



KREATINKINASE MB/ (CK-MB)

Tiltænkt anvendelse

i-STAT® CK-MB-testen er en *in vitro* diagnostisk test til kvantitativ måling af kreatinkinase MB-masse i fuldblods- eller plasmaprøver. Målinger af kreatinkinase MB (CK-MB) kan anvendes som en hjælp ved diagnosticering og behandling af hjerteinfarkt.

Metodeforklaring

i-STAT CK-MB målekassetten anvender en enzymbundet immunosorbant analysemetode (ELISA) med to steder. Antistoffer, der er specifikke for en epitop, der er unik for CK-MB underenheden, og som derfor ikke binder CK-MM eller CK-BB, er placeret på en elektrokemisk sensor, fremstillet på en silikonechip. Desuden er der et andet sted på silikonesensorchippen placeret et antistof/alkalifosphat-enzym, konjugeret specifikt til en epitop på B-underenheden af kreatinkinase. Specifiteten for det konjugerede antistof over for B-underenheden medfører, at konjugatet kan genkende CK-MB og CK-BB men ikke CK-MM. Fuldblods- eller plasmaprøven bringes i kontakt med sensorerne, hvilket gør, at enzymkonjugatet opløses i prøven. CK-MB i prøven mærkes med alkalifosphat og samles på den elektrokemiske sensors overflade under en inkubationsperiode på ca. tre minutter. Prøven og overskydende enzymkonjugat skylles af sensorerne. I skyllevæsken findes der et substrat til alkalifosphat-enzymet. Enzymet, der er bundet til antistof/antigen/antistof-sandwichen, spalter substratet og frigør et elektrokemisk detekterbart produkt. Den elektrokemiske (amperometriske) sensor måler dette enzymprodukt, som er proportionalt med koncentrationen af CK-MB i prøven.

Indhold

Hver i-STAT CK-MB kassette indeholder en prøveindgang, sensorer til påvisning af CK-MB som beskrevet ovenfor og alle nødvendige reagenser til udførelsen af målingen. Kassetten indeholder en buffer og konserveringsmidler. En liste med reaktive bestanddele er vist her:

Reaktive bestanddele	Biologisk kilde	Minimumsmængde
Antistof/alkalisk fosfatasekonjugat	Murin IgG : Bovin tarm	0,013 µg
IgG	Caprin IgG : Murin IgG	4 µg
Natriumaminophenylphosphat	Ikke relevant	0,9 mg
Heparin	Svinetarm	0,45 IU

Metrologisk påviselighed

i-STAT systemets analyse af kreatinkinase-MB (CK-MB) måler kreatinkinase-MB koncentrationsmængden i plasma eller plasmafraktionen af venøst fuldblod (måleenhed ng/mL) for *in vitro* diagnostisk anvendelse. Kreatinkinase-MB værdier, der er tildelt i-STAT System kontroller, kan henføres til American Association of Clinical Chemists (AACC rekombinant human CK-MB fra Seradyn Inc.) kalibrator for standardiseringen af analyser af kreatinasemasse. i-STAT System kontroller og kalibreringsverificeringsmaterialer er udelukkende valideret til anvendelse sammen med i-STAT System, og tildelte værdier kan ikke med sikkerhed ombyttes med andre metoder. Yderligere oplysninger om metrologisk påviselighed kan fås fra Abbott Point of Care Inc.

Rapportérbart område

i-STAT CK-MB analysen rapporterer 0,0 til 150,0 ng/mL (µg/L). Prøver, der ligger over det rapporterbare område, medfører ">150.0 ng/mL" på analysatorens display.

Referenceområde

Fuldbloods- og plasmaprøver fra 161 tilsyneladende raske donorer blev analyseret to gange ved hjælp af 3 forskellige lots af i-STAT CK-MB kassetter. Resultatområdet på 0 til 95 % lå fra 0,0 ng/mL (µg/L) til 3,5 ng/mL (µg/L).

Bemærk: Hver enkelt institution skal fastlægge sit eget referenceområde ved hjælp af i-STAT CK-MB analysen.

Klinisk signifikans

Det er rapporteret, at CK-MB-masse kan være nyttigt ved diagnosticering af myokardieinfarkt, risikoen for nye infarkter og størrelsen på infarkterne.

For at få den optimale diagnostiske nytte skal en kardiell markør være specifik for kardielt væv, frigøres hurtigt i blodbanen med et direkte proportionelt forhold mellem omfanget af den myokardielle skade og det målte niveau af markøren og forblive i blodet tilstrækkeligt længe til at den kan levere et passende diagnostisk tidsvindue.¹

Kreatinkinase (CK) er et dimerisk enzym, der primært findes i hjerne- og muskeltvæv. Der findes 3 isoformer af kreatinkinase: BB, MM og MB. BB findes primært i hjernen. Skeletmuskulatur indeholder primært MM-isoformen med spor af MB (estimeret på 1-4 % af CK-aktiviteten). Hjertemuskulatur indeholder ligeledes primært MM-isoformen men højere mængder af MB, typisk ca. 20 % af CK-aktiviteten.² Serum fra raske individer indeholder typisk MM-isoformen og en lille mængde af MB-isoformen. CK-MB kan frigives i blodbanen af forskellige årsager, herunder skader på skeletmuskulaturen og myokardieskader.

Stigningen af CK-MB i blodbanen forekommer 4-6 timer efter en myokardieinfarkt (MI). Koncentrationen topper efter ca. 24 timer og vender tilbage til baseline efter 36-72 timer. Da CK-MB-niveauet ikke er kardielt specifikt, er resultaterne for en enkelt test ikke indikativ for en myokardieinfarkt (MI). En MI diagnosticeres typisk på baggrund af mønstret af CK-MB-analyser, der foretages med 3 timers intervaller i en periode på 6-9 timer eller med 6-8 timers intervaller i en periode på 24 timer.

Selvom de kardielt specifikke troponiner, troponin I (cTnI) og troponin T (cTnT), nu betragtes som de valgte biokemiske markører til evaluering af akutte koronarsyndromer (ACS) såsom myokardieinfarkt med og uden ST-stigning og ustabil angina, kan CK-MB også anvendes som en sekundær markør ved diagnosticering af myokardieinfarkter og måling af graden af myokardiell nekrose. Eftersom lave CK-MB-niveauer kan detekteres i blod fra raske personer, kan enhver CK-MB-værdi over den 95. percentil være indikativ for en vis grad af myokardiell nekrose.¹ Hver enkelt institution skal fastlægge sit eget referenceområde for dens patientpopulation, og dette område skal anvendes til at fastlægge en passende grænse til indikation af akut myokardieinfarkt (AMI).

Overensstemmelsesdokumentet fra European Society of Cardiology / American College of Cardiology bemærker, at CK-MB i de kliniske omgivelser for nye infarkter kan være mere nyttig til overvågning af MI end kardiel troponin I (cTnI) eller kardiel troponin T (cTnT), eftersom CK-MB kun er forhøjet i 2-4 dage efter en MI i modsætning til op til 5 dage for cTnI eller 10 dage for cTnT.^{3,4,5,6,7} Kliniske forsøg har også påvist et tæt forhold mellem den myokardielle skades omfang (infarktens størrelse) efter MI og øgede CK-MB-massekoncentrationer i serum.⁸ På samme måde er der observeret en betydelig korrelation mellem CK-MB-estimerede infarktstørrelser og venstreventrikulær ekkokardiografi.⁸

Andre forhold, som involverer skader på skeletmuskulaturen, såsom uheld, stumpe traumer, alvorlige forbrændinger og overdreven motion, eller myopatiske lidelser, såsom myocarditis, der ikke er sekundære til iskæmiske koronararterielidelser, kan også føre til skader på skeletmuskulaturen eller myokardiet og evt. føre til stigninger af CK-MB-koncentrationerne i blod. Disse forhold skal tages i betragtning ved fortolkning af resultaterne, og CK-MB-niveauet skal anvendes i forbindelse med kliniske symptomer, tegn, patientens anamnese og EKG-ændringer.^{1,9}

Præstationskarakteristika

Præcisionsdata blev indsamlet på flere steder på følgende måder: Duplikater af hver kontrol blev målt hver dag for hver af de tre kassetelots i en periode på 20 dage, så der blev foretaget i alt 120 gentagelsesmålinger. Gennemsnitsstatistikken vises herunder.

Metodesammenligningsdataene blev indsamlet ved hjælp af CLSI-retningslinjen EP9-A2.¹⁰ Venøse blodprøver blev opsamlet i hepariniserede lufttomme glas og analyseret to gange på i-STAT System. En del af prøven blev centrifugeret, og det separerede plasma blev analyseret to gange på i-STAT System og sammenligningsmetoden inden for 1 time efter prøvetagning.

Deming-regressionsanalyse¹¹ blev udført på den første gentagelse af hver prøve. I metodesammenligningstabellen er n antallet af prøver i det første datasæt, Sxx og Syy refererer til unøjagtighedsestimater baseret på gentagelserne af henholdsvis de sammenlignende metoder og i-STAT metoderne. Sy.x er estimatets standardfejl, og r er korrelationskoefficienten.*

Metodesammenligninger kan variere fra sted til sted på grund af forskelle i prøvehåndtering, kalibrering af sammenligningsmetode og andre stedspecifikke variabler.

Undersøgelser af interferenser blev baseret på CLSI-retningslinjen EP7-A.¹²

*Den sædvanlige advarsel, der er relateret til brugen af regressionsanalyse, er opsummeret her som en påmindelse: For alle analytter gælder det, at "hvis dataene er i et begrænset område, er estimatet for regressionsparametrene relativt upræcist og kan være tendentiøst. Forudsigelser på baggrund af disse estimater kan derfor være ugyldige".¹⁰ Korrelationskoefficienten, r, kan bruges til at løse dette problem ved at fungere som en retningslinje til at vurdere tilstrækkeligheden af sammenligningsmetodens område. Som rettesnor kan dataområdet betragtes som tilstrækkeligt, hvis $r > 0,975$.

Præcisionsdata (ng/mL)

Plasmakontrol	Gennemsnit	SD	% CV
Niveau 1	5,9	0,7	11,9
Niveau 2	25,8	2,7	10,4
Niveau 3	90,1	9,0	10,0

Metodesammenligning (ng/mL)

Abbott AxSYM

n	263
Sxx	1,84
Syy	2,66
Hældningskoef- ficient	1,01
Int't	-0,19
Sy.x	3,98
Xmin	0,04
Xmax	224
r	0,994

Analytisk sensitivitet

Sensitiviteten for CK-MB-metoden er 0,6 ng/mL, hvilket er det laveste CK-MB-niveau, der kan skelnes fra nul. Den analytiske sensitivitet defineres som to standardafvigelse, der forbindes med en nulkalibrator. Den analytiske sensitivitet blev estimeret ved anvendelse af et kontrolmateriale med < 1 ng/mL CK-MB under en 20 dages præcisionsundersøgelse, hvor tre separate lots med CK-MB testkassetter blev testet to gange vha. en pulje på 6 i-STAT 1 analysatorer med i alt 120 testresultater.

Analytisk specificitet

CK-MB-metoden er specifik for kreatinkinase MB-isoenzymet. Følgende muskelproteiner, som havde en ubetydelig effekt på det målte CK-MB, blev analyseret.

Krydsreaktant	Koncentration	Krydsreaktivitetsprocent
CK-MM (skelet)	10000 ng/mL	Ikke detekterbar
CK-BB (hjerne)	100 ng/mL	Ikke detekterbar

Restitution

Fortyndingslineariteten for i-STAT CK-MB analysen blev undersøgt med hepariniseret fuldblods- og plasmaprøver fra 3 forskellige donorer. For hver donor blev der anvendt den originale CK-MB negative prøve og en prøve tilsat CK-MB. Denne proces gav tre CK-MB positive fuldblodsprøver, som derefter blev analyseret to gange for hver af de tre separate i-STAT CK-MB kassetelots. Disse fuldblodsprøver blev derefter fortyndet med samme mængde af det oprindelige fuldblod uden tilsætning og analyseret to gange. CK-MB restitution blev beregnet ud fra dataene herfra.

Plasmaen fra disse tre donorer blev kombineret i ens mængder og alle parvise kombinationer. Disse kombinationer blev derefter analyseret to gange for hver af de tre separate i-STAT CK-MB kassetelots. CK-MB restitution for hvert par blev beregnet ud fra gennemsnittet af de 6 resultater. % restitution er angivet i tabellen herunder.

Fuldblod

Prøve	Koncentration	Fortyndet koncentration	% restitution
	(ng/mL)	(ng/mL)	
A	73,24	40,73	108,7%
B	8,90	6,07	101,5%
C	47,74	26,91	109,3%

Plasma

Prøve	Koncentration	Fortyndet koncentration	% restitution
	(ng/mL)	(ng/mL)	
A	73,24	—	—
B	8,90	—	—
C	47,74	—	—
A+B	—	42,17	102,7%
B+C	—	30,85	108,9%
A+C	—	63,95	105,7%

Målebegrænsninger

Frekvensen af nedsatte resultater påvirkes af atmosfærisk tryk. Antallet af nedsatte resultater kan blive forøget i større højder (aftagende barometertryk) og kan blive vedvarende, hvis testning udføres mere end 2286 meter over havoverfladen. Hvis manglen på resultater ikke er acceptabel, anbefaler i-STAT at have en alternativ testmetode til rådighed.

Prøver fra patienter, der har været eksponeret for dyr, eller som har været genstand for terapeutiske eller diagnostiske procedurer med anvendelse af immunoglobuliner eller reagenser, der er afledt af immunoglobuliner, kan indeholde antistoffer, f.eks. HAMA eller andre heterofile antistoffer, der kan interferere med immunoassays og frembringe fejlbehæftede resultater.¹³⁻¹⁹ Der er rapporteret om generering af eventuelt interfererende antistoffer som reaktion på bakterieinfektioner.¹³ Da dette produkt indeholder reagenser, der minimerer virkningen af disse interferenser, og QC-algoritmer, der er udformet til at detektere disse virkninger, bør muligheden for interferenser, der forårsager fejlbehæftede resultater, omhyggeligt vurderes i tilfælde med uoverensstemmelser i de kliniske informationer.

Delvist koagulerede prøver kan medføre forhøjede CK-MB aflæsninger, der ligger over referenceområdet, og fejl i kvalitetskontrolkoder. Dette forhindres ved, at man efter udtagning af fuldblodsprøven i et hepariniseret prøveglas vender prøven forsigtigt om mindst 10 gange for at sikre en ensartet opløsning af heparinantikoagulansen.

Kraftigt hæmolyserede prøver kan medføre nedsat alkalifosphat-aktivitet, hvilket resulterer i nedsat detektering af CK-MB, øgede analysebaggrunde og/eller fejl i kvalitetskontrolkoder.

Hæmatokritværdier i området 0 -70 % PCV har vist sig ikke at påvirke resultater. Prøver med hæmatokritværdier over dette område har udvist større måleunøjagtighed og fejl i kvalitetskontrolkoder.

Analysatoren skal forblive på en jævn flade med skærbilledet vendt opad under målingen. Hvis analysatoren bevæges under måling, kan hyppigheden af undertrykte resultater eller kvalitetskontrolkoder øges. Den håndholdte analysator anses for at være placeret på en jævn overflade, når den benyttes, mens den sidder i Downloader/Recharger.

Interferensundersøgelser

Følgende stoffer havde ingen effekt af betydning (mindre end 10 %) på CK-MB metoden ved de angivne koncentrationer, da de blev tilsat en plasma-pulje, der indeholdt ca. 20 ng/mL kreatinkinase MB isoenzym:

Forbindelse	Testniveau ($\mu\text{mol/L}$ medmindre andet er angivet)
Acetaminofen	1660
Allopurinol	294
Ampicillin	152
Ascorbinsyre	227
Acetylsalicylsyre	3330
Atenolol	37,6
Koffein	308
Captopril	23
Chloramphenicol	155
Diclofenac	169
Digoxin	6,15
Dopamin	5,87
Enalaprilat	0,86
Erythromycin	81,6
Furosemid	181
Natriumheparin	90 U/mL
Ibuprofen	2425
Isosorbiddinitrat	636
Methyldopa	71
Nikotin	6,2
Nifedipin	1156
Phenytoin	198
Propranolol	7,71
Salicylsyre	4340
Theophyllin	222
Verapamil	4,4
Warfarin	64,9

Referencer

1. Braunwald, E, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients with Unstable Angina). J Am Coll Cardiol 2002, 40: 1366-1374.
2. D.W. Moss, A.R. Henderson, "Enzymes" in Tietz Textbook of Clinical Chemistry – Second Edition, C.A. Burtis and E.R. Ashwood, eds. (Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1994).
3. Apple FS, Murakami MA. Cardiac Troponin and Creatine Kinase MB Monitoring during In-Hospital Myocardial Reinfarction, Clin Chem 2005, 51(2): 460-463.
4. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 2000, 36: 970-1062.
5. Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee. Myocardial infarction defined – a consensus document of the joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 2000, 36: 959-969.
6. Jaffe AS, Ravkilde J, Roberts R, Naslund U, Apple FS, Galvani M, et al. It's time for a change to a troponin standard. Circulation 2000, 102: 1216-1220.
7. Newby LK, Alpert JS, Ohman EM, Thygesen K, Califf RM. Changing the diagnosis of acute myocardial infarction: implications for practice and clinical investigations. Am Heart J 2002, 144: 957-980.
8. Apple FS, Sharkey SW, Falahati A, Murakami MA, Mitha N, Christensen D. Assessment of left ventricular function using serum cardiac troponin I measurements following myocardial infarction. Clinica Chimica Acta 1998, 272: 59-67.
9. A.S. Maisel, "Point-of-Care Diagnosis and Management of Myocardial Infarction and Congestive Heart Failure" in Principles & Practice of Point-of-Care Testing, G.J. Kost, ed. (Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002).
10. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Method Comparison and Bias Estimation Using Patient Samples; Approved Guideline – Second Edition*. CLSI document EP9-A2 [ISBN 1-56238-472-4]. Clinical and Laboratory Standards Institute, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898, USA 2002.
11. P.J. Cornbleet and N. Gochman, "Incorrect Least-Squares Regression Coefficients in Method-Comparison Analysis," Clinical Chemistry 25:3, 432 (1979).
12. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) *Interference Testing in Clinical Chemistry; Approved Guideline*. CLSI document EP7-A [ISBN 1-56238-480-5]. Clinical and Laboratory Standards Institute, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898, USA 2002.
13. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Immunoassay Interference by Endogenous Antibodies; Proposed Guideline*. CLSI document I/LA30-P (ISBN 1-56238-633-6) Clinical and Laboratory Standards Institute, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-4898 USA, 2007.
14. Bjerner et al. Immunometric Assay Interference: Incidence and Prevention. Clin. Chem. 2002; 48:613.
15. Kricka, Interferences in Immunoassays - Still a Threat. Clin. Chem. 2000; 46:1037.
16. Schroff et al. Human anti-murine immunoglobulin responses in patients receiving monoclonal antibody therapy. Cancer Res. 1985; 45:879.
17. Primus et al. "Sandwich"-type immunoassay of carcinoembryonic antigen in patients receiving murine monoclonal antibodies for diagnosis and therapy. Clin. Chem. 1988: 34:261.
18. Nahm et al. Heteroantibody: phantom of the immunoassay. Clin. Chem. 1990; 36:829.
19. Boscata et al. Heterophilic antibodies: a problem for all immunoassays. Clin. Chem. 1988: 34:27.

i-STAT er et registreret varemærke, der tilhører virksomhedsgruppen Abbott i forskellige jurisdiktioner.



Abbott Point of Care Inc.
Abbott Park, IL 60064 • USA



Emergo Europe
Prinsessegracht 20
2514 AP The Hague
The Netherlands



©2018 Abbott Point of Care Inc. All rights reserved. Printed in USA