistry*. 2007, 53:4, 552-574.
- 14) Vaidya, H.C. Myoglobin. *Lab Medicine*. 1992, 23, 306-310.
- 15) Bhayana, V., Henderson, A.R. Biochemical markers of Myocardial Damage. *Clinical Biochemistry*. 1995, 28:1, 1-29.
- 16) Rozenman, Y., Gotsman, M. The earliest diagnosis of acute myocardial infarction. *Annual Review of Medicine*. 1994, 45, 31-44.
- 17) Bhayana, V., Cohoe, S., Pellar, T.G., et al. Combination testing for myocardial infarction using myoglobin, CK-2 (mass), and troponin I. *Clinical Biochemistry*. 1994, 27:5, 395-406.
- 18) 29 CFR Part 1910.1030 Bloodborne Pathogens. US Department of Labor, Occupational Safety and Health Administration.
- 19) Schroff, R.W. et al. Human Anti-murine immunoglobulin Responses in Patients Receiving Monoclonal Antibody Therapy. *Cancer Research*. 1985, 45, 879-885.
- 20) Boscatto, L.M. et al. Heterophilic antibodies: A Problem for All Immunoassay. *Clinical Chemistry*. 1988, 34:1, 27-33.

Glossary of Symbols

	Caution, warning, Consult accompanying documents
	Catalogue number/Reference number
 www.nanoentek.com/eifu.php	Consult Instructions for Use An electronic instructions for use (eIFU) indicator (website address) may accompany the symbol when used to indicate an instruction to consult an eIFU.
	Lot number/Batch number
	Use by YYYY-MM-DD or YYYY-MM
	Manufacturer
	CE marking
	<i>In vitro</i> diagnostic medical device
	Temperature limitation
	Contains sufficient for <n> tests
	Do not reuse
	Do not use if package is damaged
	For prescription use only CAUTION: Federal (U.S.) law restricts this device to sale by or on order of a physician.
	US Corporation
	Patient ID
	Result
	Sample Drop
	Authorized representative in the European Community

UK Representative	Authorized representative in United Kingdom
CH REP	Authorized representative in Switzerland
BRH	Authorized representative in Brazil

Kit Contents



Revised on 2023.06

FREND Cardiac Triple

Quantitativer test für Myoglobin, Troponin I und
Kreatinkinase MB



FRCT 025



Nur für die professionelle *in-vitro*-diagnostische
Verwendung.

1. Verwendungszweck

Der FREND Cardiac Triple-Test ist ein fluoreszierender Nanopartikel-Immunoassay zur quantitativen In-vitro-Bestimmung von Myoglobin, Troponin I und Kreatinkinase MB in humanen Plasmaproben unter Verwendung von EDTA als Antikoagulans. Die mikrofluidische Kartusche FREND Cardiac Triple für Durchfluss-Anwendungen ist für das FREND™ System zur Unterstützung der Diagnose und Beurteilung des Schweregrads eines Myokardinfarkts konzipiert. FREND Cardiac Triple ist ausschließlich für den professionellen Gebrauch bestimmt.

2. Zusammenfassung und Erklärung des Tests

Der akute Myokardinfarkt (AMI) ist in den Industrieländern eine der häufigsten Ursachen für Morbidität und Mortalität^[1] und stellt Notfallmediziner regelmäßig vor die Herausforderung, bei Patienten mit Brustschmerzen einen AMI zu diagnostizieren. Zu den Hauptkriterien für die AMI-Diagnose gehören die körperliche Untersuchung, die Anamnese, das Elektrokardiogramm und Veränderungen bei den Serum-Biomarkern.^[2] Des Weiteren verbessert eine schnelle Untersuchung der kardialen Serummarker zur Unterstützung der Therapieführung nachweislich die Ergebnisse bei Hochrisikopatienten.^[3] Wenn die körperliche Untersuchung und andere AMI-Indikatoren (wie das Elektrokardiogramm, EKG) nicht

schlüssig sind, können die Werte von Serum-Biomarkern wie das Isoenzym MB der Kreatinkinase (CK-MB), Myoglobin und Troponin I (TnI) dem Arzt bei der Diagnose von AMI helfen.^[4]

Das CK-MB ist ein Enzym mit einem Molekulargewicht von 82.000 Dalton, das in hohen Konzentrationen im Herzmuskel vorkommt.^[5] Eine erhöhte Konzentration von CK-MB im Blutserum wird üblicherweise als Indikator für einen AMI herangezogen, da sie mit einer Herzschiädigung korreliert.^[6] Die Serumkonzentration von CK-MB erreicht 12 bis 24 Stunden nach einem AMI einen Spitzenwert, bevor sie nach etwa drei Tagen wieder auf ein normales Niveau zurückgeht.^[7] Da ein erhöhter CK-MB-Spiegel jedoch auch durch Ereignisse verursacht werden kann, die nichts mit einem Herzmuskeltrauma zu tun haben, sind die Ärzte auf die gleichzeitige Messung weiterer kardialer Biomarker angewiesen.^[8]

Kardiales Troponin I (TnI) ist ein 24.000 Dalton starkes Muskelregulationsprotein, das bei einem AMI in den Blutkreislauf freigesetzt wird.^[9,10] Klinische Daten zeigen eine Erhöhung des kardialen TnI-Wertes wenige Stunden nach einem AMI, der jedoch nach 8 bis 24 Stunden seinen Spitzenwert erreicht, bevor er Tage später wieder auf ein normales Niveau zurückgeht.^[11] Kardiales TnI weist eine hohe Gewebespezifität für AMI sowie für andere Myokardverletzungen wie instabile Angina pectoris, Herzkontusion, Herztransplantation, koronare Bypassoperation, kongestive Herzinsuffizienz oder andere physische Traumata des Herzens auf.^[12] Zwar stehen verschiedene kardiale Biomarker zur Messung zur Verfügung, doch ist kardiales TnI der bevorzugte Biomarker für Myokardverletzungen geworden. Zum Nachweis eines Myokardinfarkts gelten ein Anstieg und ein Abfall kardialer Biomarker, wie z. B. TnI, in Verbindung mit einer EKG-Analyse und abnormalen körperlichen Veränderungen.^[13]

Myoglobin ist ein globuläres Häm-Protein mit einem Molekulargewicht von 17.800 Dalton, das in Skelett- und Herzmuskelzellen vorkommt.^[14,15] Nach einem AMI wird Myoglobin schnell in den Blutkreislauf freigesetzt, wobei es in den ersten 2 bis 4 Stunden rasch ansteigt, nach 8 bis 10 Stunden einen Spitzenwert erreicht und innerhalb von 24 Stunden auf normale Werte zurückgeht.^[16] Ein erhöhter Myoglobinspiegel ist zwar eine schnelle Reaktion auf Herzmuskelverletzungen, wurde aber auch bei Skelettmuskelschäden, Skelettmuskelerkrankungen, Nierenversagen und anstrengender körperlicher Betätigung beobachtet,^[17] so dass die messbaren kardialen Biomarker trotz unterschiedlicher Gewebespezifitäten AMI in einem breiteren Zeitbereich nachweisen können.^[11]

3. Prinzip des Tests

Die FREND Cardiac Triple-Testkartusche ist ein schneller „Sandwich“-Immunoassay zur einmaligen Verwendung, bei dem fluoreszierende Nanopartikel in einem mikrofluidischen Fluss zur Erfassung und Quantifizierung von Myoglobin, TnI und CK-MB in EDTA-Plasmaproben verwendet werden. Ein in die FREND Cardiac Triple-Kartusche gegebener 35 µL-Tropfen einer humanen EDTA-Plasmaprobe tritt in Wechselwirkung mit einer firmeneigenen Mischung aus trockenen Reagenzien. Eines dieser Reagenzien enthält Antikörper-konjugierte fluoreszierende Nanopartikel, die Immunkomplexe mit Myoglobin, TnI und CK-MB in der Patientenprobe bilden. Durch die Kapillarwirkung gelangt die Probe in den Nachweisbereich, in dem die Myoglobin-, TnI- oder CK-MB-Nanopartikelkomplexe von den Fänger-Antikörpern in den Nachweiszonen erfasst werden. Dabei werden die Fluoreszenz-Intensitäten der Komplexe gemessen und die Myoglobin-, TnI- und CK-MB-Konzentration mit dem FREND™ System berechnet.

4. Mitgelieferte Materialien

Menge	Inhaltsverzeichnis	Referenznummer
25	FREND Cardiac Triple Kartusche(n)	FRCT 025
30	Einweg-Pipettenspitze(n)	
1	FREND Cardiac Triple Code-Chip	
1	FREND Cardiac Triple Packungsbeilage	

5. Benötigte Materialien (nicht enthalten)

- FREND™ System
- Mikropipette oder ein beliebiger Pipettierer zur Abgabe von 35 µL und 70 µL
- Persönliche Schutzausrüstung und Bioabfallbehälter

6. Vorsichtsmaßnahmen und Warnhinweise

- Ausschließlich für In-vitro-Diagnostikzwecke bestimmt.
- Die FREND Cardiac Triple-Kartuschen sind nur für den einmaligen Gebrauch bestimmt.
- Verwenden Sie ausschließlich die FREND-Pipette mit passenden Spitzen und niemals eine Mundpipette.

- Die Proben sind gemäß der OSHA-Norm für blutübertragbare Krankheitserreger zu handhaben. ^[18]
- Waschen Sie sich nach der Handhabung von Proben gründlich die Hände.
- Tragen Sie bei der Handhabung stets Schutzhandschuhe, Schutzkleidung und Schutzbrille.
- Interferenzen durch heterophile Antikörper: Manche Personen entwickeln Anti-Maus- (HAMA), Anti-Ziegen- (HAGA) oder Anti-Kaninchen-Antikörper (HARA); Es können Interferenzen mit FREND Cardiac Triple auftreten. ^[19,20]
- Die FREND Cardiac Triple-Kartuschen dürfen nach Ablauf des auf der Verpackung angegebenen Verfallsdatums nicht mehr verwendet werden.
- Gebrauchte FREND Cardiac Triple-Kartuschen und Pipettenspitzen sind als biogefährdendes Material zu entsorgen.
- Nehmen Sie die FREND Cardiac Triple-Kartuschen nicht auseinander: Die in den Mikrokanälen noch enthaltenen trocken geladenen Reagenzien sind potentiell biogefährdend und/oder toxisch.
- Verwenden Sie die FREND Cardiac Triple-Kartuschen nicht, wenn der Folienbeutel beschädigt oder das Siegel gebrochen ist.

7. Lagerung und Haltbarkeit

Die FREND Cardiac Triple-Kartuschen bei 2 bis 8 °C lagern.

Lassen Sie die Kartusche bis kurz vor der Verwendung versiegelt in ihrem Folienbeutel.

Bei ordnungsgemäßer Lagerung sind die Kartuschen bis zum angegebenen Verfallsdatum haltbar.

Materialien	Referenznummer
Kühlschranklagerung (2~8 °C)	
FREND Cardiac Triple	FRCT 025
Lagerung bei Raumtemperatur (18-25 °C)	
Pipettenspitzen	Keine

8. Probenentnahme und Handhabung

- Humane EDTA-Plasmaproben (einschließlich in Trennröhrchen gesammeltem EDTA-Plasma) sind zur Anwendung mit FREND Cardiac Triple-Kartuschen geeignet. Als Serum in Sammelröhrchen oder als Plasma in Röhrchen mit Antikoagulantien (z. B. Citrat oder Heparin) gesammelte Proben wurden nicht für die Verwendung in FREND Cardiac Triple-Kartuschen validiert.
- Befolgen Sie die Anweisungen in dieser Packungsbeilage sowie die Anweisungen des Herstellers des Probenahmeröhrchens zur Probenentnahme und -vorbereitung (einschließlich der Anweisungen des Herstellers zu Zentrifugationszeit und -geschwindigkeit).
- Blut durch Venenpunktion in ein EDTA-Plasma-Entnahmeröhrchen abnehmen.
- Lassen Sie das Probenmaterial bei Raumtemperatur ausreichend mit dem Antikoagulans vermischen und zentrifugieren Sie anschließend das Probenröhrchen 10 Minuten lang bei 3.000 U/min.
- Die Plasmaprobe kann sofort verwendet oder bei -20 °C für 48 Stunden gelagert werden. Lassen Sie die gefrorene Plasmaprobe vor der Messung mit den FREND Cardiac Triple-Kartuschen auftauen, bis sie auf Raumtemperatur gebracht ist. Wiederholte Gefrier-Auftau-Zyklen sind zu vermeiden.
- Für optimale Ergebnisse sollten grob hämolytische, lipämische oder trübe Proben vermieden werden.
- Die Proben sollten keine aggregierten Fibrinreste, roten Blutkörperchen oder andere Partikel enthalten. Beim Pipettieren in den Probeneinlass der FREND Cardiac Triple-Kartusche darauf achten, dass sich keine Blasen in der Probe bilden. Durch die Blasenbildung kann der Durchfluss behindert werden, was zu einem unvollständigen oder fehlerhaften Testergebnis führen kann.

9. Verfahren

Installation des Code-Chips

Jede Schachtel mit FREND Cardiac Triple-Kartuschen enthält einen chargenspezifischen FREND Cardiac Triple-Code-Chip zur Korrektur von chargenübergreifenden Abweichungen.

- 1) Drücken Sie die Taste „Setup“ auf dem Hauptbildschirm.
- 2) Führen Sie den FREND Cardiac Triple-Code-Chip in den entsprechenden Steckplatz auf der Rückseite des FREND™ Systems ein und folgen Sie dabei dem Richtungspfeil.

- 3) Drücken Sie die Taste „Code Chip“ auf dem Bildschirm „Setup“.
- 4) Die Informationen des FREND Cardiac Triple-Code-Chips werden automatisch installiert und gespeichert.
- 5) Wenn die Installation abgeschlossen ist, gelangen Sie durch Drücken der Taste „OK“ zurück zum „Setup“-Bildschirm.
- 6) Drücken Sie die Taste „Item“ auf dem Bildschirm „Setup“.
- 7) Überprüfen Sie die Chargennummer der FREND Cardiac Triple-Kartusche und das Installationsdatum des Code-Chips. Durch Drücken der Taste „Home“ kehren Sie zum „Main“-Bildschirm zurück.

Qualitätskontrolle

• FREND™ System QK-Kartuschen

Die FREND™ QK-Kartusche enthält mehrere Testeinstellungen zur Überprüfung des optischen Teils des Systems. Durch das Testen der QK-Kartusche lassen sich ein Teil der analytischen Komponenten des Systems, nämlich (1) die Laserleistung, (2) die Ausrichtung und (3) die mechanische Integrität, bestätigen.

Die Qualitätskontrollkartusche sollte an dem Tag eingesetzt werden, an dem ein Patiententest geplant ist. Siehe den Abschnitt „Qualitätskontrollverfahren“ im Benutzerhandbuch des FREND™ Systems. Die Prüfung der QK-Kartusche muss unter den folgenden Bedingungen erfolgen:

- 1) Bei der Ersteinrichtung des Systems
- 2) An jedem Tag der Patientenuntersuchung.
- 3) Nach dem Transport oder der Bewegung des Systems.
- 4) Bei jeder Unsicherheit über die Leistung des Systems.
- 5) Sobald dies von den Qualitätskontrollanforderungen Ihres Labors gefordert wird.

• Interne Verfahrenskontrollen

Die FREND Cardiac Triple-Kartusche verfügt über integrierte Kontrollfunktionen. Das Fluoreszenzsignal in der Referenzzone jeder Kartusche zeigt (1) dass genügend Volumen zugegeben wurde; (2) dass ein angemessener Durchfluss erzielt wurde; und (3) dass der Antikörper reaktiv ist. Fehlt dieses Referenzzonensignal oder liegt es unter dem Schwellenwert, gilt der Test für das FREND™ System als fehlerhaft oder nicht bestanden und es wird eine Fehlermeldung anstelle eines Testergebnisses ausgegeben. Darüber hinaus überwacht das System bei jedem Kartuschenlauf unter anderem (1) den Probenfluss, (2) die Geschwindigkeit des Probenflusses, (3) die Haltbarkeit der Kartuschenkomponenten, (4) die

Funktion des internen Barcode-Scanners und (5) die Funktion der mechanischen Komponenten des Scanners.

• Externe Qualitätskontrolltests

Im Handel sind Kontrollen von verschiedenen Herstellern erhältlich, die Cardiac Triple als Messanalyt enthalten. Es ist sinnvoll, mindestens zwei (2) Stufen von Kontrollen mindestens einmal pro Monat oder einmal für jede neue Charge durchzuführen, je nachdem, was früher eintritt. Die Kontrollen sollten jedoch je nach Anzahl der im Labor durchgeführten Tests mit einer Mindestfrequenz durchgeführt werden. Dazu sollte jedes Labor seine eigenen Kriterien auf der Grundlage der folgenden Parameter festlegen:

- 1) Jede neue Charge,
- 2) Jede neue Lieferung (auch wenn sie aus der gleichen zuvor erhaltenen Charge stammt),
- 3) Jeder neue Bediener (eine Person, die die Tests seit mindestens zwei Wochen nicht mehr durchgeführt hat),
- 4) Monatlich, als fortlaufende Kontrolle der Lagerbedingungen,
- 5) Bei Feststellung von Problemen (Lagerung, Bediener oder andere)
- 6) Oder zu anderen Zeiten, wie in den Standard-Qualitätskontrollverfahren Ihres Labors vorgeschrieben.

In den Richtlinien des jeweiligen Labors ist genau festgelegt, welche Kontrollmaterialien und Chargennummern zu verwenden sind, wie häufig die Kontrollen zu testen sind, welche Kriterien für die Akzeptanz der Ergebnisse gelten und welche Korrekturmaßnahmen zu ergreifen sind, wenn die Ergebnisse nicht den Laborkriterien entsprechen. Liegen die Werte einer externen Qualitätskontrolle außerhalb des zulässigen Bereichs, muss das Problem vor der Meldung der Patientenergebnisse untersucht werden, um sicherzustellen, dass es sich nicht um eine Fehlfunktion des Geräts oder der Software handelt. Es sollten keine Patientenproben auf dem FRENDSTM System mit dem FRENDS Cardiac Triple untersucht werden, wenn die Ergebnisse der Qualitätskontrolle nicht die erwarteten Werte ergeben. Informationen zur Bestimmung der Akzeptanz der Ergebnisse von externem Kontrollmaterial entnehmen Sie bitte den Richtlinien Ihres Labors. Jedes Labor untersteht einem anderen Regelwerk. Jedes Labor hat sich an die standardisierten Verfahren zu halten, die von den für das Labor zuständigen Aufsichtsbehörden akzeptiert werden.

Verarbeitung der Proben

• Vorbereitung

Nehmen Sie genügend FREND Cardiac Triple-Kartuschen aus dem Kühltank, um die entsprechende Anzahl von Patientenproben und die erforderlichen externen Qualitätskontrollmaterialien zu testen. Die Kartuschen vor Beginn des Testablaufs 15-30 Minuten lang auf Raumtemperatur kommen lassen.

Bei Verwendung gekühlter Patientenproben diese aus dem Kühltank nehmen und vor dem Test auf Raumtemperatur kommen lassen. Bei Verwendung gefrorener Proben ist darauf zu achten, dass diese aus dem Gefrierschrank genommen, auf natürliche Weise aufgetaut und dann vor dem Test vorsichtig, aber gründlich gemischt werden. Die Proben sollten erst dann untersucht werden, wenn sie Raumtemperatur erreicht haben.

Es sind keine weiteren Reagenzien oder Probenvorbereitungen erforderlich.

• Testverfahren

- 1) Bereiten Sie die FREND Cardiac Triple-Kartusche und die Probe vor.
- 2) Vermerken Sie die Proben-ID auf der Kartusche in dem dafür vorgesehenen Bereich.
- 3) Geben Sie 35 µl der Probe mit einer geeigneten Mikropipette und einer neuen Pipettenspitze in den Probeneinlass der Kartusche.
- 4) Drücken Sie die Taste „Test“ auf dem Hauptbildschirm des FREND™ Systems.
- 5) Das System wechselt automatisch zum Bildschirm mit der Patienten-ID.
- 6) Geben Sie die Patienten-ID ein und drücken Sie die Taste „Enter“, um den Test zu starten.
- 7) Führen Sie die Kartusche in den Kartuschensteckplatz ein und orientieren Sie sich dabei am Pfeil der Kartusche.



Vorsicht: Bitte überprüfen Sie die Richtung der Kartusche, bevor Sie sie einführen, und achten Sie darauf, dass sie vollständig eingelegt ist.

- 8) Nach ist die Reaktion in der Kartusche abgeschlossen, und das FREND™ System beginnt automatisch mit dem Ablesen.
- 9) Nach Abschluss der Messungen erfolgt automatisch das Auswerfen der Kartusche und die Ergebnisse werden angezeigt.



Vorsicht: Trennen Sie das FREND™ System nicht vom Strom, während sich eine Kartusche in der Lesekammer befindet. Dies kann zu einem Systemfehler führen.

- 10) Wenn das FREND™ System an einen optionalen Drucker angeschlossen ist, drücken Sie die Taste „Print“ (Drucken) und die Messergebnisse werden ausgedruckt.
- 11) Ausführlichere Anweisungen entnehmen Sie bitte dem Benutzerhandbuch für das FREND™ System.

10. Hinweise zum Verfahren

Wenn die Konzentration(en) eines Herzmarkers in einer Probe über dem Messbereich von 500 ng/mL (Myoglobin), 20 ng/mL (Tnl) und 80 ng/mL (CK-MB) liegt/liegen, ist eine Verdünnung erforderlich.

Die Probe sollte mit einer niedrig konzentrierten Probe verdünnt werden, die zuvor mit dem FREND Cardiac Triple gemessen wurde.

Das empfohlene Verdünnungsverhältnis bei hoch- und niedrigkonzentrierten Proben ist 1:10 (z. B. 10 µL einer hochkonzentrierten Probe und 90 µL einer niedrigkonzentrierten Probe).

Idealerweise sollte die Probe so verdünnt werden, dass das Ergebnis der verdünnten Probe zwischen 50 und 200 ng/mL (Myoglobin), 1 und 10,00 ng/mL (Tnl) sowie 5 und 50 ng/mL (CK-MB) liegt. Sobald ein Ergebnis für einen Herzmarker innerhalb des Messbereichs vorliegt, ist eine einfache manuelle Berechnung der ursprünglichen Konzentration der unbekannten Probe möglich.

Liegt die Konzentration eines Herzmarkers in einer Probe bei <5 ng/mL (Myoglobin), <0,05 ng/mL (Tnl) oder <1 ng/mL (CK-MB), ist der Test gemäß dem „Testverfahren“ zu wiederholen.

※ Unbekannte ursprüngliche Konzentration des Herzmarkers = Konzentration der verdünnten Probe x 10.

11. Berechnung der Ergebnisse

Beim FREND™ System erfolgen alle Operationen zur Proben- und Reagenzienhandhabung automatisch innerhalb der Kartusche, nachdem die Probe in den Probeneinlass der Kartusche geladen und die Kartusche in das FREND™ System eingesetzt wurde. Die durch die Reaktion erzeugte Fluoreszenzrate wird in verschiedenen Intervallen während des Analyseprozesses abgelesen, Leerwerte werden subtrahiert, woraufhin die

Nettorate basierend auf den auf dem Cardiac Triple Code-Chip gespeicherten Informationen automatisch in Konzentrationen der Herzmarker (Myoglobin, Tnl und CK-MB) in ng/mL umgerechnet wird. Dieses Ergebnis wird dann auf dem Bildschirm angezeigt und über den optionalen Drucker ausgedruckt. Es wird auch im FREND™ System gespeichert.

Bildschirmanzeigen für verschiedene Konzentrationsszenarien

Angezeigtes Ergebnis	Beschreibung
	Myoglobin-Konzentration Weniger als 5,00 ng/ml Tnl-Konzentration Weniger als 0,05 ng/ml CK-MB-Konzentration Weniger als 1,00 ng/ml
	Myoglobin, Tnl und CK-MB Konzentration Das Ergebnis innerhalb des analytischen Messbereichs
	Myoglobin-Konzentration Höher als 500,00 ng/mL Tnl-Konzentration Höher als 20,00 ng/ml CK-MB-Konzentration Höher als 80,00 ng/ml

12. Einschränkungen des Verfahrens

- 1) Die mit der FREND Cardiac Triple-Kartusche erzielten Messergebnisse dienen dem Kliniker als diagnostisches Hilfsmittel unter Berücksichtigung der Krankengeschichte des Patienten, anderer Labortests und der klinischen Untersuchung.
- 2) Die Messung von Proben kann im meldepflichtigen Bereich von 5,00 ng/mL – 500,00 ng/mL Myoglobin, 0,05 ng/mL – 20,00 ng/mL Tnl und 1,00 ng/mL – 80,00 ng/mL CK-MB erfolgen. Proben, die unter dem meldepflichtigen Bereich liegen, ergeben „<5,00 ng/mL Myoglobin“, „<0,05 ng/mL Tnl“ und/oder „<1,00 ng/mL CK-MB“ und Proben, die über dem meldepflichtigen Bereich liegen, ergeben „>500,00 ng/mL Myoglobin“, „>20,00 ng/mL Tnl“ und/oder „>80,00 ng/mL CK-MB“.
- 3) Patientenproben mit heterophilen Antikörpern, wie z. B. Anti-Maus-(HAMA), Anti-Ziegen- (HAGA) oder Anti-Kaninchen-Antikörpern (HARA), können fälschlicherweise erhöhte oder erniedrigte Werte aufweisen oder zu einem unvollständigen Test führen.^[11,12] Patienten, die routinemäßig Tieren oder tierischen Serumprodukten ausgesetzt sind, können für diese Art von heterophilen Interferenzen anfällig sein.
- 4) Da FREND Cardiac Triple ein Sandwich-Immunoassay ist, kann er durch Umgebungsbedingungen beeinflusst werden. Die Referenzbereiche müssen von den einzelnen Laboratorien entsprechend den jeweiligen Bedingungen und Verfahren selbst festgelegt werden.
- 5) Bei Patienten mit Verletzungen der Skelettmuskulatur und Nierenversagen können erhöhte CK-MB-Werte vorliegen.
- 6) Die FREND Cardiac Triple-Kartuschen wurden nicht für den Point-of-Care-Bereich validiert.

13. Erwarteter Wert

EDTA-Plasmaproben von insgesamt 276 normalen, augenscheinlich gesunden Personen (138 Männer und 138 Frauen koreanischen Ursprungs) wurden mit 3 Chargen des FREND Cardiac Triple-Assays unter Verwendung eines einzigen FREND™ Systems untersucht. Die 99. Perzentile sind unten dargestellt:

Herzmarker	Männlich (ng/mL)	Weiblich (ng/mL)
Myoglobin	98,93	93,81
Troponin I	<0,05	<0,05
CK-MB	4,63	5,47

Die Ergebnisse können von Labor zu Labor variieren. Die Referenzbereiche sind von den einzelnen Laboratorien je nach geographischen, patienten- oder umweltbedingten Faktoren selbst festzulegen.

14. Leistungsmerkmale

Präzision

1. Wiederholbarkeit (Intra-Assay-Präzision)

Eine Präzisionsstudie für FREND Cardiac Triple wurde gemäß der CLSI-Richtlinie EP5-A2 durchgeführt. Es wurden sieben Standardproben zweimal täglich in Doppelbestimmung über einen Zeitraum von 20 Tagen analysiert.

1. Myoglobin

Probe-ID	Konzentration (ng/mL)	Intra		Zwischen den Testläufen		Zwischen den Tagen		Innerhalb des Labors	
		SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)
A	0,0	0,258	46,2	0,065	11,6	0,081	14,5	0,278	49,8
B	26,63	2,265	8,6	1,066	4,1	0,872	3,3	2,651	10,1
C	53,13	3,151	5,9	1,563	2,9	1,163	2,2	3,704	7,0
D	86,25	4,530	5,2	0,437	0,5	1,860	2,1	4,916	5,7
E	152,50	6,824	4,5	0,141	0,1	3,861	2,5	7,842	5,2
F	285,00	13,698	4,8	2,162	0,8	4,868	1,7	14,697	5,1
G	550,00	28,232	5,1	6,045	1,1	0,712	0,1	28,880	5,2

2. Troponin I

Probe-ID	Konzentration (ng/mL)	Intra		Zwischen den Testläufen		Zwischen den Tagen		Innerhalb des Labors	
		SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)
A	0,00	0,006	65,0	0,001	11,6	0,002	18,0	0,007	68,5
B	0,30	0,029	9,4	0,008	2,6	0,005	1,5	0,030	9,8
C	1,50	0,086	5,7	0,006	0,4	0,007	0,5	0,086	5,7
D	3,00	0,167	5,5	0,026	0,9	0,045	1,5	0,175	5,8
E	6,00	0,273	4,5	0,241	4,0	0,150	2,5	0,394	6,6
F	12,00	0,607	5,0	0,147	1,2	0,171	1,4	0,647	5,3
G	24,00	1,115	4,6	0,138	0,6	0,282	1,2	1,158	4,8

3. CK-MB

Probe-ID	Konzentration (ng/mL)	Intra		Zwischen den Testläufen		Zwischen den Tagen		Innerhalb des Labors	
		SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)
A	0,00	0,104	49,5	0,024	11,3	0,034	16,4	0,112	53,3
B	1,10	0,103	9,5	0,044	4,1	0,023	2,1	0,115	10,6
C	5,50	0,296	5,4	0,121	2,2	0,123	2,3	0,343	6,3
D	11,00	0,743	6,8	0,383	3,5	0,098	0,9	0,842	7,7
E	22,00	1,265	5,7	0,147	0,7	0,513	2,3	1,373	6,2
F	44,00	2,746	6,2	0,565	1,3	0,964	2,2	2,964	6,7
G	88,00	4,562	5,1	1,737	2,0	1,913	2,2	5,243	5,9

2) Inter-Chargen-Reproduzierbarkeit

Die Ergebnisse erfüllen die Akzeptanzkriterien des Reproduzierbarkeitstests von FREND Cardiac Triple.

1. Myoglobin

Probe-ID	Konzentration (ng/mL)	Mittlere Konzentration (ng/mL)			Mittlerer	SD	CV (%)
		Charge 152003	Charge 152004	Charge 152005			
A	0,0	0,31	0,32	0,53	0,38	0,122	31,7
B	26,63	26,76	28,32	27,54	27,54	0,780	2,8
C	53,13	53,43	54,39	53,01	53,61	0,706	1,3
D	86,25	85,88	91,91	82,74	86,84	4,660	5,4
E	152,50	152,85	161,88	143,95	152,89	8,965	5,9
F	285,00	283,26	274,94	301,53	286,58	13,602	4,7
G	550,00	557,91	535,79	585,62	559,77	24,966	4,5

2. Troponin I

Probe-ID	Konzentration (ng/mL)	Mittlere Konzentration (ng/mL)			Mittlerer	SD	CV (%)
		Charge 152003	Charge 152004	Charge 152005			
A	0,00	0,01	0,01	0,01	0,01	0,001	23,1
B	0,30	0,30	0,31	0,31	0,31	0,008	2,6
C	1,50	1,46	1,48	1,45	1,46	0,018	1,2
D	3,00	2,92	2,98	2,92	2,93	0,035	1,2
E	6,00	5,88	5,85	5,97	5,92	0,063	1,1
F	12,00	12,23	12,44	12,01	12,18	0,215	1,8
G	24,00	22,96	23,65	24,58	23,94	0,813	3,4

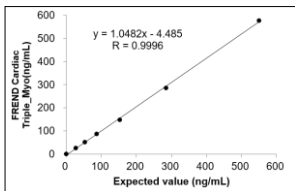
3. CK-MB

Probe-ID	Konzentration (ng/mL)	Mittlere Konzentration (ng/mL)			Mittlerer	SD	CV (%)
		Charge 152003	Charge 152004	Charge 152005			
A	0,00	0,26	0,17	0,21	0,21	0,045	21,4
B	1,10	1,06	1,11	1,12	1,10	0,032	2,9
C	5,50	5,54	5,48	5,26	5,38	0,143	2,7
D	11,00	10,61	10,87	11,35	11,05	0,375	3,4
E	22,00	22,51	21,72	23,20	22,66	0,739	3,3
F	44,00	41,66	44,87	45,16	44,21	1,942	4,4
G	88,00	85,23	89,59	82,89	85,15	3,401	4,0

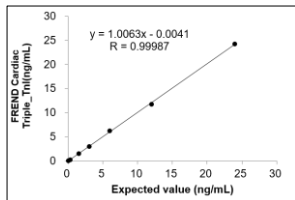
Verdünnungslinearität

Die Verdünnungslinearität-Studie wurde gemäß CLSI-Richtlinie EP6-A durch das Verdünnen einer hochkonzentrierten Cardiac Triple-Probe mit einer niedrigkonzentrierten Cardiac Triple-Probe durchgeführt. Die in der nachfolgenden Abbildung zusammengefassten Ergebnisse können je nach dem Labor unterschiedlich ausfallen.

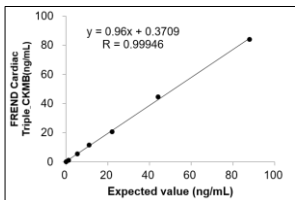
1) Myoglobin



2) Troponin I



3) CK-MB



Der analytische Messbereich von FREND Cardiac Triple liegt bei Myoglobin zwischen 5,00 ng/mL und 500,00 ng/mL, bei Troponin I zwischen 0,05 ng/mL und 20,00 ng/mL und bei CK-MB zwischen 1,00 ng/mL und 80,00 ng/mL.

Analytische Empfindlichkeit

Die Bestimmung der Leerwertgrenze (LoB) und der Nachweisgrenze (LoD) erfolgte nach dem CLSI-Dokument EP17-A. Die Bestimmung der LoD erfolgte anhand von 12 Wiederholungsmessungen von fünf leeren Patientenproben (0,00 ng/mL). Die Bestimmung der LoD erfolgte anhand von 12 Wiederholungsmessungen von fünf Patientenproben mit niedriger Konzentration.

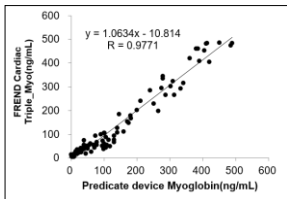
Herzmarker	LoB (ng/ml)	LoD (ng/ml)	LoQ (ng/ml)
Myoglobin	1,72	3,14	4,30
Troponin I	0,028	0,040	0,041
CK-MB	0,01	0,26	0,41

Vergleichende Analyse

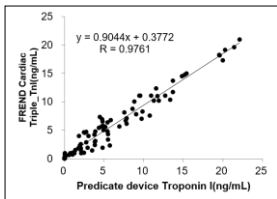
Der Vergleich zwischen dem FREND Cardiac Triple und dem Prädikatgerät Cardiac Triple erfolgte anhand der in der CLSI-Richtlinie EP9-A2 beschriebenen Leitlinien. Klinische Proben (EDTA-Plasma, n = 94) wurden mit beiden Systemen in Doppelbestimmung gemessen. Es bestehen hohe Korrelationswerte ($0,95 \leq r$) zwischen FREND Cardiac Triple und Prädikatgerät.

Herzmarker	Steigung	Korrelationskoeffizient (R)
Myoglobin	1,0634	0,9771
Troponin I	0,9044	0,9761
CK-MB	0,9284	0,9739

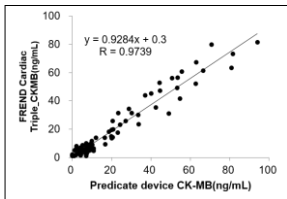
1) Myoglobin



2) Troponin I



3) CK-MB



Spezifität

Bei den folgenden Substanzen wurde eine potenzielle Kreuzreaktivität mit FREND Cardiac Triple in der unten angegebenen Konzentration festgestellt. Die Tests wurden gemäß den Empfehlungen der CLSI-Richtlinie EP7-A2 durchgeführt. Es wurde keine signifikante Kreuzreaktivität festgestellt.

Substanz	Konzentration (ng/ml)
Aktin	1.000
CK-BB	1.000
CK-MM	1.000
Kardiales Troponin C	2.000
Kardiales Troponin T	2.000
Myosin	2.000
Skelettales Troponin I	1.000
Skelettales Troponin T	1.000
Tropomyosin	2.000

Interferenz

Die Interferenzstudie wurde wie in der CLSI-Richtlinie EP7-A2 empfohlen mit vier Konzentrationen von Myoglobin, Troponin I und CK-MB durchgeführt. Es wurde keine Interferenz durch die unten aufgeführten Substanzen festgestellt. Eine Reihe von gängigen Medikamenten wurden auf Wechselwirkungen mit dem FREND Cardiac Triple getestet. Die Ergebnisse zeigen, dass es keine signifikante Beeinflussung durch die getesteten Medikamente gibt, die die Interpretation der mit dem FREND Cardiac Triple ermittelten Myoglobin-, Troponin I- und CK-MB-Werte beeinträchtigen würde.

Nr.	Stoffe	Konzentration
1	Hämoglobin	1.000 mg/dl
2	Bilirubin	20 mg/dl
3	Triglyceride	1.000 mg/dl
4	Albumin	5.000 mg/dl
5	Acetaminophen Bioxtra	1.324 µmol/L
6	Allopurinol	294 µmol/L
7	Atenolol	37,6 µmol/L
8	Koffein	308 µmol/L

9	Captopril	23 µmol/L
10	Chloramphenicol	155 µmol/L
11	Diclofenac Natriumsalz	169 µmol/L
12	Digoxin	7,8 µmol/L
13	Diltiazemhydrochlorid	15 µmol/L
14	Enalaprilmaleat Salz	0,86 µmol/L
15	Erythromycin	81,6 µmol/L
16	Hydrochlorothiazid	20,2 µmol/L
17	Indomethacin	100 µmol/L
18	Nifedipin	1.156 µmol/L
19	Probenecid	2.100 µmol/L
20	Propranololhydrochlorid	7,71 µmol/L
21	Chinidin	37 µmol/L
22	Sulfamethoxazol	1,12 µmol/L
23	Theophyllin	222 µmol/L
24	Trimethoprim	138 µmol/L
25	Verapamilhydrochlorid	4,4 µmol/L

15. Referenzen

- 1) American Heart Association: Cardiovascular disease statistics.
- 2) Ryan, T.J., Antman, E.M., Brooks, N.H., et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Acute Myocardial Infarction). Journal of the American College of Cardiology. 1999, 34, 890-911.
- 3) Apple, F.S., Christenson, R.H., Valdes, R., et al. Simultaneous rapid measurement of whole blood myoglobin, creatine kinase MB, and cardiac troponin I by the triage cardiac panel for detection of myocardial infarction. Clinical Chemistry. 1999, 45:2, 199-205.
- 4) Morrow, D.A. Cannon, C.P., Jesse, R.L., et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: Clinical Characteristics and Utilization of Biochemical Markers in Acute Coronary Syndromes. Clinical Chemistry. 2007, 53:4, 552-574.
- 5) Neumeier, D. Tissue specific and subcellular distribution of creatine kinase isoenzymes. Creatine Kinase Isoenzymes. New York: Springer-Verlag, 1981, 85-131.

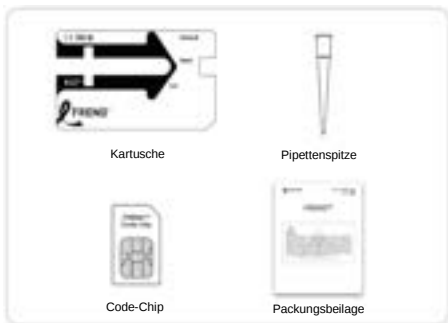
- 6) Tsung, S.H. Creatine kinase isoenzyme patterns in human tissue obtained at surgery. *Clinical Chemistry*. 1976, 22/2, 173-175.
- 7) Lott, J.A. Serum enzyme determinations in the diagnosis of acute myocardial infarction: and update. *Human Pathology*. 1984, 15:8, 706-716.
- 8) Morrow, D.A., Cannon, C.P. Chest pain and biomarkers: has troponin supplanted CK-MB, ACC Current Journal Review. 2001, 10, 18-21.
- 9) Mair, J., Wanger, I., Pushendorf, B., et al. Cardiac troponin I to diagnose myocardial injury. *The Lancet*. 1993, 341:8848, 838-839.
- 10) Bertinchant, J.P., Larue, C., Pernel, I., et al. Release kinetics of serum cardiac troponin I in ischemic myocardial injury. *Clinical Biochemistry*. 1996, 29:6, 587-594.
- 11) Mair, J., Morandell, D., Genser, N., et al. Equivalent early sensitivities of myoglobin, creatine kinase MB mass, creatine kinase isoform ratios, and cardiac troponin I and T for acute myocardial infarction. *Clinical Chemistry*. 1995, 41:9, 1266-1272.
- 12) Mair, J., Genser, N., Morandell, D., et al. Cardiac troponin I in the diagnosis of myocardial injury and infarction. *Clinica Chimica Acta*. 1996, 245, 19-38.
- 13) National Academy of Clinical Biochemistry. Laboratory Medicine Practice Guidelines: Clinical Characteristics and Utilization of Biochemical Markers in Acute Coronary Syndromes. *Clinical Chemistry*. 2007, 53:4, 552-574.
- 14) Vaidya, H.C. Myoglobin. *Lab Medicine*. 1992, 23, 306-310.
- 15) Bhayana, V., Henderson, A.R. Biochemical markers of Myocardial Damage. *Clinical Biochemistry*. 1995, 28:1, 1-29.
- 16) Rozenman, Y., Gotsman, M. The earliest diagnosis of acute myocardial infarction. *Annual Review of Medicine*. 1994, 45, 31-44.
- 17) Bhayana, V., Cohoe, S., Pellar, T.G., et al. Combination testing for myocardial infarction using myoglobin, CK-2 (mass), and troponin I. *Clinical Biochemistry*. 1994, 27:5, 395-406.
- 18) 29 CFR Part 1910.1030 Bloodborne Pathogens. US Department of Labor, Occupational Safety and Health Administration.
- 19) Schroff, R.W. et al. Human Anti-murine immunoglobulin Responses in Patients Receiving Monoclonal Antibody Therapy. *Cancer Research*. 1985, 45, 879-885.
- 20) Boscatto, L.M. et al. Heterophilic antibodies: A Problem for All Immunoassay. *Clinical Chemistry*. 1988, 34:1, 27-33.

Symbolerklärung

	Vorsicht, Warnung, siehe Begleitdokumente
	Katalognummer / Referenznummer
 www.nanoentek.com/eifu.php	Gebrauchsanweisung beachten Bei Verwendung zur Angabe einer Anleitung zur Konsultation der elektronischen Gebrauchsanweisung (eIFU) wird dieses Symbol von einem eIFU-Indikator (eIFU-Website) begleitet und neben dem Symbol platziert.
	Losnummer / Chargennummer
	Verwendbar bis JJJJ-MM-TT oder JJJJ-MM
	Hersteller
	CE-Kennzeichen
	<i>In-vitro</i> -Diagnostikum
	Temperaturbegrenzung
	Inhalt ausreichend für <n> Tests
	Nicht wiederverwenden
	Nicht verwenden, wenn die Verpackung beschädigt ist
	Nur gegen Rezept erhältlich HINWEIS: Nach US-Bundesgesetzen darf dieses Gerät nur von einem Arzt bzw. auf Anordnung eines Arztes verkauft werden.
	US-amerikanisches Unternehmen
	Patienten-ID
	Ergebnis
 Sample Drop	Probentropfen

EC REP	In der Gemeinschaft niedergelassener Bevollmächtigter
UK Representative	Bevollmächtigter im Vereinigten Königreich
CH REP	Bevollmächtigter in der Schweiz
BRH	Bevollmächtigter in Brasilien

Lieferumfang



Fassung vom Juni 2023

FREND Cardiac Triple

Test quantitativo per la Mioglobina, Troponina I e
Creatina Chinasi MB



FRCT 025



Solo per uso diagnostico *in vitro*

1. Uso previsto

Il test FREND Cardiac Triple è un immunodosaggio fluorescente a nanoparticelle progettato per la misurazione quantitativa in vitro della mioglobina, troponina I e creatina chinasi MB in campioni di plasma umano utilizzando EDTA come anticoagulante. La cartuccia a flusso microfluidico FREND Cardiac Triple è progettata per l'uso nel sistema FREND™ per aiutare nella diagnosi e la valutazione della gravità dell'infarto miocardico. FREND Cardiac Triple è destinato solo all'uso professionale.

2. Sintesi e spiegazione del test

Una delle principali cause di morbidità e mortalità nel mondo industrializzato è l'infarto miocardico acuto (IMA).^[1] Gli operatori sanitari di emergenza si trovano regolarmente ad affrontare la sfida della diagnosi di IMA in pazienti con dolore toracico. L'esame fisico, l'anamnesi, l'elettrocardiogramma e le variazioni dei biomarcatori sierici sono criteri fondamentali per la diagnosi di IMA.^[2] Inoltre, è stato dimostrato che l'analisi rapida dei marcatori cardiaci sierici per guidare la terapia migliora gli esiti dei pazienti ad alto rischio.^[3] Quando l'esame fisico e altri indicatori di IMA (come l'elettrocardiogramma, ECG) non sono conclusivi, i livelli di biomarcatori sierici come l'isoenzima MB della creatinichinasi (CK-MB), la mioglobina e la troponina I (TnI) possono aiutare il medico a diagnosticare l'IMA.^[4]

La CK-MB è un enzima di 82.000 dalton presente in alte concentrazioni nel tessuto miocardico.^[5] Un'elevata concentrazione sierica di CK-MB è comunemente utilizzata per indicare l'IMA a causa della correlazione con il danno cardiaco.^[6] Da 12 a 24 ore dopo l'IMA, le concentrazioni sieriche di CK-MB raggiungono un picco prima di tornare a livelli normali in circa tre giorni.^[7] Tuttavia, poiché l'elevazione della CK-MB può derivare da eventi non correlati al trauma del muscolo cardiaco, i medici si affidano alla misurazione concomitante di altri biomarcatori cardiaci.^[8]

La troponina cardiaca I (TnI) è una proteina regolatrice del muscolo di 24.000 dalton che viene rilasciata nel flusso sanguigno in caso di IMA.^[9,10] I dati clinici mostrano un'elevazione della TnI cardiaca poche ore dopo l'IMA, con un picco tra le 8 e le 24 ore prima di tornare a livelli normali giorni dopo.^[11] La TnI cardiaca ha un'elevata specificità tissutale per l'IMA e per altre lesioni miocardiche come angina instabile, contusioni cardiache, trapianto cardiaco, intervento chirurgico di bypass aorto-coronarico, insufficienza cardiaca congestizia o altri traumi fisici al cuore.^[12] Sebbene sia disponibile una varietà di biomarcatori cardiaci per la misurazione, la TnI cardiaca è diventata il biomarcatore preferito per le lesioni miocardiche. L'infarto miocardico è stato definito come l'aumento e la diminuzione dei biomarcatori cardiaci, come la TnI, in combinazione con l'analisi dell'ECG e i cambiamenti fisici anormali.^[13]

La mioglobina è una proteina eme globulare di 17.800 dalton presente nelle cellule muscolari scheletriche e cardiache.^[14,15] In caso di IMA, la mioglobina viene rapidamente rilasciata nel flusso sanguigno, aumentando rapidamente nelle prime 2-4 ore, raggiungendo un picco a 8-10 ore e ritornando a livelli normali in 24 ore.^[16] L'aumento della mioglobina, oltre a rispondere rapidamente alle lesioni del miocardio, è stato osservato anche in caso di danni al muscolo scheletrico, disturbi del muscolo scheletrico, insufficienza renale ed esercizio fisico intenso.^[17] Pertanto, i biomarcatori cardiaci multipli misurabili possono rilevare l'IMA in un intervallo di tempo più ampio, nonostante le diverse specificità dei tessuti.^[11]

3. Principio del test

La cartuccia di prova FREND Cardiac Triple è un saggio immunologico rapido "sandwich" monouso che utilizza nanoparticelle fluorescenti nel flusso microfluidico per catturare e quantificare la mioglobina, la TnI e la CK-MB in campioni di plasma EDTA. Una goccia di 35 µL del campione paziente di plasma EDTA viene applicata alla cartuccia FREND Cardiac Triple, dove il campione entra in contatto con una miscela proprietaria dei reagenti pre-caricati a secco. Uno di questi reagenti comprende nanoparticelle fluorescenti coniugate a anticorpi, che formano complessi immuni con la mioglobina, la TnI e la CK-MB nel campione del paziente. L'azione capillare

sposta il campione verso la regione di rilevamento dove gli anticorpi di cattura afferrano i complessi di nanoparticelle di mioglobina, Tnl o CK-MB nelle zone di rilevamento. L'intensità di fluorescenza dei complessi viene misurata e la concentrazione di mioglobina, Tnl e CK-MB viene calcolata con il sistema FREND™.

4. Materiale fornito

Quantità	Contenuto	Numero catalogo	di
25	Cartuccia/e FREND Cardiac Triple	FRCT 025	
30	Punta(-e) monouso per pipetta		
1	Chip di codice FREND Cardiac Triple		
1	Foglietto illustrativo di FREND Cardiac Triple		

5. Materiali richiesti ma non forniti

- Sistema FREND™
- Micropipetta, o qualsiasi pipettatrice, in grado di erogare 35 e 70 µL
- Dispositivi di protezione individuale e contenitori per lo smaltimento dei rifiuti a rischio biologico

6. Avvertenze e precauzioni

- Solo per uso diagnostico in vitro.
- Le cartucce FREND Cardiac Triple sono monouso.
- Utilizzare una pipetta FREND e punte compatibili, non pipettare con la bocca.
- Maneggiare i campioni in conformità con lo standard OSHA relativo ai patogeni di origine ematica.^[18]
- Lavarsi accuratamente le mani dopo aver maneggiato campioni.
- Indossare guanti, abbigliamento e occhiali protettivi.
- Interferenza degli anticorpi eterofili: Alcuni individui hanno anticorpi anti-topo (HAMA), anti-capra (HAGA) o anti-coniglio (HARA): possono verificarsi interferenze nel FREND Cardiac Triple.^[19,20]
- Non usare le cartucce FREND Cardiac Triple oltre la data di scadenza indicata.
- Smaltire le cartucce FREND Cardiac Triple e le punte delle pipette usate come materiali bio-pericolosi.
- Non tentare di smontare le cartucce FREND Cardiac Triple: i micro-canali contengono reagenti caricati a secco che possono essere bio-pericolosi e/o tossici.

- Non usare la cartuccia FREND Cardiac Triple se il sacchetto è danneggiato o se il sigillo è rotto.

7. Stoccaggio e stabilità

Conservare le cartucce FREND Cardiac Triple a 2~8°C (35~46°F).

Non rimuovere la cartuccia dal sacchetto sigillato finché non è pronta per l'uso.

Se conservate correttamente, le cartucce sono stabili fino alla data di scadenza indicata.

Materiali	Numero di catalogo
Conservazione a temperatura di frigorifero (2~8 °C)	
FREND Cardiac Triple	FRCT 025
Stoccaggio a temperatura ambiente (18~25 °C)	
Punte per pipette	Nessuna

8. Raccolta e manipolazione dei campioni

- I campioni di plasma umano EDTA (incluso il plasma EDTA raccolto in tubi separatori) sono adatti per l'uso con le cartucce FREND Cardiac Triple. I campioni raccolti come siero in provette di raccolta o plasma in provette anticoagulanti (come citrato o eparina) non sono stati convalidati per l'uso nelle cartucce FREND Cardiac Triple.
- Seguire le istruzioni dettagliate in questo foglietto illustrativo e le istruzioni del produttore del tubo di raccolta campioni per la raccolta e la preparazione del campione (comprese le istruzioni del produttore per il tempo e la velocità di centrifugazione).
- Raccogliere il sangue con la tecnica di puntura venosa in un tubo di raccolta del plasma EDTA.
- Dopo aver permesso al campione di miscelarsi sufficientemente con l'anticoagulante a temperatura ambiente, la provetta può essere centrifugata per 10 minuti a 3.000 giri/min.
- Il plasma può essere utilizzato immediatamente o conservato a -20 °C per 48 ore. Prima di eseguire una misurazione sul campione congelato utilizzando le cartucce FREND Cardiac Triple, scongelare il campione di plasma fino a quando non è stato riequilibrato a temperatura ambiente. Evitare cicli di congelamento-scongelamento.

- Per risultati ottimali, evitare campioni fortemente emolitici, lipemici o torbidi.
- I campioni devono essere privi di fibrina aggregata, globuli rossi o altre particelle. Quando si pipetta nell'ingresso del campione della cartuccia FREND Cardiac Triple, assicurarsi che non vi siano bolle nel campione. Le bolle possono limitare il flusso e provocare un risultato del test incompleto o errato.

9. Procedura

Installazione del chip di codice

Ogni scatola di cartucce FREND Cardiac Triple contiene un chip di codice FREND Cardiac Triple molto specifico per correggere la deviazione da lotto a lotto.

- 1) Premere il pulsante 'Setup' nella schermata 'Main'.
- 2) Inserire il chip di codice FREND Cardiac Triple nello slot per chip di codice, seguendo la freccia di direzione, nella parte posteriore del Sistema FREND™.
- 3) Premere il pulsante 'Code chip' nella schermata 'Setup'.
- 4) Le informazioni del chip di codice FREND Cardiac Triple vengono installate e salvate automaticamente.
- 5) Quando l'installazione è completata, premere il pulsante 'OK' per tornare alla schermata 'Setup'.
- 6) Premere il pulsante 'Item' nella schermata 'Setup'.
- 7) Confermare il numero di lotto della cartuccia FREND Cardiac Triple e la data di installazione del chip. Premere il pulsante 'Home' per tornare alla schermata 'Main'.

Controllo qualità

• Cartucce CQ FREND™ System

La cartuccia CQ FREND™ contiene più controlli per controllare la parte ottica del sistema. Testando la cartuccia CQ, una parte dei componenti analitici del sistema di (1) potenza laser, (2) allineamento e (3) integrità meccanica sono confermati.

La cartuccia QC deve essere eseguita ogni giorno in cui è previsto il test del paziente. Fare riferimento alla sezione procedure di controllo qualità del Manuale utente del FREND™ System. In breve, eseguire il test della cartuccia CQ nelle seguenti circostanze

- 1) Dopo la configurazione iniziale del sistema
- 2) Ogni giorno di test paziente,
- 3) Quando il sistema è stato trasportato o spostato,
- 4) Ogni volta che c'è incertezza sulle prestazioni del sistema,
- 5) Ogni volta che il test è richiesto dai requisiti di controllo qualità del vostro laboratorio.

• **Controlli procedurali interni**

La cartuccia FREND Cardiac Triple contiene funzioni di controllo integrate. Il segnale di fluorescenza nella zona di riferimento di ciascuna cartuccia mostra: (1) che si aggiunge un volume sufficiente, (2) che si ottiene un flusso adeguato e (3) che l'anticorpo è reattivo. Se questo segnale di zona di riferimento è assente o inferiore alla soglia, il FREND™ System lo considera come un test errato o fallito, emettendo non un risultato del test ma un messaggio di errore. Inoltre, con ogni funzionamento della cartuccia, il sistema controlla, in parte, (1) il flusso del campione, (2) la velocità del flusso del campione, (3) la durata di conservazione dei componenti della cartuccia, (4) il funzionamento dello scanner interno di codici a barre e (5) il funzionamento dei componenti meccanici dello scanner.

• **Test esterno di controllo qualità**

Sono disponibili controlli commercialmente disponibili da una varietà di produttori che contengono Cardiac Triple come analita misurato. Si raccomanda di eseguire almeno due (2) livelli di controllo almeno una volta al mese o una volta per ogni nuovo lotto, a seconda del quale avviene per primo. Tuttavia, i controlli devono essere eseguiti con una frequenza minima, a seconda del numero di test eseguiti in laboratorio. Ogni laboratorio deve stabilire i propri criteri in base ai seguenti parametri:

- 1) Ogni nuovo lotto,
- 2) Ogni nuova spedizione (anche se proveniente dallo stesso lotto precedentemente ricevuto),
- 3) Ogni nuovo operatore (un individuo che non ha eseguito i test per almeno due settimane),
- 4) Ogni mese, come controllo continuo delle condizioni di stoccaggio,
- 5) Ogni volta che vengono identificati problemi (stoccaggio, operatore o altro),
- 6) O altre volte come richiesto dalle procedure standard di controllo qualità del laboratorio.

La politica individuale del laboratorio determinerà esattamente quali materiali e numeri di lotto devono essere controllati, la frequenza con cui i controlli devono essere eseguiti, i criteri di accettazione dei risultati e le azioni

correttive necessarie da intraprendere se i risultati non soddisfano i criteri di laboratorio. Se i valori dei campioni di controllo qualità esterni sono fuori dall'intervallo accettabile, sarà necessario indagare sul problema prima di segnalare i risultati paziente per assicurare che non vi sia un malfunzionamento dello strumento o del software. Non analizzare i campioni dei pazienti con il Sistema FREND™ utilizzando il FREND Cardiac Triple se i risultati del controllo di qualità non forniscono valori attesi. Fare riferimento alle politiche di laboratorio su come determinare l'accettabilità dei risultati dei materiali di controllo esterni. Ogni laboratorio opera secondo un insieme di regolamenti diverso. Ogni laboratorio deve seguire le procedure standardizzate accettabili per le agenzie di regolamentazione a cui il laboratorio deve rendere conto.

Elaborazione del campione

• Preparazione

Rimuovere dal frigorifero un numero di cartucce FREND Cardiac Triple sufficiente per testare il numero richiesto di campioni paziente e i materiali di controllo qualità esterni. Lasciare che le cartucce arrivino a temperatura ambiente per 15-30 minuti prima dell'inizio della procedura di test.

Se si utilizzano campioni paziente refrigerati, rimuoverli dal frigorifero e lasciarli arrivare a temperatura ambiente prima del test. Se verranno utilizzati campioni congelati, assicurarsi che questi vengano rimossi dal congelatore, scongelati naturalmente e quindi mescolati delicatamente ma accuratamente prima del test. I test non devono iniziare su questi campioni precedentemente congelati fino a quando non hanno raggiunto la temperatura ambiente.

Non sono necessari altri reagenti o preparati di campioni.

• Procedura di analisi

- 1) Preparare la cartuccia FREND Cardiac Triple e il campione.
- 2) Registrare l'ID del campione sulla cartuccia nell'area designata.
- 3) Mettere il campione (35 µL) nell'area di introduzione del campione sulla cartuccia utilizzando una micro-pipetta adatta dotata di una nuova punta di pipetta.
- 4) Premere il pulsante 'Test' sulla schermata 'Main' del FREND™ System.
- 5) Il sistema passa automaticamente alla schermata ID paziente.
- 6) Digitare l'ID paziente e premere il pulsante 'Enter' per iniziare il test.
- 7) Inserire la cartuccia nello slot per la cartuccia usando le frecce della cartuccia come guida.



Attenzione: Si prega di controllare la direzione della cartuccia prima dell'inserimento e assicurarsi che l'inserimento sia completo.

- 8) Quando la reazione nella cartuccia è completa, il sistema FREND™ inizierà automaticamente il processo di lettura
- 9) Una volta completate le misurazioni, la cartuccia verrà espulsa automaticamente e verranno visualizzati i risultati.



Attenzione: non rimuovere l'alimentazione dal sistema FREND™ mentre la cartuccia è nella camera di lettura. Ciò potrebbe causare un errore di sistema.

- 10) Se il FREND™ System è collegato alla stampante opzionale, premere il pulsante "Print" e i risultati verranno visualizzati sulla carta della stampante.
- 11) Per istruzioni più dettagliate, consultare il Manuale utente del sistema FREND™

10. Note procedurali

Se la concentrazione di marcatore(-i) cardiaco(-i) in un campione è superiore all'intervallo di misurazione di 500 ng/mL (mioglobina), 20 ng/mL (TnI) e 80 ng/mL (CK-MB), è necessaria una diluizione.

Il campione deve essere diluito con un campione a bassa concentrazione precedentemente misurato con il FREND Cardiac Triple.

Il rapporto di diluizione raccomandato per i campioni ad alta e bassa concentrazione è 1:10 (ad esempio, 10 µL di campione ad alta concentrazione e 90 µL di campione a bassa concentrazione).

È auspicabile diluire il campione in modo che il valore del campione diluito sia compreso tra 50–200 ng/mL (mioglobina), 1–10,00 ng/mL (TnI) e 5–50 ng/mL (CK-MB). Una volta ottenuto un risultato del marcatore cardiaco all'interno dell'intervallo di misurazione, la concentrazione originale sconosciuta può essere facilmente calcolata manualmente.

Se la concentrazione di uno o più marcatori cardiaci in un campione risulta <5 ng/mL (mioglobina), <0,05 ng/mL (TnI) o <1 ng/mL (CK-MB), eseguire nuovamente il test secondo la "Procedura di analisi".

※ Concentrazione originale sconosciuta del marcatore cardiaco = concentrazione del campione diluito x 10.

11. Calcolo dei risultati

Il FRENDSTM System esegue automaticamente tutte le operazioni di manipolazione di campioni e reagenti all'interno della cartuccia una volta che il campione è stato caricato manualmente nell'area di introduzione del campione della cartuccia e la cartuccia è stata inserita nel FRENDSTM System. Il tasso di fluorescenza prodotto dalla reazione viene letto a vari intervalli durante il processo di analisi, le letture del bianco vengono sottratte e il tasso netto viene convertito automaticamente in concentrazioni di marcatori cardiaci (mioglobina, TnI e CK-MB) in ng/mL in base alle informazioni memorizzate sul Chip di codice di Cardiac Triple. Questo risultato viene quindi visualizzato sullo schermo e sulla stampante opzionale. È anche memorizzato nel FRENDSTM System.

Schermo visualizzato per vari scenari di concentrazione

Risultato visualizzato	Descrizione
	Concentrazione di mioglobina Meno di 5,00 ng/mL Concentrazione di TnI Meno di 0,05 ng/mL Concentrazione di CK-MB Meno di 1,00 ng/mL
	Mioglobina, TnI e CK-MB Concentrazione Risultato all'interno del campo di misura analitico
	Concentrazione di mioglobina Superiore a 500,00 ng/mL Concentrazione di TnI Superiore a 20,00 ng/mL Concentrazione di CK-MB Superiore a 80,00 ng/mL

12. Limitazioni della procedura

- 1) I risultati della cartuccia FRENDCardiac Triple devono essere utilizzati come aiuto diagnostico per il medico, in combinazione con l'anamnesi del paziente, altri test di laboratorio e l'esame clinico.
- 2) I campioni possono essere misurati con un intervallo di segnalazione di 5,00 ng/mL ~ 500,00 ng/mL di mioglobina, 0,05 ng/mL ~ 20,00 ng/mL di TnI e 1,00 ng/mL ~ 80,00 ng/mL di CK-MB. I campioni al di sotto dell'intervallo di riferimento produrranno "<5,00 ng/mL di mioglobina", "<0,05 ng/mL di TnI" e/o "<1,00 ng/mL di CK-MB", e i campioni al di sopra dell'intervallo di riferimento produrranno ">500,00 ng/mL di mioglobina", ">20,00 ng/mL di TnI" e/o ">80,00 ng/mL di CK-MB".
- 3) Campioni di pazienti con anticorpi eterofili, come anticorpi anti-topo (HAMA), anti-capra (HAGA) o anti-coniglio (HARA), possono mostrare valori falsamente elevati o abbassati o causare un messaggio di errore "Test incompleto".^[11, 12] I pazienti che sono regolarmente in contatto con animali o prodotti di siero di origine animale possono essere soggetti a questi tipi di interferenze eterofile.
- 4) FRENDCardiac Triple è un saggio immunologico a sandwich e può essere influenzato dalle condizioni ambientali.. Ogni laboratorio deve stabilire il proprio intervallo di riferimento in base alle proprie condizioni e procedure uniche.
- 5) I valori di CK-MB possono essere elevati nei pazienti con lesioni muscolari scheletriche e con insufficienza renale.
- 6) Le cartucce FRENDCardiac Triple non sono state convalidate nelle impostazioni point-of-care.

13. Valore atteso

I campioni di plasma EDTA da un totale di 276 individui normali, apparentemente sani (138 maschi e 138 femmine, coreani) sono stati analizzati su 3 lotti del test FRENDCardiac Triple utilizzando un singolo Sistema FRENDCardiac™. Il 99° percentile è mostrato di seguito:

Marcatore cardiaco	Maschio (ng/mL)	Femmina (ng/mL)
Mioglobina	98,93	93,81
Troponina I	<0,05	<0,05
CK-MB	4,63	5,47

I risultati dei singoli laboratori possono variare. Ogni laboratorio deve stabilire il proprio intervallo di riferimento in base al fattore geografico, ambientale o relativo al paziente.

14. Caratteristiche prestazionali

Precisione

1) Nell'ambito di una serie (ripetibilità)

Uno studio di precisione per FREND Cardiac Triple è stato eseguito come descritto in CLSI EP5-A2. Sette campioni di livello standard sono stati analizzati in duplicati due volte al giorno per un periodo di 20 giorni.

1. Mioglobina

ID campione	Conc. (ng/mL)	Dentro		Tra-esecuzioni		Tra-giorni		All'interno del laboratorio	
		SD	CV(%)	SD	CV(%)	SD	CV(%)	SD	CV(%)
A	0,0	0,258	46,2	0,065	11,6	0,081	14,5	0,278	49,8
B	26,63	2,265	8,6	1,066	4,1	0,872	3,3	2,651	10,1
C	53,13	3,151	5,9	1,563	2,9	1,163	2,2	3,704	7,0
D	86,25	4,530	5,2	0,437	0,5	1,860	2,1	4,916	5,7
E	152,50	6,824	4,5	0,141	0,1	3,861	2,5	7,842	5,2
F	285,00	13,698	4,8	2,162	0,8	4,868	1,7	14,697	5,1
G	550,00	28,232	5,1	6,045	1,1	0,712	0,1	28,880	5,2

2. Troponina I

ID campione	Conc. (ng/mL)	Dentro		Tra-esecuzioni		Tra-giorni		All'interno del laboratorio	
		SD	CV(%)	SD	CV(%)	SD	CV(%)	SD	CV(%)
A	0,00	0,006	65,0	0,001	11,6	0,002	18,0	0,007	68,5
B	0,30	0,029	9,4	0,008	2,6	0,005	1,5	0,030	9,8
C	1,50	0,086	5,7	0,006	0,4	0,007	0,5	0,086	5,7
D	3,00	0,167	5,5	0,026	0,9	0,045	1,5	0,175	5,8
E	6,00	0,273	4,5	0,241	4,0	0,150	2,5	0,394	6,6
F	12,00	0,607	5,0	0,147	1,2	0,171	1,4	0,647	5,3
G	24,00	1,115	4,6	0,138	0,6	0,282	1,2	1,158	4,8

3. CK-MB

ID campione	Conc. (ng/mL)	Dentro		Tra-esecuzioni		Tra-giorni		All'interno del laboratorio	
		SD	CV(%)	SD	CV(%)	SD	CV(%)	SD	CV(%)
A	0,00	0,104	49,5	0,024	11,3	0,034	16,4	0,112	53,3
B	1,10	0,103	9,5	0,044	4,1	0,023	2,1	0,115	10,6
C	5,50	0,296	5,4	0,121	2,2	0,123	2,3	0,343	6,3
D	11,00	0,743	6,8	0,383	3,5	0,098	0,9	0,842	7,7
E	22,00	1,265	5,7	0,147	0,7	0,513	2,3	1,373	6,2
F	44,00	2,746	6,2	0,565	1,3	0,964	2,2	2,964	6,7
G	88,00	4,562	5,1	1,737	2,0	1,913	2,2	5,243	5,9

2) Riproducibilità (Lotto)

I risultati hanno soddisfatto i criteri di accettazione nel test di riproducibilità di FREND Cardiac Triple.

1. Mioglobina

ID campione	Conc. (ng/mL)	Concentrazione media (ng/mL)			Signific a	SD	CV(%)
		Lot 152003	Lot 152004	Lot 152005			
A	0,0	0,31	0,32	0,53	0,38	0,122	31,7
B	26,63	26,76	28,32	27,54	27,54	0,780	2,8
C	53,13	53,43	54,39	53,01	53,61	0,706	1,3
D	86,25	85,88	91,91	82,74	86,84	4,660	5,4
E	152,50	152,85	161,88	143,95	152,89	8,965	5,9
F	285,00	283,26	274,94	301,53	286,58	13,602	4,7
G	550,00	557,91	535,79	585,62	559,77	24,966	4,5

2. Troponina I

ID campione	Conc. (ng/mL)	Concentrazione media (ng/mL)			Signific a	SD	CV(%)
		Lot 152003	Lot 152004	Lot 152005			
A	0,00	0,01	0,01	0,01	0,01	0,001	23,1
B	0,30	0,30	0,31	0,31	0,31	0,008	2,6
C	1,50	1,46	1,48	1,45	1,46	0,018	1,2
D	3,00	2,92	2,98	2,92	2,93	0,035	1,2
E	6,00	5,88	5,85	5,97	5,92	0,063	1,1
F	12,00	12,23	12,44	12,01	12,18	0,215	1,8
G	24,00	22,96	23,65	24,58	23,94	0,813	3,4

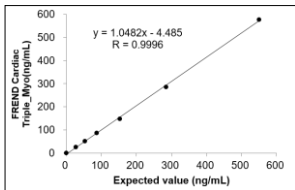
3. CK-MB

ID campione	Conc. (ng/mL)	Concentrazione media (ng/mL)			Signific a	SD	CV(%)
		Lot 152003	Lot 152004	Lot 152005			
A	0,00	0,26	0,17	0,21	0,21	0,045	21,4
B	1,10	1,06	1,11	1,12	1,10	0,032	2,9
C	5,50	5,54	5,48	5,26	5,38	0,143	2,7
D	11,00	10,61	10,87	11,35	11,05	0,375	3,4
E	22,00	22,51	21,72	23,20	22,66	0,739	3,3
F	44,00	41,66	44,87	45,16	44,21	1,942	4,4
G	88,00	85,23	89,59	82,89	85,15	3,401	4,0

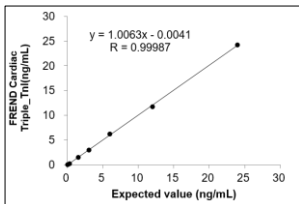
Linearità di diluizione

Lo studio di linearità di diluizione come descritto in CLSI EP6-A, è stato eseguito diluendo un campione di Cardiac Triple ad alta concentrazione con un campione di Cardiac Triple a bassa concentrazione. I risultati sono riassunti nei grafici sottostanti, ma possono variare in singoli laboratori.

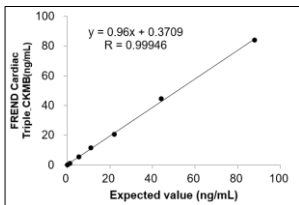
1) Mioglobina



2) Troponina I



3) CK-MB



Intervallo di misurazione analitica di FRENDA Cardiac Triple: la mioglobina è compresa tra 5,00 ng/mL e 500,00 ng/mL, la troponina I è compresa tra 0,05 ng/mL e 20,00 ng/mL, la CK-MB è compresa tra 1,00 ng/mL e 80,00 ng/mL.

Sensibilità analitica

Il limite di bianco (LoB) e il limite di rilevamento (LoD) sono stati determinati utilizzando le linee guida trovate nel documento EP17-A di CLSI. Il LoB è stato determinato utilizzando 12 misurazioni replicate di cinque campioni bianchi paziente (0,00 ng/mL). Il LoD è stato determinato utilizzando 12 repliche di misurazione di cinque campioni di pazienti a basso livello.

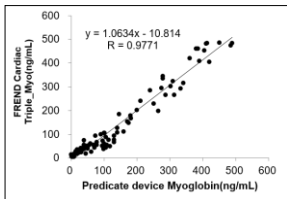
Marcatore cardiaco	LoB (ng/mL)	LoD (ng/mL)	LoQ (ng/mL)
Mioglobina	1,72	3,14	4,30
Troponina I	0,028	0,040	0,041
CK-MB	0,01	0,26	0,41

Analisi comparativa

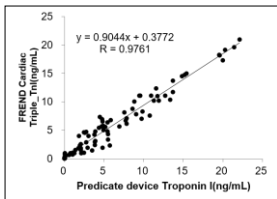
Il FRENDA Cardiac Triple è stato confrontato con l' dispositivo predicato Cardiac Triple utilizzando le linee guida delineate nella linea guida EP9-A2 di CLSI. I campioni clinici (plasma EDTA, n=94) sono stati misurati in duplicato su entrambi i sistemi. Il valore di correlazione tra FRENDA Cardiac Triple e dispositivo predicato è elevato ($0,95 \leq r$).

Marcatore cardiaco	Pendio	Coefficiente di correlazione (r)
Mioglobina	1,0634	0,9771
Troponina I	0,9044	0,9761
CK-MB	0,9284	0,9739

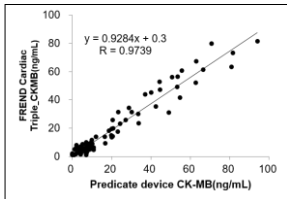
1) Mioglobina



2) Troponina I



3) CK-MB



Specificità

Le seguenti sostanze sono state valutate per la potenziale reattività crociata con FREND Cardiac Triple alla concentrazione indicata di seguito. Il test è stato eseguito secondo le istruzioni raccomandate nella linea guida EP07-A2 di CLSI. Non è stata riscontrata alcuna reattività crociata significativa

Sostanza	Concentrazione (ng/mL)
Actina	1.000
CK-BB	1.000
CK-MM	1.000
Troponina cardiaca C	2.000
Troponina cardiaca T	2.000
Miosina	2.000
Troponina scheletrica I	1.000
Troponina scheletrica T	1.000
Tropomiosina	2.000

Interferenza

Lo studio di interferenza è stato eseguito come raccomandato dalla linea guida EP7-A2 di CLSI utilizzando quattro concentrazioni di mioglobina, troponina I, CK-MB. Non è stata trovata alcuna interferenza da parte delle sostanze sottostanti. Una varietà di farmaci comuni sono stati testati per l'interferenza con il FREND Cardiac Triple. I test hanno dimostrato che non vi è alcuna interferenza significativa da parte dei farmaci testati che possa influenzare l'interpretazione dei risultati di mioglobina, troponina I, CK-MB, analizzati con il FREND Cardiac Triple.

No.	Sostanza	Concentrazione
1	Emoglobina	1.000 mg/dL
2	Bilirubina	20 mg/dL
3	Trigliceridi	1.000 mg/dL
4	Albumina	5.000 mg/dL
5	Acetaminofene Bioxtra	1.324 µmol/L
6	Allopurinolo	294 µmol/L

7	Atenololo	37,6 µmol/L
8	Caffeina	308 µmol/L
9	Captopril	23 µmol/L
10	Cloramfenicolo	155 µmol/L
11	Diclofenac sale sodico	169 µmol/L
12	Digossina	7,8 µmol/L
13	Diltiazem cloridrato	15 µmol/L
14	Sale di enalapril maleato	0,86 µmol/L
15	Eritromicina	81,6 µmol/L
16	Idroclorotiazide	20,2 µmol/L
17	Indometacina	100 µmol/L
18	Nifedipina	1.156 µmol/L
19	Probenecide	2.100 µmol/L
20	Propamololo cloridrato	7,71 µmol/L
21	Chinidina	37 µmol/L
22	Sulfametossazolo	1,12 µmol/L
23	Teofillina	222 µmol/L
24	Trimetoprim	138 µmol/L
25	Verapamil cloridrato	4,4 µmol/L

15. Riferimenti

- 1) American Heart Association: Cardiovascular disease statistics.
- 2) Ryan, T.J., Antman, E.M., Brooks, N.H., et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Acute Myocardial Infarction). Journal of the American College of Cardiology. 1999, 34, 890-911.
- 3) Apple, F.S., Christenson, R.H., Valdes, R., et al. Simultaneous rapid measurement of whole blood myoglobin, creatine kinase MB, and cardiac troponin I by the triage cardiac panel for detection of myocardial infarction. Clinical Chemistry. 1999, 45:2, 199-205.
- 4) Morrow, D.A. Cannon, C.P., Jesse, R.L., et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: Clinical Characteristics and Utilization of Biochemical Markers in Acute Coronary Syndromes. Clinical Chemistry. 2007, 53:4, 552-574.

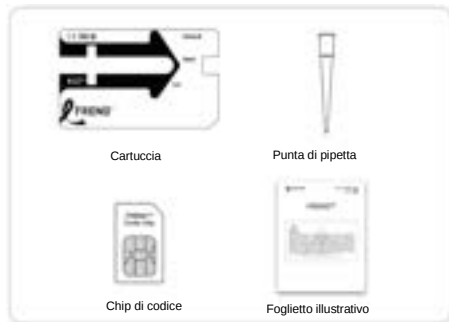
- 5) Neumeier, D. Tissue specific and subcellular distribution of creatine kinase isoenzymes. *Creatine Kinase Isoenzymes*. New York: Springer-Verlag, 1981, 85-131.
- 6) Tsung, S.H. Creatine kinase isoenzyme patterns in human tissue obtained at surgery. *Clinical Chemistry*. 1976, 22/2, 173-175.
- 7) Lott, J.A. Serum enzyme determinations in the diagnosis of acute myocardial infarction: and update. *Human Pathology*. 1984, 15:8, 706-716.
- 8) Morrow, D.A., Cannon, C.P. Chest pain and biomarkers: has troponin supplanted CK-MB, *ACC Current Journal Review*. 2001, 10, 18-21.
- 9) Mair, J., Wanger, I., Pushendorf, B., et al. Cardiac troponin I to diagnose myocardial injury. *The Lancet*. 1993, 341:8848, 838-839.
- 10) Bertinchant, J.P., Larue, C., Pernel, I., et al. Release kinetics of serum cardiac troponin I in ischemic myocardial injury. *Clinical Biochemistry*. 1996, 29:6, 587-594.
- 11) Mair, J., Morandell, D., Genser, N., et al. Equivalent early sensitivities of myoglobin, creatine kinase MB mass, creatine kinase isoform ratios, and cardiac troponin I and T for acute myocardial infarction. *Clinical Chemistry*. 1995, 41:9, 1266-1272.
- 12) Mair, J., Genser, N., Morandell, D., et al. Cardiac troponin I in the diagnosis of myocardial injury and infarction. *Clinica Chimica Acta*. 1996, 245, 19-38.
- 13) National Academy of Clinical Biochemistry. Laboratory Medicine Practice Guidelines: Clinical Characteristics and Utilization of Biochemical Markers in Acute Coronary Syndromes. *Clinical Chemistry*. 2007, 53:4, 552-574.
- 14) Vaidya, H.C. Myoglobin. *Lab Medicine*. 1992, 23, 306-310.
- 15) Bhayana, V., Henderson, A.R. Biochemical markers of Myocardial Damage. *Clinical Biochemistry*. 1995, 28:1, 1-29.
- 16) Rozenman, Y., Gotsman, M. The earliest diagnosis of acute myocardial infarction. *Annual Review of Medicine*. 1994, 45, 31-44.
- 17) Bhayana, V., Cohoe, S., Pellar, T.G., et al. Combination testing for myocardial infarction using myoglobin, CK-2 (mass), and troponin I. *Clinical Biochemistry*. 1994, 27:5, 395-406.
- 18) 29 CFR Part 1910.1030 Bloodborne Pathogens. US Department of Labor, Occupational Safety and Health Administration.
- 19) Schroff, R.W. et al. Human Anti-murine immunoglobulin Responses in Patients Receiving Monoclonal Antibody Therapy. *Cancer Research*. 1985, 45, 879-885.
- 20) Boscato, L.M. et al. Heterophilic antibodies: A Problem for All Immunoassay. *Clinical Chemistry*. 1988, 34:1, 27-33.

Glossario dei simboli

	Attenzione, avvertenza, Consultare i documenti di accompagnamento
	Numero di catalogo / Numero di riferimento
 www.nanoentek.com/eifu.php	Consultare le istruzioni per l'uso Un indicatore elettronico delle istruzioni per l'uso (eIFU) (indirizzo del sito web) può accompagnare il simbolo quando viene utilizzato per indicare un'istruzione di consultazione di un eIFU.
	Numero di lotto / Numero di partita
	Utilizzare da GG-MM-AAAA o MM-AAAA
	Società
	Marcatura CE
	Dispositivo medico diagnostico <i>in vitro</i>
	Limitazione della temperatura
	Contiene un numero sufficiente di <n> test
	Non riutilizzare
	Non utilizzare se la confezione è danneggiata
	Solo per uso su prescrizione medica ATTENZIONE: la legge federale (USA) limita la vendita di questo dispositivo da parte o su ordine di un medico.
	Società statunitense
	ID paziente
	Risultato
 Sample Drop	Goccia del campione
	Rappresentante autorizzato nella Comunità Europea

UK Representative	Rappresentante autorizzato nel Regno Unito
CH REP	Rappresentante autorizzato in Svizzera
BRH	Rappresentante autorizzato in Brasile

Contenuto del kit



Revised on 2023.06

FREND Cardiac Triple

Ensayo cuantitativo de Mioglobina, Troponina I y
Creatina Quinasa MB

REF FRCT 025

IVD Solamente para uso diagnóstico *in vitro*

1. Uso previsto

La prueba FREND "Cardiac Triple" (Triple Cardíaca) es un inmunoensayo de nano partículas fluorescentes diseñado para la medición cuantitativa *in vitro* de mioglobina, troponina I y creatina quinasa MB en muestras de plasma humano, utilizando EDTA (Ácido Etilendiaminotetraacético) como anticoagulante. El cartucho de flujo microfluídico FREND Cardiac Triple está diseñado para su uso en el sistema FREND™, para ayudar en el diagnóstico y la evaluación de la gravedad del infarto al miocardio. FREND Cardiac Triple es solo para uso profesional.

2. Resumen y explicación de la prueba

Una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en el mundo industrializado es el infarto agudo de miocardio (IAM) ^[1]. Los profesionales de atención médica de emergencia se enfrentan habitualmente al reto del diagnóstico de IAM en pacientes con dolor torácico. La examinación física, los antecedentes del paciente, el electrocardiograma y los cambios en los biomarcadores séricos son criterios clave para el diagnóstico del IAM ^[2]. Además, se ha demostrado que el análisis rápido de los marcadores cardíacos séricos para ayudar a orientar el tratamiento, mejora los resultados de los pacientes de alto riesgo.^[3] Cuando la examinación física y otros indicadores de IAM (como el electrocardiograma, ECG) no son

concluyentes, los niveles de biomarcadores séricos como la isoenzima MB de la creatina cinasa (CK-MB), la mioglobina y la troponina I (TnI) pueden ayudar al médico a diagnosticar el IAM^[4].

La CK-MB es una enzima de 82.000 dalton presentes en concentraciones elevadas en el tejido miocárdico^[5]. La concentración sérica elevada de CK-MB se utiliza habitualmente como indicador de IAM, debido a su correlación con el daño cardíaco^[6]. Entre 12 y 24 horas después de un IAM, las concentraciones séricas de CK-MB alcanzan su máximo antes de volver a niveles normales en aproximadamente tres días^[7]. Sin embargo, dado que la elevación de CK-MB puede deberse a acontecimientos no relacionados con el traumatismo del músculo cardíaco, los médicos confían en la medición simultánea de biomarcadores cardíacos adicionales^[8].

La troponina I cardíaca (TnI) es una proteína reguladora del músculo de 24.000 daltones que se libera al torrente sanguíneo tras un IAM^[9,10]. Los datos clínicos muestran una elevación de la TnI cardíaca horas después de un IAM, pero alcanza su máximo a las 8-24 horas antes de volver a niveles normales días después.^[11] La TnI cardíaca tiene una alta especificidad tisular para el IAM, así como para otras lesiones miocárdicas como la angina inestable, las contusiones cardíacas, el trasplante cardíaco, la cirugía de injerto de derivación de arteria coronaria, la insuficiencia cardíaca congestiva u otros traumatismos físicos del corazón.^[12] Aunque se dispone de diversos biomarcadores cardíacos para su medición, la TnI cardíaca se ha convertido en el biomarcador preferido para las lesiones miocárdicas. El infarto de miocardio ha pasado a definirse como el aumento y la disminución de los biomarcadores cardíacos, como la TnI, junto con el análisis del ECG y los cambios físicos anormales^[13].

La mioglobina es una proteína hemo globular de 17.800 dalton que se encuentra en las células musculares esqueléticas y cardíacas^[14,15]. Tras un IAM, la mioglobina se libera rápidamente al torrente sanguíneo, aumentando rápidamente en las primeras 2-4 horas, alcanzando un máximo a las 8-10 horas y volviendo a niveles normales en 24 horas.^[16] La elevación de la mioglobina, aunque es una respuesta rápida a las lesiones miocárdicas, también se ha observado en lesiones del músculo esquelético, trastornos del músculo esquelético, insuficiencia renal y ejercicio extenuante.^[17] Así pues, los múltiples biomarcadores cardíacos medibles pueden detectar el IAM en un intervalo de tiempo más amplio, a pesar de las distintas especificidades tisulares.^[11]

3. Principio del ensayo

El cartucho de prueba FREND Cardiac Triple es un inmunoensayo de tipo "sandwich" rápido de un solo uso, que utiliza nano partículas fluorescentes en flujo microfluídico, para capturar y cuantificar la mioglobina, el Tnl y CK-MB en muestras de plasma EDTA. Una gota de 35 µL de muestra de plasma EDTA del paciente se coloca en el cartucho FREND Cardiac Triple, donde la muestra interactúa con una mezcla patentada de reactivos cargados en seco. Uno de estos reactivos incluye nano partículas fluorescentes conjugadas con anticuerpos, que forman inmunocomplejos con mioglobina, Tnl y CK-MB en la muestra del paciente. La acción capilar desplaza la muestra a la región de detección, donde los anticuerpos de captura captan los complejos de mioglobina, Tnl o nano partículas CK-MB en las zonas de detección. Se miden las intensidades de fluorescencia de los complejos y se calcula la concentración de mioglobina, Tnl y CK-MB mediante el sistema FREND™.

4. Material suministrado

Cantidad	Contenido	Número de catálogo
25	Cartucho (s) FREND Cardiac Triple	FRCT 025
30	Puntas de pipeta desechables	
1	Chip de Código FREND Cardiac Triple	
1	Prospecto de FREND Cardiac Triple	

5. Materiales necesarios, pero no proporcionados

- El Sistema FREND™
- Micro pipeta o cualquier pipeteador, capaz de suministrar 35 y 70 µL
- Equipos de protección individual y contenedores de eliminación de residuos biológicamente peligrosos

6. Advertencias y Precauciones

- Solo para uso diagnóstico in vitro.
- Los cartuchos FREND Cardiac Triple son de un solo uso.
- Utilizar pipeta FREND y puntas compatibles, no pipetear con la boca.
- Manipule las muestras de acuerdo con la norma OSHA (Administración de la Seguridad y Salud en el Trabajo) sobre patógenos transmitidos por la sangre ^[18].
- Lávese bien las manos después de manipular las muestras.
- Llevar guantes, ropa y gafas de protección.

- Interferencia de Anticuerpos Heterofílicos: Algunos individuos tienen anticuerpos contra la proteína de ratón (HAMA), de cabra (HAGA), o de conejo (HARA); pueden producirse interferencias en FREND Cardiac Triple ^[19,20].
- No utilice los cartuchos FREND Cardiac Triple después de la fecha de caducidad indicada.
- Deseche los cartuchos FREND Cardiac Triple y las puntas de pipeta usados como materiales bio-peligrosos.
- No intente desmontar los cartuchos FREND Cardiac Triple: Los micro canales contienen reactivos cargados en seco que pueden ser bio-peligrosos y/o tóxicos.
- No utilice el cartucho FREND Cardiac Triple si la bolsa está dañada o el precinto roto.

7. Almacenamiento y Estabilidad

Almacene los cartuchos FREND Cardiac Triple a 2~8°C (35~46°F).

No saque el cartucho de la bolsa sellada hasta que esté listo para su uso.

Si se almacenan correctamente, los cartuchos son estables hasta la fecha de caducidad marcada.

Materiales	Número de catálogo
Almacenamiento a temperatura de frigorífico (2~8 °C)	
FREND Cardiac Triple	FRCT 025
Almacenamiento a temperatura ambiente (18~25 °C)	
Puntas de pipeta	Ninguno

8. Recogida y manipulación de muestras

- Las muestras de plasma humano con EDTA (incluido el plasma con EDTA recogido en tubos separadores) son adecuadas para su uso con los cartuchos FREND Cardiac Triple. Las muestras recogidas como suero en tubos de recogida o plasma en tubos anticoagulantes (como citrato o heparina) no han sido validadas para su uso en cartuchos FREND Cardiac Triple.

- Siga las instrucciones detalladas en este prospecto, así como las instrucciones del fabricante del tubo de recogida de muestras para la recogida y preparación de muestras (incluidas las instrucciones del fabricante para el tiempo y la velocidad de centrifugación).
- Recoger la sangre mediante técnica de venopunción en una pipeta de recogida de plasma EDTA.
- Tras dejar que la muestra se mezcle suficientemente con el anticoagulante a temperatura ambiente, la pipeta de muestra puede centrifugarse durante 10 minutos a 3.000 rpm.
- El plasma puede utilizarse inmediatamente o almacenarse a -20 °C durante 48 horas. Antes de realizar una medición en una muestra congelada utilizando cartuchos FREND Cardiac Triple, descongele la muestra de plasma hasta que se equilibre a temperatura ambiente. Evite los ciclos de congelación y descongelación.
- Para obtener resultados óptimos, evite las muestras groseramente hemolíticas, lipídicas o turbias.
- Las muestras deben estar libres de fibrina agregada, glóbulos rojos u otras partículas. Al pipetear en la entrada de muestra del cartucho FREND Cardiac Triple, asegúrese de evitar la formación de burbujas en la muestra. Las burbujas pueden restringir el flujo y dar lugar a un resultado incompleto o erróneo de la prueba.

9. Procedimiento

Instalación del Chip de Código

Cada caja de cartuchos FREND Cardiac Triple contiene un chip de código FREND Cardiac Triple específico de lote, para corregir la desviación entre lotes.

- 1) Presione el botón "Configuración" en la pantalla "Principal".
- 2) Inserte el Chip de Código del FREND Cardiac Triple en la ranura correspondiente, siguiendo la flecha de dirección, en la parte posterior del sistema FREND™.
- 3) Presione el botón "Chip de Código" en la pantalla "Configuración".
- 4) La información del chip de código de FREND Cardiac Triple se instala y guarda automáticamente.
- 5) Una vez finalizada la instalación, presione el botón "Aceptar" para volver a la pantalla "Configuración".
- 6) Presione el botón "Elemento" en la pantalla "Configuración".
- 7) Confirme el número de lote del cartucho FREND Cardiac Triple y la fecha de instalación del chip de código. Presione el botón "Inicio" para volver a la pantalla "Principal".

Control de calidad

• Cartuchos de QC del Sistema FREND™

El Cartucho QC (de Control de Calidad) FREND™ contiene múltiples controles para comprobar la parte óptica del sistema. Al probar el Cartucho QC, se confirman parte de los componentes analíticos del sistema de (1) potencia láser, (2) alineación e (3) integridad mecánica.

El cartucho QC debe utilizarse todos los días en que esté previsto realizar pruebas en pacientes. Consulte la sección de procedimientos de control de calidad en el Manual del Usuario del Sistema FREND™. En resumen, realice pruebas de cartuchos de control de calidad para las siguientes condiciones.

- 1) Tras la configuración inicial del sistema
- 2) Cada día de prueba del paciente,
- 3) Cuando el sistema ha sido transportado o trasladado,
- 4) Siempre que haya incertidumbre sobre el rendimiento del sistema,
- 5) Siempre que lo exijan los requisitos de control de calidad de su laboratorio.

• Controles internos de procedimiento

El cartucho FREND Cardiac Triple contiene funciones de control integradas. La señal de fluorescencia en la Zona de Referencia de cada cartucho muestra: (1) que se ha añadido suficiente volumen, (2) que se ha obtenido un flujo adecuado y (3) que el anticuerpo es reactivo. Si esta señal de zona de referencia falta o es inferior al umbral, el sistema FREND™ lo considera como una prueba incorrecta o fallida, no produciendo un resultado de prueba sino un mensaje de error. Además, con cada ejecución del cartucho, el sistema supervisa, en parte, (1) el flujo de muestras, (2) la velocidad del flujo de muestras, (3) la vida útil de los componentes del cartucho, (4) el funcionamiento del escáner de código de barras interno y (5) el funcionamiento de los componentes mecánicos del escáner.

• Pruebas externas de control de calidad

Existen controles comerciales de diversos fabricantes que contienen Cardiac Triple como analito medido. Se recomienda realizar un mínimo de dos (2) niveles de controles al menos una vez al mes o una vez por cada lote nuevo, lo que ocurra antes. No obstante, los controles deben realizarse con una frecuencia mínima, en función del número de pruebas que se realicen en el laboratorio. Cada laboratorio debe establecer sus propios criterios basándose en los siguientes parámetros:

- 1) Cada nuevo lote,
- 2) Cada nuevo envío (aunque sea del mismo lote recibido)

- anteriormente),
- 3) Cada nuevo operador (una persona que no haya realizado las pruebas durante al menos dos semanas),
 - 4) Mensualmente, como comprobación continua de las condiciones de almacenamiento,
 - 5) Siempre que se detecten problemas (de almacenamiento, del operador u otros),
 - 6) U otras veces según lo requieran los procedimientos estándar de QC de su laboratorio.

La política de cada laboratorio dictará exactamente qué materiales de control y números de lote deben analizarse, la frecuencia con la que deben analizarse los controles, los criterios de aceptación de los resultados, y las medidas correctoras que deben tomarse si los resultados no cumplen los criterios del laboratorio. Si alguno de los valores de la muestra de control de calidad externo está fuera del rango aceptable, será necesario investigar el problema antes de informar de los resultados del paciente, para asegurarse de que no se trata de un mal funcionamiento de los instrumentos o del software. No analice muestras de pacientes en el sistema FREND™ utilizando FREND Cardiac Triple, si los resultados del control de calidad no dan los valores esperados. Consulte las políticas de su laboratorio sobre cómo determinar la aceptabilidad de los resultados de los materiales de control externo. Cada laboratorio se rige por una normativa distinta. Cada laboratorio debe seguir los procedimientos estandarizados aceptables para las agencias reguladoras ante las que el laboratorio es responsable.

Tratamiento de muestras

• Preparación

Saque del refrigerador suficientes cartuchos de FREND Cardiac Triple para analizar el número de muestras de pacientes y los materiales de control de calidad externos necesarios. Deje que los cartuchos alcancen la temperatura ambiente durante 15-30 minutos antes de iniciar la secuencia de pruebas.

Si se utilizan muestras de pacientes refrigeradas, sáquelas del refrigerador y deje que alcancen la temperatura ambiente antes de realizar la prueba. Si se van a utilizar muestras congeladas, asegúrese de que se sacan del congelador, se descongelan de forma natural y se mezclan suave pero minuciosamente antes de la prueba. Las pruebas no deben comenzar con estas muestras previamente congeladas hasta que hayan alcanzado la temperatura ambiente.

No son necesarios otros reactivos ni preparaciones de muestras.

• Procedimiento de ensayo

- 1) Prepare el cartucho FREND Cardiac Triple y la muestra.
- 2) Registre la Identificación de la muestra en el cartucho en el área designada.
- 3) Coloque la muestra (35 µl) en la entrada de muestra de los cartuchos utilizando una micro pipeta adecuada equipada con una punta de pipeta nueva.
- 4) Presione el botón 'Test' en la pantalla 'Principal' del sistema FREND™.
- 5) El sistema pasa automáticamente a la pantalla de Identificación del Paciente.
- 6) Escriba el ID del paciente y presione el botón "Enter" para iniciar la prueba.
- 7) Inserte el cartucho en la ranura utilizando las flechas del cartucho como guía.



Precaución: Compruebe la dirección del cartucho antes de insertarlo, y asegúrese de que la inserción es completa.

- 8) Cuando se complete la reacción en el cartucho, el sistema FREND™ iniciará automáticamente el proceso de lectura.
- 9) Una vez finalizadas las mediciones, el cartucho se expulsará automáticamente y se visualizarán los resultados.



Precaución: No desconecte la energía del sistema FREND™ mientras haya un cartucho en la cámara de lectura. Esto puede causar un error en el sistema.

- 10) Si el sistema FREND™ está conectado a la impresora opcional, presione el botón "Imprimir" y los resultados se imprimirán en el papel de la impresora.
- 11) Para obtener instrucciones más detalladas, consulte el Manual del usuario del sistema FREND™.

10. Notas de procedimiento

Si se detecta que la(s) concentración(es) de un marcador cardíaco en una muestra es(son) superior(es) al intervalo de medición de 500 ng/mL (mioglobina), 20 ng/mL (TnI) y 80 ng/mL (CK-MB), se requiere una dilución.

La muestra debe diluirse con una muestra de baja concentración que se haya medido previamente en el FREND Cardiac Triple.

La relación de dilución recomendada para las muestras de alta y baja concentración es de 1:10 (por ejemplo, 10 µL de muestra de alta concentración y 90 µL de muestra de baja concentración).

Es conveniente diluir la muestra, de modo que la muestra diluida tenga una lectura entre 50–200 ng/mL (mioglobina), 1–10,00 ng/mL (Tnl) y 5–50 ng/mL (CK-MB). Una vez que se obtiene un resultado del marcador cardíaco dentro del intervalo de medición, la concentración original de la incógnita puede calcularse manualmente con facilidad.

Si la concentración de un marcador cardíaco en una muestra es <5 ng/mL (mioglobina), <0,05 ng/mL (Tnl) o <1 ng/mL (CK-MB), vuelva a realizar el ensayo de acuerdo con el "Procedimiento de Ensayo".

※ Concentración original desconocida del marcador cardíaco =
Concentración de la muestra diluida x 10.

11. Cálculo de los resultados

El sistema FRENDS™ realiza todas las operaciones de manipulación de muestras y reactivos automáticamente dentro del cartucho, una vez que la muestra se ha cargado manualmente en la entrada de muestras del cartucho, y éste se haya colocado en el sistema FRENDS™. La tasa de fluorescencia producida por la reacción se lee en varios intervalos durante el proceso de análisis, las lecturas en blanco se restan, después de lo cual, la tasa neta se convierte automáticamente en concentraciones de Marcadores Cardíacos (Mioglobina, Tnl y CK-MB) en ng/mL, basándose en la información almacenada en el Chip de Código Cardiac Triple. El resultado se muestra en la pantalla y en la impresora opcional. También se almacena en la memoria del sistema FRENDS™.

Pantalla visualizada para varios escenarios de concentración

Resultado visualizado	Descripción
	Concentración de mioglobina Menos de 5,00 ng/mL Concentración de Tnl Menos de 0,05 ng/mL Concentración de CK-MB Menos de 1,00 ng/mL
	Mioglobina, Tnl y CK-MB Concentración El resultado dentro del rango de medición analítica
	Concentración de mioglobina Superior a 500,00 ng/mL Concentración de Tnl Superior a 20,00 ng/mL Concentración de CK-MB Superior a 80,00 ng/mL

12. Limitaciones del procedimiento

- 1) Los resultados del cartucho FRENDCARD Triple deben utilizarse como ayuda diagnóstica para el médico, junto con la historia clínica del paciente, otras pruebas de laboratorio, y el examen clínico.
- 2) Las muestras pueden medirse con un intervalo notificable de 5,00 ng/mL ~500,00 ng/mL de mioglobina, 0,05 ng/mL ~ 20,00 ng/mL de Tnl y 1,00 ng/mL ~80,00 ng/mL de CK-MB. Las muestras por debajo del intervalo notificable darán "<5,00 ng/mL de mioglobina", "<0,05 ng/mL de Tnl" y/o "<1,00 ng/mL de CK-MB" y las muestras por encima del intervalo notificable darán ">500,00 ng/mL de mioglobina", ">20,00 ng/mL de Tnl" y/o ">80,00 ng/mL de CK-MB".

- 3) Las muestras de pacientes con anticuerpos heterofílicos, como los anticuerpos anti-ratón (HAMA), anti-cabra (HAGA) o anti-conejo (HARA), pueden mostrar valores falsamente elevados o decaídos, o pueden dar lugar a una prueba incompleta. 11, 12 Los pacientes expuestos habitualmente a animales o productos de suero animal pueden ser propensos a este tipo de interferencias heterofílicas.
- 4) FREND Cardiac Triple es un inmunoensayo tipo "sándwich" y puede verse afectado por las condiciones ambientales. Cada laboratorio debe establecer su propia gama de referencia basándose en sus condiciones y procedimientos únicos.
- 5) Los valores de CK-MB pueden estar elevados en pacientes con lesiones musculares esqueléticas, así como con insuficiencia renal.
- 6) Los cartuchos FREND Cardiac Triple no han sido validados en los puntos de atención.

13. Valor esperado

Se analizaron muestras de plasma EDTA de un total de 276 individuos normales y aparentemente sanos (138 hombres y 138 mujeres, coreanos) en 3 lotes del ensayo FREND Cardiac Triple, utilizando un único sistema FREND™. A continuación, se muestran los percentiles número 99:

Marcador cardíaco	Hombres (ng/mL)	Mujer (ng/mL)
Mioglobina	98,93	93,81
Troponina I	<0,05	<0,05
CK-MB	4,63	5,47

Los resultados de los distintos laboratorios pueden variar. Cada laboratorio debe establecer su propio intervalo de referencia en función del factor geográfico, del paciente o del entorno.

14. Características del desempeño

Precisión

- 1) Dentro de una misma serie (repetibilidad)

Se realizó un estudio de precisión para FREND Cardiac Triple tal y como se indica en el CLSI EP5-A2. Se analizaron siete muestras estándar por duplicado, dos veces al día durante 20 días.

1. Mioglobina

ID de la Muestra	Conc entrac ión (ng/mL)	En		Entre ejecuciones		Entre días		Dentro del laboratorio	
		SD	CV(%)	SD	CV(%)	SD	CV(%)	SD	CV(%)
A	0,0	0,258	46,2	0,065	11,6	0,081	14,5	0,278	49,8
B	26,63	2,265	8,6	1,066	4,1	0,872	3,3	2,651	10,1
C	53,13	3,151	5,9	1,563	2,9	1,163	2,2	3,704	7,0
D	86,25	4,530	5,2	0,437	0,5	1,860	2,1	4,916	5,7
E	152,50	6,824	4,5	0,141	0,1	3,861	2,5	7,842	5,2
F	285,00	13,698	4,8	2,162	0,8	4,868	1,7	14,697	5,1
G	550,00	28,232	5,1	6,045	1,1	0,712	0,1	28,880	5,2

2. Troponina I

ID de la Muestra	Conc entrac ión (ng/mL)	En		Entre ejecuciones		Entre días		Dentro del laboratorio	
		SD	CV(%)	SD	CV(%)	SD	CV(%)	SD	CV(%)
A	0,00	0,006	65,0	0,001	11,6	0,002	18,0	0,007	68,5
B	0,30	0,029	9,4	0,008	2,6	0,005	1,5	0,030	9,8
C	1,50	0,086	5,7	0,006	0,4	0,007	0,5	0,086	5,7
D	3,00	0,167	5,5	0,026	0,9	0,045	1,5	0,175	5,8
E	6,00	0,273	4,5	0,241	4,0	0,150	2,5	0,394	6,6
F	12,00	0,607	5,0	0,147	1,2	0,171	1,4	0,647	5,3
G	24,00	1,115	4,6	0,138	0,6	0,282	1,2	1,158	4,8

3. CK-MB

ID de la Muestra	Conc entrac ión (ng/mL)	En		Entre ejecuciones		Entre días		Dentro del laboratorio	
		SD	CV(%)	SD	CV(%)	SD	CV(%)	SD	CV(%)
A	0,00	0,104	49,5	0,024	11,3	0,034	16,4	0,112	53,3
B	1,10	0,103	9,5	0,044	4,1	0,023	2,1	0,115	10,6
C	5,50	0,296	5,4	0,121	2,2	0,123	2,3	0,343	6,3
D	11,00	0,743	6,8	0,383	3,5	0,098	0,9	0,842	7,7
E	22,00	1,265	5,7	0,147	0,7	0,513	2,3	1,373	6,2
F	44,00	2,746	6,2	0,565	1,3	0,964	2,2	2,964	6,7
G	88,00	4,562	5,1	1,737	2,0	1,913	2,2	5,243	5,9

2) Reproducibilidad (Lote)

Los resultados cumplieron los criterios de aceptación en la prueba de reproducibilidad de FREND Cardiac Triple.

1. Mioglobina

ID de la Muestra	Concentración (ng/mL)	Concentración media (ng/mL)			Media	SD	CV(%)
		Lote 152003	Lote 152004	Lote 152005			
A	0,0	0,31	0,32	0,53	0,38	0,122	31,7
B	26,63	26,76	28,32	27,54	27,54	0,780	2,8
C	53,13	53,43	54,39	53,01	53,61	0,706	1,3
D	86,25	85,88	91,91	82,74	86,84	4,660	5,4
E	152,50	152,85	161,88	143,95	152,89	8,965	5,9
F	285,00	283,26	274,94	301,53	286,58	13,602	4,7
G	550,00	557,91	535,79	585,62	559,77	24,966	4,5

2. Troponina I

ID de la Muestra	Concentración (ng/mL)	Concentración media (ng/mL)			Media	SD	CV(%)
		Lote 152003	Lote 152004	Lote 152005			
A	0,00	0,01	0,01	0,01	0,01	0,001	23,1
B	0,30	0,30	0,31	0,31	0,31	0,008	2,6
C	1,50	1,46	1,48	1,45	1,46	0,018	1,2
D	3,00	2,92	2,98	2,92	2,93	0,035	1,2
E	6,00	5,88	5,85	5,97	5,92	0,063	1,1
F	12,00	12,23	12,44	12,01	12,18	0,215	1,8
G	24,00	22,96	23,65	24,58	23,94	0,813	3,4

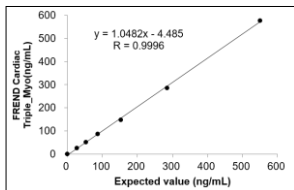
3. CK-MB

ID de la Muestra	Concentración (ng/mL)	Concentración media (ng/mL)			Media	SD	CV(%)
		Lote 152003	Lote 152004	Lote 152005			
A	0,00	0,26	0,17	0,21	0,21	0,045	21,4
B	1,10	1,06	1,11	1,12	1,10	0,032	2,9
C	5,50	5,54	5,48	5,26	5,38	0,143	2,7
D	11,00	10,61	10,87	11,35	11,05	0,375	3,4
E	22,00	22,51	21,72	23,20	22,66	0,739	3,3
F	44,00	41,66	44,87	45,16	44,21	1,942	4,4
G	88,00	85,23	89,59	82,89	85,15	3,401	4,0

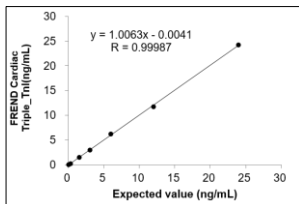
Linealidad de dilución

El estudio de linealidad de la dilución, tal como se indica en CLSI EP6-A, se realizó diluyendo una muestra de "Cardiac Triple" de alta concentración, con una muestra de "Cardiac Triple" de baja concentración. Los resultados se resumen en los gráficos siguientes, pero pueden variar en cada laboratorio.

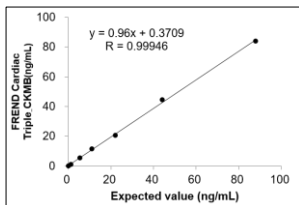
1) Mioglobina



2) Troponina I



3) CK-MB



En el rango de medición analítica de FREN D Cardiac Triple, la Mioglobina es de 5,00 ng/mL a 500,00 ng/mL, la Troponina I es de 0,05 ng/mL a 20,00 ng/mL, CK-MB es de 1,00 ng/mL a 80,00 ng/mL.

Sensibilidad analítica

El límite de vacío (LoB) y el límite de detección (LoD) se determinaron utilizando las directrices que se encuentran en el documento EP17-A del CLSI. El LoB se determinó utilizando 12 mediciones replicadas de cinco muestras de pacientes en vacío (0,00 ng/mL). La LoD se determinó utilizando 12 mediciones replicadas de cinco muestras de pacientes de bajo nivel.

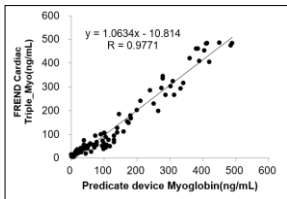
Marcador cardíaco	LoB (ng/mL)	LoD (ng/mL)	LoQ (ng/mL)
Mioglobina	1,72	3,14	4,30
Troponina I	0,028	0,040	0,041
CK-MB	0,01	0,26	0,41

Análisis comparativo

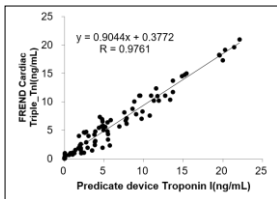
FREND Cardiac Triple se comparó con el Dispositivo de prediado Cardiac Triple utilizando las directrices descritas en la directriz EP9-A2 del CLSI. Las muestras clínicas (plasma EDTA, n=94) se midieron por duplicado en ambos sistemas. Existe un alto valor de correlación ($0,95 \leq r$) entre FREND Cardiac Triple y Dispositivo de prediado.

Marcador cardíaco	Vertiente	Coefficiente de correlación (r)
Mioglobina	1,0634	0,9771
Troponina I	0,9044	0,9761
CK-MB	0,9284	0,9739

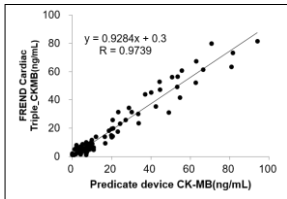
1) Mioglobina



2) Troponina I



3) CK-MB



Especificidad

Se evaluó la posible reactividad cruzada de las siguientes sustancias con FRENDCardiac Triple a la concentración indicada a continuación. Las pruebas se realizaron siguiendo las instrucciones recomendadas en la directriz EP7-A2 del CLSI. No se encontró ninguna reactividad cruzada significativa.

Sustancia	Concentración (ng/mL)
Actina	1.000
CK-BB	1.000
CK-MM	1.000
Troponina Cardíaca C	2.000
Troponina Cardíaca T	2.000
Miosina	2.000
Troponina Esquelética I	1.000
Troponina Esquelética T	1.000
Tropomiosina	2.000

Interferencias

El estudio de interferencias se realizó según lo recomendado en la directriz EP7-A2 del CLSI utilizando cuatro concentraciones de mioglobina, troponina I, CK-MB. No se detectó ninguna interferencia por parte de las sustancias indicadas a continuación. Se comprobó la interferencia de diversos medicamentos comunes con el FRENDCardiac Triple. Las pruebas mostraron que no había interferencias significativas de los fármacos probados que pudieran afectar a la interpretación de los resultados de Mioglobina, Troponina I, CK-MB analizados en el FRENDCardiac Triple.

Nº.	Sustancias	Concentración
1	Hemoglobina	1.000 mg/dL
2	Bilirrubina	20 mg/dL
3	Triglicéridos	1.000 mg/dL
4	Albúmina	5.000 mg/dL
5	Acetaminofen Bioextra	1,324 µmol/L
6	Alopurinol	294 µmol/L
7	Atenolol	37,6 µmol/L

8	Cafeína	308 µmol/L
9	Captopril	23 µmol/L
10	Colramfenicol	155 µmol/L
11	Sal de diclofenac sódico	169 µmol/L
12	Digoxina	7,8 µmol/L
13	Clorhidrato de diltiazem	15 µmol/L
14	Sal de maleato de enalapril	0,86 µmol/L
15	Eritromicina	81,6 µmol/L
16	Hidroclorotiazida	20,2 µmol/L
17	Indometacina	100 µmol/L
18	Nifedipino	1.156 µmol/L
19	Probenecid	2.100 µmol/L
20	Clorhidrato de propranolol	7,71 µmol/L
21	Quinidina	37 µmol/L
22	Sulfametoxazol	1,12 µmol/L
23	Teofilina	222 µmol/L
24	Trimetoprim	138 µmol/L
25	Clorhidrato de verapamilo	4,4 µmol/L

15. Referencias

- 1) Asociación Americana del Corazón: Estadísticas sobre enfermedades cardiovasculares.
- 2) Ryan, T.J., Antman, E.M., Brooks, N.H., et al. Directrices del ACC/AHA para el manejo de pacientes con infarto agudo de miocardio: Un informe del Grupo de Trabajo sobre Directrices Prácticas del Colegio Estadounidense de Cardiología y la Asociación Estadounidense del Corazón (Comité de Manejo del Infarto Agudo de Miocardio). Revista del Colegio Americano de Cardiología. 1999, 34, 890-911.
- 3) Apple, F.S., Christenson, R.H., Valdes, R., et al. Medición rápida y simultánea de mioglobina en sangre total, creatincinasa MB y troponina I cardíaca mediante el panel cardíaco de triaje para la detección de infarto de miocardio. Química Clínica. 1999, 45:2, 199-205.
- 4) Morrow, D.A. Cannon, C.P., Jesse, R.L., et al. Academia Nacional de Bioquímica Clínica. Laboratorio Midicien. Guías de Práctica: Características Clínicas y Utilización de Marcadores Bioquímicos en Síndromes Coronarios Agudos. Química Clínica. 2007, 53:4, 552-574.

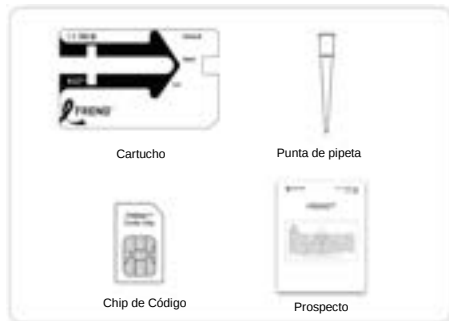
- 5) Neumeier, D. Distribución tisular específica y subcelular de las isoenzimas de la creatina cinasa. Isoenzimas de la creatina quinasa. Nueva York: Springer-Verlag, 1981, 85-131.
- 6) Tsung, S.H. Patrones de isoenzimas de creatina cinasa en tejido humano obtenido en cirugía. Química Clínica. 1976, 22/2, 173-175.
- 7) Lott, J.A. Determinación de enzimas séricas en el diagnóstico del infarto agudo de miocardio: y actualización. Human Pathology. 1984, 15:8, 706-716.
- 8) Morrow, D.A., Cannon, C.P. Chest pain and biomarkers: has troponin supplanted CK-MB, ACC Current Journal Review. 2001, 10, 18-21.
- 9) Mair, J., Wanger, I., Pushendorf, B., et al. Troponina I cardíaca para diagnosticar lesiones miocárdicas. The Lancet. 1993, 341:8848, 838-839.
- 10) Bertinchant, J.P., Larue, C., Pernel, I., et al. Cinética de liberación de la troponina I cardíaca sérica en la lesión miocárdica isquémica. Bioquímica Clínica. 1996, 29:6, 587-594.
- 11) Mair, J., Morandell, D., Genser, N., et al. Sensibilidades tempranas equivalentes de la mioglobina, la masa MB de creatina cinasa, los cocientes de isoformas de creatina cinasa y la troponina I y T cardíaca para el infarto agudo de miocardio. Química Clínica. 1995, 41:9, 1266-1272.
- 12) Mair, J., Genser, N., Morandell, D., et al. La troponina I cardíaca en el diagnóstico de la lesión miocárdica y el infarto. Clinica Chimica Acta. 1996, 245, 19-38.
- 13) Academia Nacional de Bioquímica Clínica. Guía Práctica de Medicina de Laboratorio: Características Clínicas y Utilización de Marcadores Bioquímicos en los Síndromes Coronarios Agudos. Química Clínica. 2007, 53:4, 552-574.
- 14) Vaidya, H.C. Mioglobina. Lab Medicine. 1992, 23, 306-310.
- 15) Bhayana, V., Henderson, A.R. Marcadores bioquímicos del daño miocárdico. Bioquímica Clínica. 1995, 28:1, 1-29.
- 16) Rozenman, Y., Gotsman, M. El diagnóstico más precoz del infarto agudo de miocardio. Revista Anual de Medicina. 1994, 45, 31-44.
- 17) Bhayana, V., Cohoe, S., Pellar, T.G., et al. Pruebas combinadas de infarto de miocardio mediante mioglobina, CK-2 (masa) y troponina I. Clinical Biochemistry. 1994, 27:5, 395-406.
- 18) 29 CFR Parte 1910.1030 Patógenos transmitidos por la sangre. Departamento de Trabajo de EE.UU., Administración de Seguridad y Salud en el Trabajo.
- 19) Schroff, R.W. et al. Respuestas a la Inmunoglobulina Antimurina Humana en Pacientes que Reciben Terapia con Anticuerpos Monoclonales. Cancer Research. 1985, 45, 879-885.
- 20) Boscatto, L.M. et al. Anticuerpos heterofílicos: Un problema para todos los inmunoensayos. Química Clínica. 1988, 34:1, 27-33.

Glosario de Símbolos

	Precaución, advertencia, Consulte los documentos adjuntos
	Número de catálogo/Número de referencia
 www.nanoentek.com/eifu.php	Consulte las instrucciones de uso Un indicador de instrucciones electrónicas de uso (eIFU) (dirección de sitio web) podrá acompañar al símbolo cuando se utilice para indicar una instrucción de consulta de un eIFU.
	Número de Lote
	Usar para la fecha DD-MM-YYYY o MM-AAAA
	Fabricante
	Marcado de la CE (Comunidad Europea)
	Dispositivos médicos para diagnósticos <i>in vitro</i>
	Limitación de temperatura
	Contiene suficiente para <n> pruebas
	No reutilizar
	No utilizar si el paquete está dañado
	Solo con receta médica PRECAUCIÓN: La legislación federal (EE.UU.) restringe la venta de este dispositivo a médicos, o por prescripción facultativa.
	Corporación Estadounidense
	Identificación del Paciente (ID)
	Resultado
 Sample Drop	Gota de Muestra
	Representante autorizado en la Comunidad Europea

UK Representative	Representante autorizado en el Reino Unido
CH REP	Representante autorizado en Suiza
BRH	Representante autorizado en Brasil

Contenido del Kit



Revisado en 06.2023

FREND Cardiac Triple

Dosage quantitatif de la Myoglobine, de la Troponine I
et de la Créatine Kinase MB

REF FRCT 025

IVD Pour usage diagnostique *in vitro* uniquement.

1. Utilisation prévue

Le test FREND Cardiac Triple est un immunoessai à nanoparticule fluorescentes conçu pour la mesure quantitative *in vitro* de la myoglobine, de la troponine I et de la créatine kinase MB dans des échantillons de plasma humain en utilisant l'EDTA comme anticoagulant. La cartouche à flux microfluidique FREND Cardiac Triple est conçue pour être utilisée dans le système FREND™ afin d'aider au diagnostic et à l'évaluation de la gravité de l'infarctus du myocarde. FREND Cardiac Triple est destiné à un usage professionnel uniquement.

2. Résumé et explication du test

L'infarctus aigu du myocarde (IAM) est l'une des principales causes de morbidité et de mortalité dans les pays industrialisés^[1]. Les professionnels des soins de santé d'urgence sont régulièrement confrontés au défi du diagnostic de l'IAM chez les patients souffrant de douleurs thoraciques. L'examen physique, les antécédents du patient, l'électrocardiogramme et les changements dans les biomarqueurs sériques sont des critères clés pour le diagnostic de l'IAM^[2]. En outre, il a été démontré qu'un test rapide des marqueurs cardiaques sériques pour aider à orienter la thérapie améliore les résultats des patients à haut risque^[3]. Lorsque l'examen physique et d'autres indicateurs de l'IAM (comme l'électrocardiogramme, ECG) ne sont pas

concluants, les niveaux de biomarqueurs sériques tels que l'isoenzyme MB de la créatine kinase (CK-MB), la myoglobine et la troponine I (Tnl) peuvent aider le médecin à diagnostiquer l'IAM ^[4].

La CK-MB est une enzyme de 82 000 daltons présente en fortes concentrations dans le tissu myocardique ^[5]. Une concentration sérique élevée de CK-MB est couramment utilisée pour indiquer un IAM en raison de sa corrélation avec les lésions cardiaques ^[6]. 12 à 24 heures après un IAM, les concentrations sériques de CK-MB atteignent un pic avant de revenir à des niveaux normaux en trois jours environ ^[7]. Cependant, comme l'élévation de la CK-MB peut résulter d'événements non liés à un traumatisme du muscle cardiaque, les médecins s'appuient sur la mesure simultanée d'autres biomarqueurs cardiaques ^[8].

La troponine cardiaque I (Tnl) est une protéine de régulation musculaire de 24 000 daltons qui est libérée dans la circulation sanguine en cas d'IAM ^[9,10]. Les données cliniques montrent une élévation de la Tnl cardiaque quelques heures après l'IAM, mais elle atteint son maximum entre 8 et 24 heures avant de revenir à des niveaux normaux quelques jours plus tard ^[11]. [La Tnl cardiaque présente une spécificité tissulaire élevée pour l'IAM ainsi que pour d'autres lésions myocardiques telles que l'angor instable, les contusions cardiaques, la transplantation cardiaque, le pontage aorto-coronarien, l'insuffisance cardiaque congestive ou d'autres traumatismes physiques du cœur ^[12]. Bien qu'il existe une variété de biomarqueurs cardiaques, la Tnl cardiaque est devenue le biomarqueur préféré pour les lésions myocardiques. L'infarctus du myocarde est désormais défini par l'augmentation et la diminution des biomarqueurs cardiaques, tels que la Tnl, en conjonction avec l'analyse de l'ECG et des changements physiques anormaux ^[13].

La myoglobine est une protéine hémique globulaire de 17 800 daltons que l'on trouve dans les cellules musculaires squelettiques et cardiaques ^[14,15]. Lors d'un IAM, la myoglobine est rapidement libérée dans la circulation sanguine, augmentant rapidement au cours des 2 à 4 premières heures, atteignant son maximum au bout de 8 à 10 heures et revenant à des niveaux normaux au bout de 24 heures ^[16]. L'élévation de la myoglobine, tout en étant une réponse rapide aux lésions myocardiques, a également été observée en cas de lésions des muscles squelettiques, de troubles des muscles squelettiques, d'insuffisance rénale et d'exercice physique intense ^[17]. Ainsi, les multiples biomarqueurs cardiaques mesurables peuvent détecter l'IAM dans un intervalle de temps plus large, malgré des spécificités tissulaires variables ^[11].

3. Principe du test

La cartouche de test FREND Cardiac Triple est un immunoessai rapide à usage unique de type « sandwich » utilisant des nanoparticules fluorescentes dans un flux microfluidique pour capturer et quantifier la myoglobine, la Tnl et la CK-MB dans des échantillons de plasma EDTA. Une goutte de 35 µL d'échantillon de plasma EDTA du patient est placée dans la cartouche FREND Cardiac Triple, où l'échantillon interagit avec un mélange exclusif de réactifs chargés à sec. L'un de ces réactifs comprend des nanoparticules fluorescentes conjuguées à des anticorps, formant des complexes immuns avec la myoglobine, la Tnl et la CK-MB dans l'échantillon du patient. L'action capillaire déplace l'échantillon vers la zone de détection, où les anticorps de capture saisissent les complexes de nanoparticules de myoglobine, de Tnl ou de CK-MB dans les zones de détection. Les intensités de fluorescence des complexes sont mesurées et la concentration de myoglobine, de Tnl et de CK-MB est calculée par le système FREND™.

4. Matériel fourni

Qté	Contenu	Numéro de catalogue
25	Cartouche(s) FREND Cardiac Triple	FRCT 025
30	Pointes de pipette jetables	
1	Puce d'étalonnage FREND Cardiac Triple	
1	Notice d'emballage FREND Cardiac Triple	

5. Matériel requis mais non fourni

- Le système FREND™
- Micro-pipette ou tout pipetteur, capable de délivrer 35 et 70 µL.
- Équipement de protection individuelle et conteneurs d'élimination des déchets biologiques

6. Avertissement et précautions

- Pour usage diagnostique in vitro uniquement.
- Les cartouches FREND Cardiac Triple sont à usage unique.
- Utiliser la Pipette FREND et des pointes compatibles, ne pas pipeter par la bouche.
- Manipulez les spécimens conformément à la norme OSHA sur les agents pathogènes transmis par le sang.^[18]

- Se laver soigneusement les mains après avoir manipulé les échantillons.
- Porter des gants de protection, des vêtements et des lunettes de protection.
- Interférence des anticorps hétérophiles : Certaines personnes possèdent des anticorps contre les protéines de souris (HAMA), de chèvre (HAGA) ou de lapin (HARA) : des interférences peuvent se produire dans FREND Cardiac Triple.^[19,20]
- Ne pas utiliser les cartouches FREND Cardiac Triple au-delà de la date d'expiration indiquée.
- Éliminer les cartouches et les pointes de pipette FREND Cardiac Triple utilisés comme matériaux bio-dangereux.
- Ne pas tenter de démonter les cartouches FREND Cardiac Triple : Les micro-canaux contiennent des réactifs chargés à sec qui peuvent être bio-dangereux et/ou toxiques.
- Ne pas utiliser la cartouche FREND Cardiac Triple si le sachet est endommagé ou si le sceau est rompu.

7. Stockage et stabilité

Conserver les cartouches FREND Cardiac Triple à 2–8°C (35–46°F).

Ne pas retirer la cartouche du sachet scellé avant qu'elle ne soit prête à l'emploi.

Lorsqu'elles sont stockées correctement, les cartouches sont stables jusqu'à la date d'expiration indiquée.

Matériaux	Numéro de catalogue
Stockage à température de réfrigérateur (2 à 8 °C)	
FREND Cardiac Triple	FRCT 025
Stockage à température ambiante (18 à 25 °C)	
Pointes de pipette	Aucun

8. Collecte et manipulation des spécimens

- Les échantillons de plasma humain EDTA (y compris le plasma EDTA collecté dans des tubes séparateurs) conviennent pour être utilisés avec les cartouches FREND Cardiac Triple. Les échantillons prélevés sous forme de sérum dans des tubes de collecte ou de plasma dans des tubes anticoagulants (tels que le citrate ou l'héparine) n'ont pas été validés pour une utilisation dans les cartouches FREND Cardiac Triple.
- Suivez les instructions détaillées dans cette Notice d'emballage ainsi que les instructions du fabricant du tube de prélèvement pour le prélèvement et la préparation de l'échantillon (y compris les instructions du fabricant concernant la durée et la vitesse de centrifugation).
- Collectez le sang par la technique de prélèvement veineux dans un tube de collecte de plasma EDTA.
- Après avoir permis au spécimen de se mélanger suffisamment avec l'anticoagulant à température ambiante, le tube d'échantillon peut être centrifugé pendant 10 minutes à 3 000 tr/min.
- Le plasma peut être utilisé immédiatement ou conservé à -20 °C pendant 48 heures. Avant d'effectuer une mesure sur un échantillon congelé en utilisant les cartouches FREND Cardiac Triple, décongelez l'échantillon de plasma jusqu'à ce qu'il soit équilibré à température ambiante. Évitez les cycles de congélation-décongélation.
- Pour des résultats optimaux, évitez les échantillons fortement hémolytiques, lipidiques ou troubles.
- Les échantillons doivent être exempts de fibrine agrégée, de globules rouges ou d'autres particules. Lors du pipetage dans l'orifice d'échantillonnage de la cartouche FREND Cardiac Triple, assurez-vous d'éviter les bulles dans l'échantillon. Les bulles peuvent restreindre le flux et entraîner un résultat de test incomplet ou erroné.

9. Procédure

Installation de la puce d'étalonnage

Chaque boîte de cartouches FREND Cardiac Triple contient une puce d'étalonnage FREND Cardiac Triple spécifique au lot pour corriger les écarts de lot à lot.

- 1) Appuyez sur le bouton « Setup » sur l'écran « Main ».
- 2) Insérez la puce d'étalonnage FREND Cardiac Triple dans l'emplacement de la puce d'étalonnage, en suivant la flèche directionnelle, à l'arrière du système FREND™.

- 3) Appuyez sur le bouton « Code chip » sur l'écran « Setup ».
- 4) Les informations de la puce d'étalonnage FREND Cardiac Triple sont automatiquement installées et enregistrées.
- 5) Lorsque l'installation est terminée, appuyez sur le bouton 'OK' pour revenir à l'écran de configuration.
- 6) Appuyez sur le bouton « Item » dans l'écran « Setup ».
- 7) Confirmez le numéro de lot de la cartouche FREND Cardiac Triple et la date d'installation de la puce d'étalonnage. Appuyez sur le bouton « Home » (Accueil) pour revenir à l'écran principal « Main ».

Contrôle de qualité

• Cartouches CQ du système FREND™

La cartouche CQ FREND™ contient plusieurs contrôles pour vérifier la partie optique du système. En testant la cartouche CQ, certaines composantes analytiques du système sont confirmées : (1) la puissance du laser, (2) l'alignement, et (3) l'intégrité mécanique.

La cartouche CQ doit être utilisée chaque jour où des tests sur des patients sont prévus. Consultez la section sur les procédures de contrôle de qualité dans le Manuel d'Utilisateur du système FREND™. En bref, effectuez des tests de cartouche CQ dans les conditions suivantes :

- 1) Lors de la configuration initiale du système
- 2) Chaque jour de tests sur les patients,
- 3) Lorsque le système a été transporté ou déplacé,
- 4) Chaque fois qu'il y a une incertitude sur la performance du système,
- 5) Chaque fois que cela est requis par les exigences de contrôle de qualité de votre laboratoire.

• Contrôles procéduraux internes

La cartouche FREND Cardiac Triple contient des fonctionnalités de contrôle intégrées. Le signal de fluorescence dans la zone de référence de chaque cartouche indique : (1) qu'un volume suffisant est ajouté, (2) qu'un flux approprié est obtenu, et (3) que l'anticorps est réactif. Si ce signal de zone de référence est absent ou inférieur au seuil, le système FREND™ le considère comme un test incorrect ou échoué, ne produisant pas un résultat de test mais un message d'erreur. De plus, à chaque utilisation de cartouche, le système surveille, en partie, (1) le flux de l'échantillon, (2) la vitesse de flux de l'échantillon, (3) la durée de vie des composants de la cartouche, (4) le fonctionnement du scanner de code-barres interne, et (5) le fonctionnement des composants mécaniques du scanner.

• Tests de contrôle de qualité externe

Des contrôles commercialement disponibles provenant de divers fabricants sont disponibles, contenant la Cardiac Triple comme analyte mesuré. Il est recommandé qu'un minimum de deux (2) niveaux de contrôles soit effectué au moins une fois par mois ou une fois pour chaque nouveau lot, la première échéance étant retenue. Cependant, les contrôles devraient être effectués avec une fréquence minimale, en fonction du nombre de tests effectués dans le laboratoire. Chaque laboratoire devrait établir ses propres critères en fonction des paramètres suivants :

- 1) Chaque nouveau lot,
- 2) Chaque nouvel envoi (même s'il s'agit du même lot que celui reçu précédemment),
- 3) Chaque nouvel opérateur (une personne qui n'a pas effectué les tests depuis au moins deux semaines),
- 4) Tous les mois, pour vérifier en permanence les conditions de stockage,
- 5) Chaque fois que des problèmes (de stockage, d'opérateur ou autres) sont identifiés,
- 6) Ou à d'autres moments, comme l'exigent les procédures de CQ standard de votre laboratoire.

La politique de chaque laboratoire dictera exactement quels matériaux de contrôle et quels numéros de lot doivent être analysés, la fréquence à laquelle les contrôles doivent être testés, les critères d'acceptation des résultats et les mesures correctives à prendre si les résultats ne répondent pas aux critères du laboratoire. Si les valeurs d'un échantillon de contrôle de qualité externe se situent hors de la plage acceptable, il sera nécessaire d'examiner le problème avant de communiquer les résultats du patient afin de s'assurer qu'il ne s'agit pas d'un dysfonctionnement de l'instrument ou du logiciel. Ne pas analyser les échantillons de patients sur le système FREND™ en utilisant FREND Cardiac Triple si les résultats du contrôle de qualité ne donnent pas les valeurs attendues. Reportez-vous aux politiques de votre laboratoire sur la manière de déterminer l'acceptabilité des résultats des matériaux de contrôle externes. Chaque laboratoire fonctionne selon un ensemble différent de réglementations. Chaque laboratoire doit suivre les procédures normalisées acceptables pour les organismes de réglementation dont il relève.

Traitement des échantillons

• Préparation

Retirer du réfrigérateur suffisamment de cartouches de FREND Cardiac Triple pour tester le nombre d'échantillons de patients et les matériaux de contrôle de qualité externe requis. Laissez les cartouches revenir à température ambiante pendant 15 à 30 minutes avant le début de la séquence de test.

Si vous utilisez des échantillons de patients réfrigérés, sortez-les du réfrigérateur et laissez-les revenir à température ambiante avant de les tester. Si des échantillons congelés sont utilisés, assurez-vous qu'ils sont sortis du congélateur, décongelés naturellement et mélangés doucement mais complètement avant le test. Les tests ne doivent pas commencer sur ces échantillons congelés avant qu'ils n'aient atteint la température ambiante.

Il n'y a pas d'autres réactifs ou préparations d'échantillons nécessaires.

• Procédure de test

- 1) Préparez la cartouche FREND Cardiac Triple et l'échantillon.
- 2) Enregistrez l'identifiant de l'échantillon sur la cartouche dans la zone prévue à cet effet.
- 3) Déposez l'échantillon (35 µL) dans l'entrée de l'échantillon sur les cartouches à l'aide d'une micro-pipette appropriée avec une nouvelle pointe de pipette.
- 4) Appuyez sur le bouton « Test » de l'écran « Main » du système FREND™.
- 5) Le système passe automatiquement à l'écran d'identification du patient.
- 6) Saisissez l'identifiant du patient et appuyez sur le bouton « Enter » pour commencer le test.
- 7) Insérez la cartouche dans la fente de la cartouche en utilisant les flèches de la cartouche comme guide.



Attention : Veuillez vérifier le sens de la cartouche avant de l'insérer et assurez-vous que l'insertion est complète.

- 8) Lorsque la réaction dans les cartouches est terminée, le système FREND™ commence automatiquement le processus de lecture.
- 9) Lorsque les mesures sont terminées, la cartouche est automatiquement expulsée et les résultats sont affichés.



Attention : Ne mettez pas le système FREND™ hors tension lorsqu'une cartouche se trouve dans la chambre de lecture. Cela peut provoquer une erreur système.

- 10) Si le système FREND™ est connecté à l'imprimante en option, appuyez sur le bouton « Print » et les résultats seront édités sur le papier de l'imprimante.
- 11) Pour des instructions plus détaillées, veuillez vous reporter au « Manuel de l'utilisateur du système FREND™ ».

10. Notes de procédure

Si la concentration d'un marqueur cardiaque dans un échantillon est supérieure à l'intervalle de mesure de 500 ng/ml (myoglobine), 20 ng/ml (Tnl) et 80 ng/ml (CK-MB), une dilution est nécessaire.

L'échantillon doit être dilué avec un échantillon à faible concentration qui a été mesuré précédemment sur le FREND Cardiac Triplet.

Le taux de dilution recommandé pour les échantillons à forte et à faible concentration est de 1:10 (par exemple, 10 uL d'échantillon à forte concentration et 90 uL d'échantillon à faible concentration).

Il est souhaitable de diluer l'échantillon de manière à ce que la lecture de l'échantillon dilué se situe entre 50–200 ng/mL (Myoglobine), 1–10,00 ng/mL (Tnl), et 5–50 ng/mL (CK-MB). Lorsqu'un résultat de marqueur cardiaque est obtenu dans la plage de mesure, la concentration initiale de l'inconnu peut être facilement calculée manuellement.

Si la concentration d'un marqueur cardiaque dans un échantillon est <5 ng/ml (myoglobine), <0,05 ng/ml (Tnl) ou <1 ng/ml (CK-MB), il convient de procéder à un nouveau dosage conformément à la « procédure de dosage ».

※ Concentration originale inconnue du marqueur cardiaque = Concentration de l'échantillon dilué x 10.

11. Calcul des résultats

Le système FREND™ effectue automatiquement toutes les opérations de manipulation de l'échantillon et de réactif à l'intérieur de la cartouche, une fois que l'échantillon a été ajouté manuellement dans l'entrée d'échantillon de la cartouche et que la cartouche a été placée dans le système FREND™. Le taux de fluorescence produit par la réaction est lu à différents intervalles au cours du processus d'analyse, les lectures à blanc sont soustraites, après quoi le taux net est automatiquement converti en concentrations de marqueurs cardiaques (Myoglobine, Tnl et CK-MB) en ng/mL sur la base des

informations stockées sur la puce d'étalonnage du Cardiac Triple. Le résultat est ensuite affiché à l'écran et sur l'imprimante en option. Il est également stocké en mémoire sur le système FREND™.

Affichages à l'écran pour différents scénarios de concentration

Résultat affiché	Description
	Concentration de myoglobine Moins de 5,00 ng/mL Concentration Tnl Moins de 0,05 ng/mL Concentration de CK-MB Moins de 1,00 ng/mL
	Myoglobine, Tnl et CK-MB Concentration Le résultat dans la plage de mesure analytique
	Concentration de myoglobine Supérieur à 500,00 ng/mL Concentration Tnl Supérieur à 20,00 ng/mL Concentration de CK-MB Supérieur à 80,00 ng/mL

12. Limites de la procédure

- 1) Les résultats des cartouches FRENDCARD Triple doivent être utilisés comme aide au diagnostic pour le clinicien, en conjonction avec les antécédents médicaux du patient, d'autres tests de laboratoire et un examen clinique.

- 2) Les échantillons peuvent être mesurés dans un intervalle de 5,00 ng/mL –500,00 ng/mL de myoglobine, 0,05 ng/mL ~ 20,00 ng/mL de Tnl, et 1,00 ng/mL ~80,00 ng/mL de CK-MB. Les échantillons inférieurs à l'intervalle à signaler donneront « <5,00 ng/mL de myoglobine », « <0,05 ng/mL de Tnl », et/ou « <1,00 ng/mL de CK-MB » et les échantillons supérieurs à l'intervalle à signaler donneront « >500,00 ng/mL de myoglobine », « >20,00 ng/mL de Tnl », et/ou « >80,00 ng/mL de CK-MB ».
- 3) Les échantillons provenant de patients ayant des anticorps hétérophiles, tels que les anticorps anti-souris (HAMA), anti-chèvre (HAGA) ou anti-lapin (HARA), peuvent montrer des valeurs faussement élevées ou diminuées ou peuvent entraîner un test incomplet.^[11, 12] Les patients régulièrement exposés aux animaux ou aux produits sériques animaux peuvent être sujets à ces types d'interférences hétérophiles.
- 4) FREND Cardiac Triple est un immunoessai en sandwich et peut être affecté par les conditions environnementales. Chaque laboratoire doit établir sa propre plage de référence en fonction de ses conditions et procédures uniques.
- 5) Les valeurs de la CK-MB peuvent être élevées chez les patients souffrant de lésions des muscles squelettiques et d'insuffisance rénale.
- 6) Les cartouches FREND Cardiac Triple n'ont pas été validées dans les contextes de soins de proximité.

13. Valeur attendue

Des échantillons de plasma EDTA provenant d'un total de 276 individus normaux, apparemment en bonne santé (138 hommes et 138 femmes, Coréens) ont été analysés sur 3 lots de l'analyse FREND Cardiac Triple en utilisant un seul système FREND™. Les percentiles 99 sont indiqués ci-dessous :

Marqueur cardiaque	Homme (ng/mL)	Femme (ng/mL)
Myoglobine	98,93	93,81
Troponine I	<0,05	<0,05
CK-MB	4,63	5,47

Les résultats des laboratoires individuels peuvent varier. Chaque laboratoire doit établir sa propre plage de référence en fonction des facteurs géographiques, des patients ou de l'environnement.

14. Caractéristiques de performance

Précision

1) Dans la série (Répétabilité)

Une étude de précision pour FRENDCARD Triple a été réalisée selon les directives de la norme CLSI EP5-A2. Sept échantillons standard ont été analysés en double, deux fois par jour sur une période de 20 jours.

1. Myoglobine

ID de l'échantillon	Conc. (ng/mL)	Dans		Entre les séries		Entre les jours		Intra-laboratoire	
		SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)
A	0,0	0,258	46,2	0,065	11,6	0,081	14,5	0,278	49,8
B	26,63	2,265	8,6	1,066	4,1	0,872	3,3	2,651	10,1
C	53,13	3,151	5,9	1,563	2,9	1,163	2,2	3,704	7,0
D	86,25	4,530	5,2	0,437	0,5	1,860	2,1	4,916	5,7
E	152,50	6,824	4,5	0,141	0,1	3,861	2,5	7,842	5,2
F	285,00	13,698	4,8	2,162	0,8	4,868	1,7	14,697	5,1
G	550,00	28,232	5,1	6,045	1,1	0,712	0,1	28,880	5,2

2. Troponine I

ID de l'échantillon	Conc. (ng/mL)	Dans		Entre les séries		Entre les jours		Intra-laboratoire	
		SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)
A	0,00	0,006	65,0	0,001	11,6	0,002	18,0	0,007	68,5
B	0,30	0,029	9,4	0,008	2,6	0,005	1,5	0,030	9,8
C	1,50	0,086	5,7	0,006	0,4	0,007	0,5	0,086	5,7
D	3,00	0,167	5,5	0,026	0,9	0,045	1,5	0,175	5,8
E	6,00	0,273	4,5	0,241	4,0	0,150	2,5	0,394	6,6
F	12,00	0,607	5,0	0,147	1,2	0,171	1,4	0,647	5,3
G	24,00	1,115	4,6	0,138	0,6	0,282	1,2	1,158	4,8

3. CK-MB

ID de l'échantillon	Conc. (ng/mL)	Dans		Entre les séries		Entre les jours		Intra-laboratoire	
		SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)
A	0,00	0,104	49,5	0,024	11,3	0,034	16,4	0,112	53,3
B	1,10	0,103	9,5	0,044	4,1	0,023	2,1	0,115	10,6
C	5,50	0,296	5,4	0,121	2,2	0,123	2,3	0,343	6,3
D	11,00	0,743	6,8	0,383	3,5	0,098	0,9	0,842	7,7
E	22,00	1,265	5,7	0,147	0,7	0,513	2,3	1,373	6,2
F	44,00	2,746	6,2	0,565	1,3	0,964	2,2	2,964	6,7
G	88,00	4,562	5,1	1,737	2,0	1,913	2,2	5,243	5,9

2) Reproductibilité (lot)

Les résultats ont répondu aux critères d'acceptation dans le test de reproductibilité de FRENED Cardiac Triple.

1. Myoglobine

ID de l'échantillon	Conc. (ng/mL)	Concentration moyenne (ng/mL)			Moyenne	SD	CV (%)
		Lot 152003	Lot 152004	Lot 152005			
A	0,0	0,31	0,32	0,53	0,38	0,122	31,7
B	26,63	26,76	28,32	27,54	27,54	0,780	2,8
C	53,13	53,43	54,39	53,01	53,61	0,706	1,3
D	86,25	85,88	91,91	82,74	86,84	4,660	5,4
E	152,50	152,85	161,88	143,95	152,89	8,965	5,9
F	285,00	283,26	274,94	301,53	286,58	13,602	4,7
G	550,00	557,91	535,79	585,62	559,77	24,966	4,5

2. Troponine I

ID de l'échantillon	Conc. (ng/mL)	Concentration moyenne (ng/mL)			Moyenn e	SD	CV (%)
		Lot 152003	Lot 152004	Lot 152005			
A	0,00	0,01	0,01	0,01	0,01	0,001	23,1
B	0,30	0,30	0,31	0,31	0,31	0,008	2,6
C	1,50	1,46	1,48	1,45	1,46	0,018	1,2
D	3,00	2,92	2,98	2,92	2,93	0,035	1,2
E	6,00	5,88	5,85	5,97	5,92	0,063	1,1
F	12,00	12,23	12,44	12,01	12,18	0,215	1,8
G	24,00	22,96	23,65	24,58	23,94	0,813	3,4

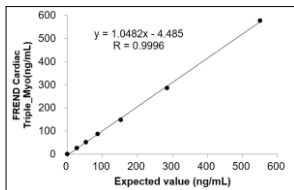
3. CK-MB

ID de l'échantillon	Conc. (ng/mL)	Concentration moyenne (ng/mL)			Moyenn e	SD	CV (%)
		Lot 152003	Lot 152004	Lot 152005			
A	0,00	0,26	0,17	0,21	0,21	0,045	21,4
B	1,10	1,06	1,11	1,12	1,10	0,032	2,9
C	5,50	5,54	5,48	5,26	5,38	0,143	2,7
D	11,00	10,61	10,87	11,35	11,05	0,375	3,4
E	22,00	22,51	21,72	23,20	22,66	0,739	3,3
F	44,00	41,66	44,87	45,16	44,21	1,942	4,4
G	88,00	85,23	89,59	82,89	85,15	3,401	4,0

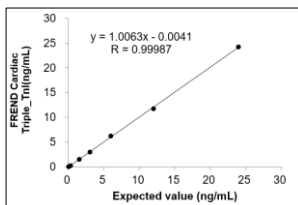
Linéarité de la dilution

L'étude de linéarité de la dilution, telle que décrite dans la norme CLSI EP6-A, a été réalisée en diluant un échantillon de Cardiac Triple à forte concentration avec un échantillon de Cardiac Triple à faible concentration. Les résultats sont résumés dans le graphique ci-dessous, mais peuvent varier d'un laboratoire à l'autre.

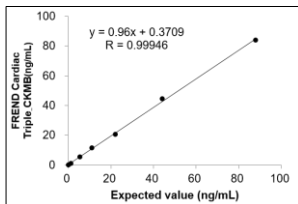
1) Myoglobine



2) Troponine I



3) CK-MB



La plage de mesure analytique de FRENDD Cardiac Triple, la myoglobine est comprise entre 5,00 ng/mL et 500,00 ng/mL, la troponine I est comprise entre 0,05 ng/mL et 20,00 ng/mL, et la CK-MB est comprise entre 1,00 ng/mL et 80,00 ng/mL.

Sensibilité analytique

La limite de blanc (LoB) et la limite de détection (LoD) ont été déterminées à l'aide des directives figurant dans le document EP17-A du CLSI. La limite de blanc a été déterminée en utilisant 12 mesures répétées de cinq échantillons de patients vierges (0,00 ng/mL). La LoD a été déterminée à l'aide de 12 mesures répétées de cinq échantillons de patients de faible niveau.

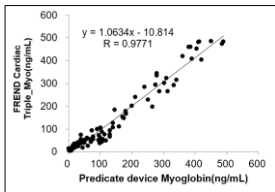
Marqueur cardiaque	LoB (ng/mL)	LoD (ng/mL)	LoQ (ng/mL)
Myoglobine	1,72	3,14	4,30
Troponine I	0,028	0,040	0,041
CK-MB	0,01	0,26	0,41

Analyse comparative

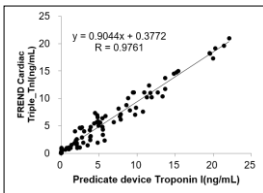
Le FRENDD Cardiac Triple a été comparé à dispositif prédictif Cardiac Triple d'Abbot en suivant les recommandations de la ligne directrice EP9-A2 du CLSI. Les échantillons cliniques (plasma EDTA, n=94) ont été mesurés en double sur les deux systèmes. Il existe une forte corrélation ($0,95 \leq r$) entre FRENDD Cardiac Triple et dispositif prédictif.

Marqueur cardiaque	Pente	Coefficient de corrélation (r)
Myoglobine	1,0634	0,9771
Troponine I	0,9044	0,9761
CK-MB	0,9284	0,9739

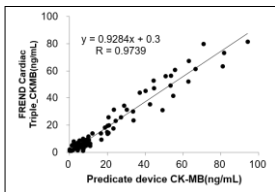
1) Myoglobine



2) Troponine I



3) CK-MB



Spécificité

Les substances suivantes ont été évaluées pour leur potentiel de réactivité croisée avec FREND Cardiac Triple aux concentrations indiquées ci-dessous. Les tests ont été effectués conformément aux instructions recommandées dans la ligne directrice EP7-A2 du CLSI. Aucune réactivité croisée significative n'a été constatée.

Substance	Concentration (ng/mL)
Actine	1 000
CK-BB	1 000
CK-MM	1 000
Troponine C cardiaque	2 000
Troponine T cardiaque	2 000
Myosine	2 000
Troponine I squelettique	1 000
Troponine T squelettique	1 000
Tropomyosine	2 000

Interférence

L'étude d'interférence a été réalisée conformément aux recommandations de la ligne directrice EP7-A2 du CLSI en utilisant quatre concentrations de myoglobine, de troponine I et de CK-MB. Aucune interférence des substances ci-dessous n'a été constatée. Une variété de médicaments courants ont été testés pour déterminer leur interférence avec le FREND Cardiac Triple. Les tests ont montré qu'il n'y avait pas d'interférence significative des médicaments testés pouvant affecter l'interprétation des résultats de Myoglobine, Troponine I, CK-MB tels qu'ils ont été analysés sur le FREND Cardiac Triple.

N°	Substances	Concentration
1	Hémoglobine	1 000 mg/dL
2	Bilirubine	20 mg/dL
3	Triglycérides	1 000 mg/dL
4	Albumine	5 000 mg/dL
5	Acétaminophène Bioextra	1 324 µmol/L
6	Allopurinol	294 µmol/L

7	Aténolol	37,6 µmol/L
8	Caféine	308 µmol/L
9	Captopril	23 µmol/L
10	Cholramphenicol	155 µmol/L
11	Sel de sodium de diclofénac	169 µmol/L
12	Digoxine	7,8 µmol/L
13	Diltiazem chlorhydrate	15 µmol/L
14	Sel de maléate d'énalapril	0,86 µmol/L
15	Érythromycine	81,6 µmol/L
16	Hydrochlorothiazide	20,2 µmol/L
17	Indométhacine	100 µmol/L
18	Nifédipine	1 156 µmol/L
19	Probenecide	2 100 µmol/L
20	Chlorhydrate de propamamol	7,71 µmol/L
21	Quinidine	37 µmol/L
22	Sulfaméthoxazole	1,12 µmol/L
23	Théophylline	222 µmol/L
24	Triméthoprim	138 µmol/L
25	Chlorhydrate de vérapamil	4,4 µmol/L

15. Références

- 1) Association Américaine de Cardiologie (American Heart Association): Statistiques des maladies cardiovasculaires.
- 2) Ryan, T.J., Antman, E.M., Brooks, N.H., et al. Directives ACC/AHA pour la prise en charge des patients souffrant d'un infarctus aigu du myocarde : Un rapport du Groupe de travail sur les directives de pratique de l'American College of Cardiology/American Heart Association (Comité de gestion de l'infarctus aigu du myocarde). Journal de l'American College of Cardiology. 1999, 34, 890-911.
- 3) Apple, F.S., Christenson, R.H., Valdes, R., et al. Mesure rapide simultanée du myoglobine, de la créatine kinase MB, et du troponine cardiaque I dans le sang total par le panneau cardiaque triage pour la détection de l'infarction myocardique. Clinical Chemistry. 1999, 45:2, 199-205.
- 4) Morrow, D.A., Cannon, C.P., Jesse, R.L., et al. Directives de pratique en laboratoire de biochimie clinique de l'Académie Nationale de Biochimie Clinique : Caractéristiques cliniques et utilisation des biomarqueurs dans les syndromes coronariens aigus. Clinical Chemistry. 2007, 53:4, 552-574.

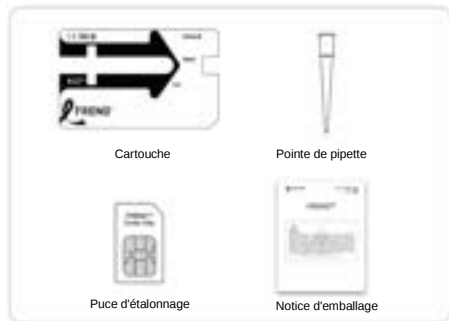
- 5) Neumeier, D. Distribution spécifique aux tissus et subcellulaire des isoenzymes de créatine kinase. Isoenzymes de créatine kinase. New York : Springer-Verlag, 1981, 85-131.
- 6) Tsung, S.H. Modèles d'isoenzyme de créatine kinase dans les tissus humains obtenus lors de chirurgies. *Clinical Chemistry*. 1976, 22/2, 173-175.
- 7) Lott, J.A. Déterminations enzymatiques sériques dans le diagnostic de l'infarctus aigu du myocarde : une mise à jour. *Human Pathology*. 1984, 15:8, 706-716.
- 8) Morrow, D.A., Cannon, C.P. Douleurs thoraciques et biomarqueurs : la troponine a-t-elle supplanté la CK-MB ? *Revue Courante du ACC*. 2001, 10, 18-21.
- 9) Mair, J., Wanger, I., Pushendorf, B., et al. Troponine cardiaque I pour diagnostiquer une lésion myocardique. *The Lancet*. 1993, 341:8848, 838-839.
- 10) Bertinchant, J.P., Larue, C., Pernel, I., et al. Cinétique de libération de la troponine cardiaque sérique I dans les lésions myocardiques ischémiques. *Clinical Biochemistry*. 1996, 29:6, 587-594.
- 11) Mair, J., Morandell, D., Genser, N., et al. Sensibilités précoces équivalentes de myoglobine, masse de CK MB, rapports des isoformes de CK, et troponines cardiaques I et T pour l'infarctus aigu du myocarde. *Clinical Chemistry*. 1995, 41:9, 1266-1272.
- 12) Mair, J., Genser, N., Morandell, D., et al. Troponine cardiaque I dans le diagnostic de lésion myocardique et d'infarctus. *Clinica Chimica Acta*. 1996, 245, 19-38.
- 13) Académie Nationale de Biochimie Clinique. Directives de pratique en médecine de laboratoire : Caractéristiques cliniques et utilisation des biomarqueurs dans les syndromes coronariens aigus. *Clinical Chemistry*. 2007, 53:4, 552-574.
- 14) Vaidya, H.C. Myoglobine. *Lab Medicine*. 1992, 23, 306-310.
- 15) Bhayana, V., Henderson, A.R. Biomarqueurs de dommage myocardique. *Clinical Biochemistry*. 1995, 28:1, 1-29.
- 16) Rozenman, Y., Gotsman, M. Le diagnostic le plus précoce de l'infarctus aigu du myocarde. *Annual Review of Medicine*. 1994, 45, 31-44.
- 17) Bhayana, V., Cohoe, S., Pellar, T.G., et al. Test combiné pour l'infarctus myocardique utilisant la myoglobine, CK-2 (masse), et troponine I. *Clinical Biochemistry*. 1994, 27:5, 395-406.
- 18) 29 CFR Partie 1910.1030 Pathogènes transmissibles par le sang. Département du Travail des États-Unis, Administration de la Sécurité et de la Santé au Travail.
- 19) Schroff, R.W., et al. Réponses immunoglobulines humaines anti-murines chez les patients recevant un traitement par anticorps monoclonal. *Cancer Research*. 1985, 45, 879-885.
- 20) Boscatto, L.M., et al. Anticorps hétérophiles : Un problème pour tous les immunoessais. *Clinical Chemistry*. 1988, 34:1, 27-33.

Glossaire des symboles

	Attention, avertissement, Consultez les documents d'accompagnement
	Numéro de catalogue/Numéro de référence
 www.nanoentek.com/eifu.php	Consulter les instructions d'utilisation Un indicateur d'instructions d'utilisation électronique (eIFU) - (adresse du site web) peut accompagner le symbole lorsqu'il est utilisé pour indiquer une instruction de consulter un eIFU.
	Numéro de lot
	Date limite d'utilisation AAAA-MM-JJ ou AAAA-MM
	Fabricant
	Marquage CE
	Dispositif médical de diagnostic <i>in vitro</i>
	Limite de température
	Contient suffisamment pour <n> tests
	Ne pas réutiliser
	Ne pas utiliser si l'emballage est endommagé
	Uniquement sur ordonnance ATTENTION : La loi fédérale (américaine) restreint la vente de ce dispositif par un médecin ou sur ordonnance d'un médecin.
	Société américaine
	Identification du patient
	Résultat
 Sample Drop	Goutte d'échantillon
	Représentant autorisé dans la Communauté européenne

UK Representative	Représentant autorisé au Royaume-Uni
CH REP	Représentant autorisé en Suisse
BRH	Représentant autorisé au Brésil

Contenu du kit



Révisé en juin 2023

FREND Cardiac Triple

Ensaio quantitativo para Mioglobina, Troponina I e
Creatina Cinase MB



FRCT 025

Apenas para utilização em diagnóstico *in vitro*

1. Uso pretendido

O teste FREND Cardíaco Triplo é um imunoensaio de nanopartículas fluorescentes concebido para a medição quantitativa *in vitro* de mioglobina, troponina I e creatina cinase MB em amostras de plasma humano utilizando EDTA como anticoagulante. O cartucho de fluxo microfluídico FREND Cardíaco Triplo foi concebido para ser utilizado no Sistema de FREND™ para ajudar no diagnóstico e na avaliação da severidade do enfarte do miocárdio. FREND Cardíaco Triplo é apenas para uso profissional.

2. Resumo e explicação do teste

Uma das principais causas de morbilidade e mortalidade no mundo industrializado é o infarto agudo do miocárdio (IAM). ^[1] Profissionais de saúde de emergência enfrentam regularmente o desafio de diagnosticar IAM em pacientes com dor torácica. Exame físico, histórico do paciente, eletrocardiograma e alterações nos biomarcadores séricos são critérios essenciais para o diagnóstico de IAM. ^[2] Além disso, a realização rápida de testes de marcadores cardíacos séricos para auxiliar na orientação terapêutica tem demonstrado melhorar os resultados em pacientes de alto risco. ^[3] Quando o exame físico e outros indicadores de IAM (como o eletrocardiograma, ECG) são inconclusivos, os níveis de biomarcadores séricos como a isoenzima MB da creatina cinase (CK-MB), Mioglobina e

Troponina I (TnI) podem auxiliar o médico a diagnosticar o IAM. ^[4]

CK-MB é uma enzima de 82.000 daltons presente em altas concentrações no tecido miocárdico. ^[5] A elevada concentração sérica de CK-MB é comumente utilizada para indicar IAM devido à sua correlação com danos cardíacos. ^[6] De 12 a 24 horas após um IAM, as concentrações séricas de CK-MB atingem um pico antes de retornarem aos níveis normais em aproximadamente três dias. ^[7] No entanto, como a elevação da CK-MB pode resultar de eventos não relacionados ao trauma muscular cardíaco, os médicos dependem da medição simultânea de outros biomarcadores cardíacos. ^[8]

A troponina I cardíaca (TnI) é uma proteína reguladora muscular de 24.000 daltons que é libertada para a corrente sanguínea após um IAM. ^[9,10] Dados clínicos mostram elevação da troponina I cardíaca horas após o IAM, atingindo o pico entre 8 a 24 horas antes de voltar aos níveis normais dias depois. ^[11] A troponina I cardíaca apresenta uma elevada especificidade tecidual para IAM, bem como para outras lesões miocárdicas, como angina instável, contusões cardíacas, transplante cardíaco, cirurgia de bypass da artéria coronária, insuficiência cardíaca congestiva ou outros traumas físicos no coração. ^[12] Embora existam vários biomarcadores cardíacos disponíveis para medição, a troponina I cardíaca tornou-se o biomarcador preferido para lesão miocárdica. O infarto do miocárdio passou a ser definido como a elevação e diminuição dos biomarcadores cardíacos, como a TnI, em conjunto com análise de ECG e alterações físicas anormais. ^[13]

A mioglobina é uma proteína heme globular de 17.800 daltons encontrada nas células musculares esqueléticas e cardíacas. ^[14,15] Após um IAM, a mioglobina é rapidamente libertada para a corrente sanguínea, aumentando rapidamente nas primeiras 2 a 4 horas, atingindo o pico entre 8 a 10 horas e retornando aos níveis normais em 24 horas. ^[16] A elevação da mioglobina, embora seja uma resposta rápida a lesões miocárdicas, também tem sido observada em danos musculares esqueléticos, distúrbios musculares esqueléticos, insuficiência renal e exercício físico intenso. ^[17] Assim, os múltiplos biomarcadores cardíacos mensuráveis podem detectar IAM num intervalo de tempo mais amplo, apesar das diferentes especificidades teciduais. ^[11]

3. Princípio do ensaio

O cartucho de teste FREND Cardíaco Triplo é um imunoensaio “sanduíche” de utilização única e rápida que utiliza nanopartículas fluorescentes em fluxo microfluídico para capturar e quantificar mioglobina, TnI e CK-MB em

amostras de plasma EDTA. Uma gota de 35 µL de amostra de plasma com EDTA do paciente é colocada no cartucho FREND Cardíaco Triplo, onde a amostra interage com uma mistura patenteada de reagentes carregados a seco. Um desses reagentes inclui nanopartículas fluorescentes conjugadas com anticorpos, formando complexos imunes com Mioglobina, Tnl e CK-MB na amostra do paciente. A ação capilar move a amostra para a região de detecção, onde os anticorpos de captura agarram os complexos de nanopartículas de Mioglobina, Tnl ou CK-MB nas zonas de detecção. As intensidades de fluorescência dos complexos são medidas e as concentrações de Mioglobina, Tnl e CK-MB são calculadas pelo Sistema FREND™.

4. Material fornecido

Quant.	Conteúdo	Número de catálogo
25	Cartucho(s) FREND Cardíaco Triplo	FRCT 025
30	Ponta(s) de pipeta descartável(eis)	
1	Chip de Código FREND Cardíaco Triplo	
1	Inserção de Embalagem FREND Cardíaco Triplo	

5. Materiais necessários mas não fornecidos

- O Sistema FREND™
- Micropipeta, ou qualquer pipetador, capaz de fornecer 35 e 70 µL
- Equipamentos de proteção individual e recipientes para descarte de resíduos com risco biológico

6. Advertências e precauções

- Apenas para uso em diagnóstico in vitro.
- Os cartuchos FREND Cardíaco Triplo são de uso único.
- Utilizar a pipeta de FREND e pontas compatíveis, não pipetar com a boca.
- Manuseie as amostras de acordo com o padrão OSHA sobre patógenos transmitidos pelo sangue.^[18]
- Lave bem as mãos depois de manusear os espécimes.
- Use luvas, vestuário e óculos de proteção.

- Interferência de anticorpos heterófilos: Alguns indivíduos têm anticorpos contra a proteína do rato (HAMA), a proteína da cabra (HAGA) ou a proteína do coelho (HARA): podem ocorrer interferências na FREND Cardíaco Triplo.^[19,20]
- Não utilize os cartuchos FREND Cardíaco Triplo para além da data de validade indicada.
- Eliminar os cartuchos FREND Cardíaco Triplo processados e as pontas de pipeta como materiais bio-perigosos.
- Não tente desmontar os cartuchos FREND Cardíaco Triplo: Os microcanais contêm reagentes carregados a seco que podem ser bio-perigosos e/ou tóxicos.
- Não utilizar o cartucho FREND Cardíaco Triplo se a embalagem estiver danificada ou se o selo estiver quebrado.

7. Armazenamento e estabilidade

Armazene os cartuchos FREND Cardíaco Triplo a 2–8°C (35–46°F).

Não retire o cartucho da embalagem selada até estar pronto para usar.

Quando armazenados corretamente, os cartuchos são estáveis até à data de validade marcada.

Materiais	Número de catálogo
Armazenamento a temperatura de geladeira (2–8 °C)	
FREND Cardíaco Triplo	FRCT 025
Armazenamento à temperatura ambiente (18–25 °C)	
Ponteiras de pipeta	Nenhum

8. Coleta e manuseio de amostras

- As amostras de plasma humano com EDTA (incluindo plasma com EDTA coletado em tubos separadores) são adequadas para utilizar com os cartuchos FREND Cardíaco Triplo. Amostras recolhidas como soro em tubos de coleta ou plasma em tubos anticoagulantes (como citrato ou heparina) não foram validadas para uso em cartuchos FREND Cardíaco Triplo.

- Siga as instruções detalhadas neste folheto informativo, bem como as instruções do fabricante do tubo de colheita de amostras para a colheita e preparação de amostras (incluindo as instruções do fabricante relativamente ao tempo e velocidade de centrifugação).
- Coletar sangue através da técnica de punção venosa para um tubo de coleta de plasma com EDTA.
- Depois de permitir que o espécime se misture suficientemente com o anticoagulante à temperatura ambiente, o tubo de amostra pode ser centrifugado durante 10 minutos a 3.000 rpm.
- O plasma pode ser usado imediatamente ou armazenado a -20°C por 48 horas. Antes de executar uma medição numa amostra congelada utilizando os cartuchos FREND Cardíaco Triplo, descongelar o espécime de plasma até atingir uma temperatura ambiente equilibrada. Evitar os ciclos de congelamento e descongelamento.
- Para obter os melhores resultados, evite amostras muito hemolíticas, lipêmicas ou turvas.
- As amostras devem estar livres de fibrina agregada, glóbulos vermelhos ou outras partículas. Ao introduzir pipetas na entrada da amostra do cartucho de FREND Cardíaco Triplo, certifique-se de evitar bolhas na amostra. As bolhas podem restringir o fluxo e resultar num resultado de teste incompleto ou erróneo.

9. Procedimento

Instalação do chip de código

Cada caixa de cartuchos FREND Cardíaco Triplo contém um chip de código FREND Cardíaco Triplo específico do lote para corrigir o desvio entre lotes.

- 1) Pressione o botão 'Configuração' no ecrã 'Principal'.
- 2) Insira o chip de código FREND Cardíaco Triplo na ranhura do chip de código, seguindo a seta de direção, na parte posterior do Sistema de FREND™.
- 3) Pressione o botão 'Chip de código' no ecrã 'Configuração'.
- 4) A informação do chip de código FREND Cardíaco Triplo é automaticamente instalada e guardada.
- 5) Quando a instalação estiver concluída, prima o botão "OK" para voltar ao ecrã "Setup".
- 6) Pressione o botão 'Item' no ecrã 'Configuração'.
- 7) Confirme o número de lote do cartucho FREND Cardíaco Triplo e a data de instalação do chip de código. Prima o botão "Home " para voltar ao ecrã "Main".

Controlo de qualidade

• Cartuchos de controlo de qualidade do FREND™ System

O cartucho de controlo de qualidade FREND™ contém múltiplos controlos para verificar a parte óptica do sistema. Ao testar o cartucho de controlo de qualidade, parte dos componentes analíticos do sistema de (1) potência do laser, (2) alinhamento e (3) integridade mecânica são confirmados.

O cartucho de QC deve ser utilizado todos os dias em que se planeia a realização de testes a pacientes. Consulte a secção de Procedimentos de Controlo de Qualidade no Manual do Usuário do FREND™ System. Em resumo, execute o teste de cartucho de CQ para as seguintes condições

- 1) Após a configuração inicial do sistema
- 2) Cada dia de teste do paciente,
- 3) Quando o sistema tiver sido transportado ou movimentado,
- 4) Sempre que houver incerteza quanto ao desempenho do sistema,
- 5) Sempre que exigido pelos requisitos de controlo de qualidade do seu laboratório.

• Controlos processuais internos

O cartucho FREND Cardíaco Triplo contém funcionalidades de controlo integradas. O sinal de fluorescência na zona de referência de cada cartucho mostra: (1) que é adicionado um volume suficiente, (2) que é obtido um fluxo adequado e (3) que o anticorpo é reactivo. Se este sinal da zona de referência estiver ausente ou abaixo do limiar, o FREND™ System considera-o como um teste incorreto ou com falha, não produzindo um resultado de teste, mas uma mensagem de erro. Além disso, com cada cartucho executado, o sistema monitoriza, em parte, (1) o fluxo de amostra, (2) a velocidade do fluxo de amostra, (3) o prazo de validade dos componentes do cartucho, (4) a função do leitor de código de barras interno, e (5) a função dos componentes mecânicos do scanner.

• Testes de controlo de qualidade externos

Existem controlos disponíveis comercialmente de vários fabricantes que contém Cardiac Triple como um analito medido. Recomenda-se que pelo menos dois (2) níveis de controlos sejam executados pelo menos uma vez por mês ou uma vez para cada novo lote, o que ocorrer primeiro. No entanto, os controlos devem ser executados com uma frequência mínima, dependendo do número de testes realizados no laboratório. Cada laboratório deve estabelecer os seus próprios critérios com base nos seguintes parâmetros:

- 1) Cada novo lote,
- 2) Cada nova remessa (mesmo que do mesmo lote recebido anteriormente),
- 3) Cada novo operador (um indivíduo que não realiza os testes há pelo menos duas semanas),
- 4) Mensalmente, como verificação contínua das condições de armazenamento,
- 5) Sempre que forem identificados problemas (armazenamento, operador ou outros) ,
- 6) Ou outras vezes, conforme exigido pelos procedimentos padrão de CQ do seu laboratório.

A política individual do laboratório ditará exatamente quais materiais de controle e números de lote devem ser executados, a frequência com que os controles devem ser testados, os critérios para a aceitação dos resultados e a ação corretiva necessária a ser tomada se os resultados não atenderem aos critérios do laboratório. Se algum valor de amostra de controle de qualidade externo estiver fora do intervalo aceitável, será necessário investigar o problema antes de relatar os resultados do paciente para garantir que não haja mau funcionamento de um instrumento ou software. Não analise amostras de pacientes no Sistema FRENDSTM usando FRENDS Cardíaco Triplo se os resultados do controle de qualidade não fornecerem os valores esperados. Consulte as políticas do seu laboratório sobre como determinar a aceitabilidade dos resultados dos materiais de controle externo. Cada laboratório opera sob um conjunto diferente de regulamentos. Todo laboratório deve seguir os procedimentos padronizados aceitáveis pelas agências reguladoras perante as quais o laboratório é responsável.

Processamento de amostras

• Preparação

Remova do frigorífico cartuchos suficientes de FRENDS Cardíaco Triplo para testar o número de amostras de pacientes e os materiais de controle de qualidade externa necessários. Deixe os cartuchos atingirem a temperatura ambiente durante 15 a 30 minutos antes do início da sequência dos testes.

Se estiver usando amostras de pacientes refrigeradas, remova-as do frigorífico e deixe-as atingir a temperatura ambiente antes dos testes. Se amostras congeladas forem utilizadas, certifique-se de que elas sejam removidas do congelador, descongeladas naturalmente e depois misturadas delicadamente, mas minuciosamente, antes do teste. Os testes não deve começar nessas amostras previamente congeladas até que tenham atingido a temperatura ambiente.

Não são necessários outros reagentes ou preparações de amostras.

• **Procedimento de ensaio**

- 1) Prepare o cartucho FREND Cardíaco Triplo e o espécime.
- 2) Registe a identificação da amostra no cartucho na área designada.
- 3) Coloque a amostra (35 μ L) na entrada de amostra no cartuchos usando uma micropipeta adequada equipada com uma ponta de pipeta nova.
- 4) Pressione o botão 'Testar' no ecrã 'Principal' do FREND™ System.
- 5) O sistema move-se automaticamente para o ecrã do ID do doente.
- 6) Digite o ID do paciente e pressione o botão 'Enter' para iniciar o teste.
- 7) Insira o cartucho na ranhura do cartucho usando as setas do cartucho como guia.



Cuidado: verifique por favor o sentido do cartucho antes da inserção e assegure-se de que a inserção esteja completa.

- 8) Quando a reação no cartucho estiver concluída, o Sistema FREND™ iniciará automaticamente o processo de leitura
- 9) Quando as medições estiverem concluídas, o cartucho será automaticamente expelido e os resultados exibidos.



Cuidado: Não desligue o Sistema FREND™ enquanto um cartucho estiver na câmara de leitura. Isso pode causar um erro no sistema.

- 10) Se o FREND™ System estiver conectado à impressora opcional, pressione o botão 'Print' e os resultados serão impressos no papel da impressora.
- 11) Para obter instruções mais detalhadas, consulte o Manual do usuário do sistema FREND™

10. Notas processuais

Se a(s) concentração(ões) de um marcador cardíaco numa amostra for(em) superior(es) ao intervalo de medição de 500 ng/mL (Mioglobina), 20 ng/mL (TnI) e 80 ng/mL (CK-MB), é necessário diluir a(s) amostra(s).

A amostra deve ser diluída com uma amostra de baixa concentração que tenha sido previamente medida no FREND Cardíaco Triplo.

A proporção de diluição recomendada para as amostras de alta e baixa

concentração é de 1:10 (por exemplo, 10 µL de amostra de alta concentração e 90 µL de amostra de baixa concentração).

É desejável diluir a amostra de modo a que a amostra diluída apresente leituras entre 50200 ng/mL (Mioglobina), 110,00 ng/mL (Tnl) e 5–50 ng/mL (CK-MB). Uma vez obtido um resultado de marcador cardíaco dentro do intervalo de medição, a concentração original da amostra desconhecida pode ser facilmente calculada manualmente.

Se a(s) concentração(ões) de um marcador cardíaco numa amostra for(em) inferior(es) a <5 ng/mL (Mioglobina), <0.05 ng/mL (Tnl) ou <1 ng/mL (CK-MB), deve-se repetir a análise de acordo com o 'Procedimento de Ensaio'.

※ Concentração original desconhecida do marcador cardíaco =
Concentração da amostra diluída x 10.

11. Cálculo dos resultados

O FRENDSTM System executa todas as operações de manuseio de amostras e reagentes automaticamente dentro do cartucho, uma vez que a amostra tenha sido carregada manualmente na entrada de amostra do cartucho e o cartucho colocado no FRENDSTM System. A taxa de fluorescência produzida pela reação é lida em vários intervalos durante o processo de análise, as leituras em branco são subtraídas e a taxa líquida é automaticamente convertida para concentrações de Marcador Cardíaco (Mioglobina, Tnl e CK-MB) em ng/mL, baseada nas informações armazenadas no Chip de Código Cardíaco Triplo. Esse resultado é exibido no ecrã e na impressora opcional. Também é armazenado na memória do FRENDSTM System.

Tela exibida para vários cenários de concentração

Resultado exibido	Descrição
	Concentração de Mioglobina Inferior a 5,00 ng/mL Concentração de TnI Inferior a 0,05 ng/mL Concentração de CK-MB Inferior a 1,00 ng/mL
	Mioglobina, TnI e CK-MB Concentration Resultado dentro do intervalo de medição analítica
	Concentração de Mioglobina Superior a 500,00 ng/mL Concentração de TnI Superior a 20,00 ng/mL Concentração de CK-MB Superior a 80,00 ng/mL

12. Limitações do procedimento

- 1) Os resultados do cartucho FRENDA Cardíaco Triplo devem ser utilizados como um diagnóstico auxiliar para o médico, em conjunto com a história clínica do paciente, outros testes laboratoriais e o exame clínico.
- 2) As amostras podem ser medidas dentro do intervalo reportável de 5,00 ng/mL ~ 500,00 ng/mL de mioglobina, 0,05 ng/mL ~ 20,00 ng/mL de TnI, e 1,00 ng/mL ~ 80,00 ng/mL de CK-MB. Amostras abaixo do intervalo reportável resultarão em "<5,00 ng/mL mioglobina", "<0,05 ng/mL TnI", e/ou "<1,00 ng/mL CK-MB", e amostras acima do intervalo

reportável resultarão em ">500,00 ng/mL Mioglobina", ">20,00 ng/mL TnI", e/ou ">80,00 ng/mL CK-MB".

- 3) Amostras de pacientes com anticorpos heterofílicos, como anti-rato (HAMA), anti-cabra (HAGA) ou anti-coelho (HARA), podem apresentar valores falsamente elevados ou reduzidos ou podem resultar em um teste incompleto. [11, 12] Pacientes rotineiramente expostos a animais ou produtos de soro animal podem ser propensos a estes tipos de interferências heterofílicas.
- 4) FRENDO Cardíaco Triplo é um imunoensaio em sanduíche e pode ser afetada pelas condições ambientais. Cada laboratório deve estabelecer o seu próprio intervalo de referência com base nas suas condições e procedimentos específicos.
- 5) Os valores de CK-MB podem estar elevados em pacientes com lesões musculares esqueléticas, bem como insuficiência renal.
- 6) Os cartuchos FRENDO Cardíaco Triplo não foram validados em pontos de atendimento.

13. Valor esperado

As amostras de plasma com EDTA de um total de 276 indivíduos normais e aparentemente saudáveis (138 homens e 138 mulheres, coreanos) foram analisadas em 3 lotes do ensaio de FRENDO Cardíaco Triplo utilizando um único sistema de FRENDO™. Os percentis 99 são apresentados abaixo:

Marcador cardíaco	Masculino (ng/mL)	Feminino (ng/mL)
Mioglobina	98,93	93,81
Troponina I	<0,05	<0,05
CK-MB	4,63	5,47

Os resultados de cada laboratório podem variar. Cada laboratório deve estabelecer o seu próprio intervalo de referência com base no fator geográfico, do paciente ou ambiental.

14. Características de desempenho

Precisão

1) Intra-análise (repetibilidade)

Um estudo de precisão para FRENDO Cardíaco Triplo foi realizado conforme descrito no CLSI EP5-A2. Amostras padrão de sete níveis foram analisadas em duplicata, duas vezes por dia, durante um período de 20 dias.

1. Mioglobina

ID da amostra	Conc. (ng/mL)	Inter		Inter-análise		Entre dia		Dentro do laboratório	
		SD	CV(%)	SD	CV(%)	SD	CV(%)	SD	CV(%)
A	0,0	0,258	46,2	0,065	11,6	0,081	14,5	0,278	49,8
B	26,63	2,265	8,6	1,066	4,1	0,872	3,3	2,651	10,1
C	53,13	3,151	5,9	1,563	2,9	1,163	2,2	3,704	7,0
D	86,25	4,530	5,2	0,437	0,5	1,860	2,1	4,916	5,7
E	152,50	6,824	4,5	0,141	0,1	3,861	2,5	7,842	5,2
F	285,00	13,698	4,8	2,162	0,8	4,868	1,7	14,697	5,1
G	550,00	28,232	5,1	6,045	1,1	0,712	0,1	28,880	5,2

2. Troponina I

ID da amostra	Conc. (ng/mL)	Inter		Inter-análise		Entre dia		Dentro do laboratório	
		SD	CV(%)	SD	CV(%)	SD	CV(%)	SD	CV(%)
A	0,00	0,006	65,0	0,001	11,6	0,002	18,0	0,007	68,5
B	0,30	0,029	9,4	0,008	2,6	0,005	1,5	0,030	9,8
C	1,50	0,086	5,7	0,006	0,4	0,007	0,5	0,086	5,7
D	3,00	0,167	5,5	0,026	0,9	0,045	1,5	0,175	5,8
E	6,00	0,273	4,5	0,241	4,0	0,150	2,5	0,394	6,6
F	12,00	0,607	5,0	0,147	1,2	0,171	1,4	0,647	5,3
G	24,00	1,115	4,6	0,138	0,6	0,282	1,2	1,158	4,8

3. CK-MB

ID da amostra	Conc. (ng/mL)	Inter		Inter-análise		Entre dia		Dentro do laboratório	
		SD	CV(%)	SD	CV(%)	SD	CV(%)	SD	CV(%)
A	0,00	0,104	49,5	0,024	11,3	0,034	16,4	0,112	53,3
B	1,10	0,103	9,5	0,044	4,1	0,023	2,1	0,115	10,6
C	5,50	0,296	5,4	0,121	2,2	0,123	2,3	0,343	6,3
D	11,00	0,743	6,8	0,383	3,5	0,098	0,9	0,842	7,7
E	22,00	1,265	5,7	0,147	0,7	0,513	2,3	1,373	6,2
F	44,00	2,746	6,2	0,565	1,3	0,964	2,2	2,964	6,7
G	88,00	4,562	5,1	1,737	2,0	1,913	2,2	5,243	5,9

2) Reprodutibilidade (Lote)

Os resultados cumpriram os critérios de aceitação no teste de reprodutibilidade FRENED Cardíaco Triplo.

1. Mioglobina

ID da amostra	Conc. (ng/mL)	Concentração média (ng/mL)			Média	SD	CV(%)
		Lot 152003	Lot 152004	Lot 152005			
A	0,0	0,31	0,32	0,53	0,38	0,122	31,7
B	26,63	26,76	28,32	27,54	27,54	0,780	2,8
C	53,13	53,43	54,39	53,01	53,61	0,706	1,3
D	86,25	85,88	91,91	82,74	86,84	4,660	5,4
E	152,50	152,85	161,88	143,95	152,89	8,965	5,9
F	285,00	283,26	274,94	301,53	286,58	13,602	4,7
G	550,00	557,91	535,79	585,62	559,77	24,966	4,5

2. Troponina I

ID da amostra	Conc. (ng/mL)	Concentração média (ng/mL)			Média	SD	CV(%)
		Lot 152003	Lot 152004	Lot 152005			
A	0,00	0,01	0,01	0,01	0,01	0,001	23,1
B	0,30	0,30	0,31	0,31	0,31	0,008	2,6
C	1,50	1,46	1,48	1,45	1,46	0,018	1,2
D	3,00	2,92	2,98	2,92	2,93	0,035	1,2
E	6,00	5,88	5,85	5,97	5,92	0,063	1,1
F	12,00	12,23	12,44	12,01	12,18	0,215	1,8
G	24,00	22,96	23,65	24,58	23,94	0,813	3,4

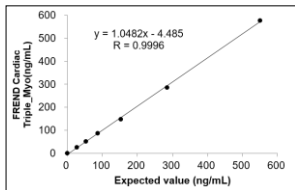
3. CK-MB

ID da amostra	Conc. (ng/mL)	Concentração média (ng/mL)			Média	SD	CV(%)
		Lot 152003	Lot 152004	Lot 152005			
A	0,00	0,26	0,17	0,21	0,21	0,045	21,4
B	1,10	1,06	1,11	1,12	1,10	0,032	2,9
C	5,50	5,54	5,48	5,26	5,38	0,143	2,7
D	11,00	10,61	10,87	11,35	11,05	0,375	3,4
E	22,00	22,51	21,72	23,20	22,66	0,739	3,3
F	44,00	41,66	44,87	45,16	44,21	1,942	4,4
G	88,00	85,23	89,59	82,89	85,15	3,401	4,0

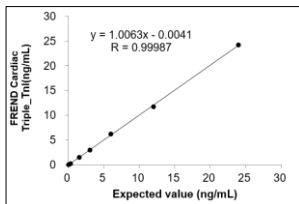
Linearidade de diluição

O estudo de linearidade de diluição, conforme descrito no CLSI EP6-A, foi realizado diluindo uma amostra de Cardíaco Triplo de alta concentração com uma amostra de Cardíaco Triplo de baixa concentração. Os resultados estão resumidos nos gráficos abaixo, mas podem variar em laboratórios individuais.

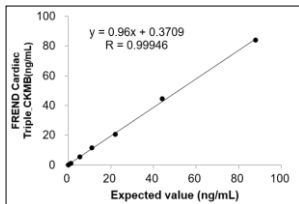
1) Mioglobina



2) Troponina I



3) CK-MB



O intervalo de medição analítica do FREN D Cardíaco Triplo, Mioglobina é de 5,00 ng/mL a 500,00 ng/mL, Troponina I é de 0,05 ng/mL a 20,00 ng/mL, CK-MB é de 1,00 ng/mL a 80,00 ng/mL.

Sensibilidade analítica

O limite de branco (LoB) e o limite de detecção (LoD) foram determinados usando as diretrizes encontradas no documento CLSI EP17-A. O LoB foi determinado usando 12 medições replicadas de cinco amostras de pacientes em branco (0,00 ng/mL). O LoD foi determinado processando 12 medições replicadas de cinco amostras baixas de pacientes.

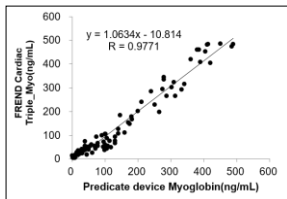
Marcador cardíaco	LoB (ng/mL)	LoD (ng/mL)	LoQ (ng/mL)
Mioglobina	1,72	3,14	4,30
Troponina I	0,028	0,040	0,041
CK-MB	0,01	0,26	0,41

Análise comparativa

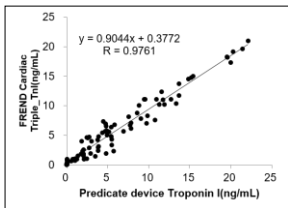
O FRENED Cardíaco Triplo foi comparado com o dispositivo predicado Cardíaco Triplo usando as diretrizes delineadas na orientação CLSI EP9-A2. Amostras clínicas (plasma EDTA, n=94) foram medidas em duplicata em ambos os sistemas. Existe um alto valor de correlação ($0,95 \leq r$) entre o FRENED Cardíaco Triplo e o dispositivo predicado.

Marcador cardíaco	Inclinação	Coefficiente de correlação (r)
Mioglobina	1,0634	0,9771
Troponina I	0,9044	0,9761
CK-MB	0,9284	0,9739

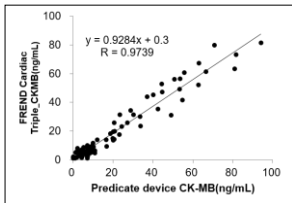
1) Mioglobina



2) Troponina I



3) CK-MB



Especificidade

As seguintes substâncias foram avaliadas quanto à sua potencial reatividade cruzada com o FRENDO Cardíaco Triplo na concentração indicada abaixo. Os testes foram realizados de acordo com a instrução recomendada na orientação CLSI EP7-A2. Não foi encontrada reatividade cruzada significativa.

Substância	Concentração (ng/mL)
Actina	1 000
CK-BB	1 000
CK-MM	1 000
Troponina C cardíaca	2 000
Troponina T cardíaca	2 000
Miosina	2 000
Troponina I esquelética	1 000
Troponina T esquelética	1 000
Tropomiosina	2 000

Interferência

O estudo de interferência foi realizado conforme recomendado na orientação CLSI EP7-A2, utilizando quatro concentrações de Mioglobina, Troponina I, CK-MB. Não foi detectada nenhuma interferência das substâncias abaixo indicadas. Uma variedade de medicamentos comuns foram testados quanto à interferência com o FRENDO Cardíaco Triplo. Os testes mostraram que não houve interferência significativa dos medicamentos testados que pudesse afetar a interpretação dos resultados de Mioglobina, Troponina I, CK-MB, conforme analisados no FRENDO Cardíaco Triplo.

Nº	Substâncias	Concentration
1	Hemoglobina	1 000 mg/dL
2	Bilirrubina	20 mg/dL
3	Triglicéridos	1 000 mg/dL
4	Albumina	5 000 mg/dL
5	Acetaminofeno bioextra	1 324 µmol/L

6	Alopurinol	294 µmol/L
7	Atenolol	37,6 µmol/L
8	Cafeína	308 µmol/L
9	Captopril	23 µmol/L
10	Cloranfenicol	155 µmol/L
11	Diclofenaco sódico	169 µmol/L
12	Digoxina	7,8 µmol/L
13	Cloridrato de diltiazem	15 µmol/L
14	Sal de maleato de enalapril	0,86 µmol/L
15	Eritromicina	81,6 µmol/L
16	Hidroclorotiazida	20,2 µmol/L
17	Indometacina	100 µmol/L
18	Nifedipina	1 156 µmol/L
19	Probenecida	2 100 µmol/L
20	Cloridrato de propranolol	7,71 µmol/L
21	Quinidina	37 µmol/L
22	Sulfametoxazol	1,12 µmol/L
23	Teofilina	222 µmol/L
24	Trimetoprima	138 µmol/L
25	Cloridrato de verapamil	4,4 µmol/L

15. Referências

- 1) Associação Americana do Coração: Estatísticas de doenças cardiovasculares.
- 2) Ryan, T.J., Antman, E.M., Brooks, N.H., e outros. Diretrizes da ACC/AHA para o manejo de pacientes com infarto agudo do miocárdio: Um relatório do Colégio Americano de Cardiologia/Associação Americana do Coração Grupo de Trabalho sobre Diretrizes de Prática (Comitê de Manejo do Infarto Agudo do Miocárdio). *Jornal do Colégio Americano de Cardiologia*. 1999, 34, 890-911.
- 3) Apple, F.S., Christenson, R.H., Valdes, R., e outros. Medição rápida simultânea de mioglobina em sangue total, creatina cinase MB e troponina cardíaca I pelo painel cardíaco de triagem para detecção de infarto miocárdio. *Química Clínica*. 1999, 45:2, 199-205.

- 4) Morrow, D.A. Cannon, C.P., Jesse, R.L., e outros. Diretrizes de Prática de Medicina Laboratorial da Academia Nacional de Bioquímica Clínica: Características Clínicas e Utilização de Marcadores Bioquímicos em Síndromes Coronarianas Agudas. *Química Clínica*. 2007, 53:4, 552-574.
- 5) Neumeier, D. Distribuição tecidual específica e subcelular das isoenzimas de creatina cinase. *Isoenzimas de Creatina Cinase*. Nova Iorque: Springer-Verlag, 1981, 85-131.
- 6) Tsung, S.H. Padrões de isoenzimas de creatina cinase em tecido humano obtido em cirurgia. *Química Clínica*. 1976, 22/2, 173-175.
- 7) Lott, J.A. Determinações de enzimas séricas no diagnóstico de infarto agudo do miocárdio: uma atualização. *Patologia Humana*. 1984, 15:8, 706-716.
- 8) Morrow, D.A., Cannon, C.P. Dor no peito e biomarcadores: a troponina substituiu a CK-MB, Revisão Atual do *Jornal ACC*. 2001, 10, 18-21.
- 9) Mair, J., Wanger, I., Pushendorf, B., e outros. Troponina cardíaca I para diagnosticar lesão miocárdica. *The Lancet*. 1993, 341:8848, 838-839.
- 10) Bertinchant, J.P., Larue, C., Pernel, I., e outros. Cinética de libertação da troponina I cardíaca sérica em lesão miocárdica isquêmica. *Bioquímica Clínica*. 1996, 29:6, 587-594.
- 11) Mair, J., Morandell, D., Genser, N., e outros. Sensibilidades precoces equivalentes de mioglobina, massa de creatina cinase MB, proporções de isoformas de creatina cinase e troponinas cardíacas I e T para infarto agudo do miocárdio. *Química Clínica*. 1995, 41:9, 1266-1272.
- 12) Mair, J., Genser, N., Morandell, D., e outros. Troponina cardíaca I no diagnóstico de lesão miocárdica e infarto. *Clinica Chimica Acta*. 1996, 245, 19-38.
- 13) Academia Nacional de Bioquímica Clínica. Diretrizes de Prática em Medicina Laboratorial: Características Clínicas e Utilização de Marcadores Bioquímicos em Síndromes Coronarianas Agudas. *Química Clínica*. 2007, 53:4, 552-574.
- 14) Vaidya, H.C. Mioglobina. *Medicina Laboratorial*. 1992, 23, 306-310.
- 15) Bhayana, V., Henderson, A.R. Marcadores bioquímicos de dano miocárdico. *Bioquímica Clínica*. 1995, 28:1, 1-29.
- 16) Rozenman, Y., Gotsman, M. O diagnóstico mais precoce de infarto agudo do miocárdio. *Revisão Anual de Medicina*. 1994, 45, 31-44.
- 17) Bhayana, V., Cohoe, S., Pellar, T.G., e outros. Teste combinado para infarto do miocárdio utilizando mioglobina, CK-2 (massa) e troponina I. *Bioquímica Clínica*. 1994, 27:5, 395-406.
- 18) 29 CFR Parte 1910.1030 Patógenos Transmitidos pelo Sangue. Departamento de Trabalho dos EUA, Administração de Segurança e Saúde Ocupacional.
- 19) Schroff, R.W. e outros. Respostas imunoglobulinas anti-murinas em pacientes recebendo terapia com anticorpos monoclonais. *Pesquisa sobre Câncer*. 1985, 45, 879-885.
- 20) Boscatto, L.M. e outros. Anticorpos heterofílicos: Um problema para todos os imunoensaios. *Química Clínica*. 1988, 34:1, 27-33.

Glossário de símbolos

	Cuidado, aviso, Consultar os documentos de acompanhamento
	Número de catálogo/Número de referência
 www.nanoentek.com/eifu.php	Consultar as instruções de uso Um indicador de instruções eletrônicas de uso (eIFU) (endereço do website) pode acompanhar o símbolo quando usado para indicar uma instrução para consultar um eIFU.
	Número do lote/Número do batch
	Usado por AAAA-MM-DD ou AAAA-MM
	Fabricante
	Marcação CE
	Dispositivo médico para diagnóstico <i>in vitro</i>
	Limitação de temperatura
	Contém suficiente para < n > testes
	Não reutilizar
	Não usar se a embalagem estiver danificada
	Apenas para uso sob receita médica CUIDADO: A lei federal (EUA) restringe a venda deste dispositivo a médicos ou mediante prescrição médica.
	Corporação dos EUA
	ID do paciente
	Resultado
 Sample Drop	Gota de amostra
	Representante autorizado na Comunidade Europeia

UK Representative	Representante autorizado no Reino Unido
CH REP	Representante autorizado na Suíça
BRH	Representante autorizado no Brasil

Conteúdo do kit



Revisado em 2023.06



e-mail : ivdst@nanoentek.com
website : www.nanoentek.com



NanoEntek, Inc.

851-14, Seohae-ro, Paltan-myeon, Hwaseong-si, Gyeonggi-do, 18531, Korea
Tel: +82-2-6220-7940 / Fax: +82-2-6220-7999

US Corporation

NanoEntek America, inc.

220 Bear Hill Road, Suite 102, Waltham, MA 02451, USA
Tel: +1-781-472-2558 / Fax: +1-781-790-5649

EC REP

MT Promedt Consulting GmbH

Ernst-Heckel-Straße 7, 66386 St. Ingbert, Germany