



CREATINE KINASE MB/ (CK-MB)

Gebruik

De i-STAT® CK-MB-test is een *in vitro* diagnostische test voor de kwantitatieve bepaling van creatinekinase-MB-massa in volbloed- of plasmamonsters. De bepaling van CK-MB kan worden gebruikt als hulpmiddel bij de diagnose en behandeling van een myocardinfarct (MI).

Uitleg van de methode

De i-STAT CK-MB-testcartridge maakt gebruik van een enzyme-linked immunosorbant assay (ELISA)-methode op twee locaties. Antilichamen specifiek voor een epitoom die uniek is voor de CK-MB-subeenheid, en die dus geen CK-MM of CK-BB binden, bevinden zich op de elektrochemische sensor die op een siliciumchip is aangebracht. Op een andere locatie op de siliciumchip van de sensor is een antilichaam/alkalische fosfatase enzymconjugaat geplaatst dat specifiek is voor een epitoom op de B-subeenheid van creatinekinase. Door de specificiteit van het conjugaatantilichaam voor de B-subeenheid kan dit conjugaat CK-MB en CK-BB herkennen, maar niet CK-MM. Het volbloed- of plasmamonster wordt in aanraking gebracht met de sensors, waardoor het enzymconjugaat in het monster kan oplossen. De CK-MB in het monster wordt gelabeld met alkalische fosfatase en wordt tijdens een incubatieperiode van ongeveer drie minuten op het oppervlak van de elektrochemische sensor gevangen. Het monster wordt samen met het overtollige enzymconjugaat van de sensoren afgespoeld. In de spoelvloeistof bevindt zich een substraat voor het alkalische fosfatase-enzym. Het enzym dat aan de antilichaam/antigeen/antilichaam-sandwich is gebonden, klieft het substraat, waarbij een elektrochemisch aantoonbaar product vrijkomt. De elektrochemische (amperometrische) sensor meet dit enzymproduct dat evenredig is aan de concentratie CK-MB in het monster.

Inhoud

Elke i-STAT CK-MB-cartridge bestaat uit een monsterinlaat, sensoren voor de detectie van CK-MB zoals hierboven beschreven en alle benodigde reagentia voor het uitvoeren van de test. De cartridge bevat een buffer en conserveermiddelen. Hieronder staat een lijst met reactieve ingrediënten.

Reactief ingrediënt	Biologische bron	Minimum hoeveelheid
Conjugaat van antilichaam en alkalisch fosfatase	Muizen-IgG : runderdarm	0,013 µg
IgG	Geit-IgG : muizen-IgG	4 µg
Natriumaminofenylfosfaat	Niet van toepassing	0,9 mg
Heparine	Varkensdarm	0,45 IU

Metrologische traceerbaarheid

De i-STAT System-test voor creatinekinase-MB (CK-MB) bepaalt de concentratie stofhoeveelheid creatinekinase-MB in plasma of in de plasmafractie van veneus volbloed (maateenheid ng/mL) voor *in vitro* diagnostisch gebruik. De creatinekinase-MB-waarden die zijn toegewezen aan de i-STAT System-controle-oplossingen zijn conform de kalibrator voor de standaardisatie van creatinekinase-massametingen van de American Association of Clinical Chemists (AACC recombinant human CK-MB van Seradyn Inc.). De middelen voor controle en kalibratieverificatie van het i-STAT-systeem zijn alleen gevalideerd voor gebruik in combinatie met het i-STAT-systeem en de toegewezen waarden hoeven niet uitwisselbaar te zijn met waarden verkregen met andere methoden. Meer informatie over metrologische traceerbaarheid is te verkrijgen bij Abbott Point of Care Inc.

Meetbaar bereik

De i-STAT CK-MB-test rapporteert 0,0 tot 150,0 ng/mL ($\mu\text{g/L}$). Bij monsters die buiten meetbare bereik vallen verschijnt de melding '>150.0 ng/mL' op het scherm van de analysator.

Referentiebereik

Volbloed- en plasmamonsters afkomstig van 161 ogenschijnlijk gezonde donoren werden in tweevoud beoordeeld met behulp van drie verschillende zendingen i-STAT CK-MB-cartridges. De 0 tot 95% marge in de resultaten omvatte 0.0 ng/mL ($\mu\text{g/L}$) tot 3.5 ng/mL ($\mu\text{g/L}$).

Opmerking: Elke instelling dient een eigen referentiebereik vast te stellen met behulp van de i-STAT CK-MB-assay.

Klinische betekenis

CK-MB-massa kan volgens de literatuur van dienst zijn als hulpmiddel bij de diagnose van myocardinfarct, re-infarct, en om de ernst van het infarct vast te stellen.

Voor optimaal diagnostisch nut moet een cardiac marker specifiek zijn voor hartweefsel, snel worden vrijgegeven aan de bloedsomloop met een direct, evenredige relatie tussen de ernst van het myocardletsel en de gemeten concentratie van de marker, en moet de marker lang genoeg in het bloed aanwezig blijven om een praktisch haalbare periode op te leveren waarin de diagnose kan worden gesteld.¹

Creatinekinase (CK) is een dimeer enzym dat voornamelijk voorkomt in hersen- en spierweefsel. Er bestaan drie isovormen van creatinekinase: BB, MM en MB. BB komt voornamelijk voor in de hersenen. Skeletspieren bevatten voornamelijk de isovorm MM, met sporen van MB (naar schatting 1-4% van de CK-activiteit). Hartspieren bevatten ook voornamelijk de isovorm MM, maar hogere hoeveelheden MB, gewoonlijk circa 20% van de CK-activiteit.² Serum uit gezonde personen bevat gewoonlijk de isovorm MM en een kleine hoeveelheid van de isovorm MB. CK-MB kan worden afgegeven aan de bloedsomloop als gevolg van verschillende gebeurtenissen, waaronder skeletspierletsel en myocardlaesies.

De toename van de CK-MB-concentratie in de bloedsomloop doet zich gewoonlijk 4-6 uur na een myocardinfarct (MI) voor. De concentratie is na circa 24 uur op zijn hoogst en keert na 36-72 uur weer terug naar de uitgangswaarde. Aangezien het niveau van CK-MB niet specifiek afhankelijk is van het hart, is de uitslag van één test geen indicator van een myocardinfarct (MI). Gewoonlijk wordt de diagnose MI gesteld op basis van het patroon dat zich aftekent in CK-MB-analyses die zijn uitgevoerd met tussenpozen van 3 uur gedurende een periode van 6 tot 9 uur of met tussenpozen van 6 tot 8 uur gedurende een periode van 24 uur.

Hoewel de hartspecifieke troponinen, troponine I (cTnI) en troponine T (cTnT) tegenwoordig worden beschouwd als de best geschikte biochemische markers bij de evaluatie van acuut coronair syndroom (ACS), waaronder myocardinfarct met ST-elevatie en instabiele angina, kan CK-MB ppl worden gebruikt als secundaire marker als hulpmiddel bij de diagnose van myocardinfarct en voor het meten van de ernst van de myocardnecrose. Aangezien CK-MB kan worden waargenomen in het bloed van gezonde personen, kan elke CK-MB-waarde boven het 95e percentiel een indicatie vormen van enige maat van myocardnecrose. Elke instelling dient een eigen referentiebereik vast te stellen voor haar patiëntenpopulatie en aan de hand van dit bereik dient een grens te worden bepaald die indicatief wordt geacht voor acuut myocardinfarct (AMI).

In het consensusdocument van de European Society of Cardiology / American College of Cardiology wordt opgemerkt dat in de klinische setting van een reïnfarct CK-MB nuttiger kan zijn voor de bewaking op MI dan harttroponine I (cTnI) en harttroponine T (cTnT), omdat de CK-MB-spiegel slechts 2-4 dagen na een MI verhoogd blijft, terwijl dit voor cTnI 5 dagen is en voor cTnT 10 dagen.^{3,4,5,6,7} Uit klinische onderzoeken is ook gebleken dat er een nauwe relatie bestaat tussen de ernst van het letsel aan het myocard (de grootte van het infarct) na MI en een verhoogde CK-MB-massaconcentratie in serum.⁸ Zo zijn ook significante correlaties waargenomen tussen op basis van CK-MB geschatte infarctgroottes en bepalingen op basis van echocardiografie van het linker ventrikel.⁸

Andere toestanden met skeletspierletsel als gevolg, zoals ongevallen, stomp trauma, ernstig brandletsel en extreme inspanningen of myopathische aandoeningen zoals myocarditis, die niet het gevolg zijn van ischemische coronaire arterie-aandoeningen, kunnen eveneens leiden tot skeletspier- of myocardletsel en in potentie tot een stijging van de bloedconcentraties CK-MB leiden. Deze mogelijke oorzaken moeten in overweging worden genomen bij het interpreteren van de resultaten. De CK-MB-spiegel dient te worden geëvalueerd in combinatie met klinische symptomen, verschijnselen, de anamnese en veranderingen in het ECG.^{1,9}

Prestatiekenmerken

Precisiegegevens werden als volgt in meerdere ziekenhuizen verzameld: Duplicaten van elke controle-oplossing werden dagelijks getest gedurende 20 dagen met drie partijen cartridges, met als resultaat in totaal 120 duplo's. De gemiddelde statistische gegevens staan hieronder weergegeven.

Gegevens van methodevergelijking werden verzameld met behulp van CLSI-richtlijn EP9-A2.¹⁰ Veneuze bloedmonsters werden afgenomen in gehepariniseerde vacuümbuizen en in tweevoud geanalyseerd op het i-STAT System. Een deel van het monster werd gecentrifugeerd en het afgescheiden plasma werd in tweevoud op het i-STAT System geanalyseerd met de vergelijkende methode binnen 1 uur na afname.

Er werd een Deming-regressieanalyse¹¹ uitgevoerd op het eerste exemplaar van elk monster. In de tabel voor methodevergelijking staat n voor het aantal monsters in de eerste gegevensset en verwijzen Sxx en Syy naar de onnauwkeurigheidsberekeningen op basis van de duplicaten van respectievelijk de vergelijkende en de i-STAT methode. Sy.x is de standaardfout van de berekening en r is de correlatiecoëfficiënt.*

Methodevergelijkingen kunnen per laboratorium verschillen door verschillen in de omgang met monsters, kalibratie van de vergelijkende methode en andere laboratoriumspecifieke variabelen.

Interferentiestudies waren gebaseerd op CLSI-richtlijn EP7-A.¹²

*De gebruikelijke waarschuwing bij het gebruik van regressieanalyse wordt hier ter herinnering samengevat. Voor elke te analyseren stof geldt dat 'als de gegevens binnen een smal bereik worden verzameld, de berekening van de regressieparameters betrekkelijk onnauwkeurig is en vertekend kan zijn. Derhalve kunnen voorspellingen op basis van deze berekeningen ongeldig zijn.'¹⁰ De correlatiecoëfficiënt, r, kan als richtlijn bij de beoordeling van de geschiktheid van het bereik van de vergelijkende methode worden gebruikt om dit probleem te ondervangen. Als richtsnoer kan worden aangehouden dat bij $r > 0,975$ het gegevensbereik als geschikt kan worden beschouwd.

Nauwkeurighedsgegevens (ng/mL)

Plasmacontrole	Gemiddeld	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

Vergelijkingsmethode (ng/mL)

Abbott AxSYM

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

Analytische gevoelheden

De gevoeligheid van de CK-MB-methode is 0,6 ng/mL, wat de laagste CK-MB-waarde is die onderscheiden kan worden van nul. De analytische gevoeligheid is gedefinieerd als twee standaarddeviaties geassocieerd met een nulcalibrator. De analytische gevoeligheid werd geschat met een controlemiddel met < 1 ng/mL CK-MB tijdens een 20 dagen durende precisiestudie waarbij drie aparte partijen van CK-MB testcartridges in tweevoud getest werden met gebruik van een pool van zes i-STAT 1 analysators voor totaal 120 testuitslagen.

Analytische specificiteit

De CK-MB-methode is specifiek voor het isoenzym creatinekinase-MB. De volgende spiereiwitten bleken bij tests een non-significante invloed te hebben op de gemeten CK-MB.

Kruisreactant	Concentratie	Percentage kruisreactiviteit
CK-MM (uit skeletspier)	10000 ng/mL	Niet detecteerbaar
CK-BB (uit hersenen)	100 ng/mL	Niet detecteerbaar

Herstel

De verdunningslineariteit van de i-STAT CK-MB-test werd onderzocht met behulp van gehepariniseerd volbloed- en plasmamonsters afkomstig van drie verschillende donoren. Voor elke donor werd het originele CK-MB-negatieve monster en een CK-MB controlemonster geprepareerd. Hieruit kwamen drie CK-MB-positieve volbloedmonsters voort, die vervolgens in tweevoud werden onderzocht met elk van de drie afzonderlijke zendingen i-STAT CK-MB-cartridges. Deze volbloedmonsters werden verdund met behulp van een gelijke hoeveelheid van het originele volbloed zonder toevoegingen en in tweevoud onderzocht. Uit de gegevens van dit volbloed werd het CK-MB-herstel berekend.

Het plasma afkomstig van deze drie donoren werd gecombineerd in gelijke hoeveelheden en alle paarsgewijze combinaties. Deze combinaties werden vervolgens in tweevoud onderzocht voor elk van de drie afzonderlijke zendingen i-STAT CK-MB-cartridges. De CK-MB-recovery voor elk paar werd berekend aan de hand van het gemiddelde voor de zes resultaten. De % recoveries zijn vermeld in de tabellen hieronder.

Volbloed

Monster	Concentratie	Concentratie in verdunning	% recovery
	(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

Monster	Concentratie	Concentratie in verdunning	% recovery
	(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%

Test Beperkingen

De frequentie van onderdrukte resultaten wordt door de atmosferische druk beïnvloed. Onderdrukte resultaatspercentages kunnen stijgen in hoger gelegen gebieden (verminderde luchtdruk) en kunnen persistent worden op 7500 voet boven zeespiegel. Wanneer de niet-beschikbaarheid van resultaten onaanvaardbaar is, raad i-STAT aan om over een alternatieve testmethode te beschikken.

Monsters van patiënten die zijn blootgesteld aan dieren die therapeutische of diagnostische procedures ondergingen waarbij immunoglobulinen of reagentia die waren afgeleid van immunoglobulinen werden gebruikt, kunnen antilichamen, bijv. HAMA of andere heterofiele antilichamen bevatten, die immunoassays kunnen verstoren en foutieve resultaten produceren.¹³⁻¹⁹ De aanmaak van potentieel versturende antilichamen als respons op bacteriële infecties is gemeld.¹³ Hoewel dit product reagentia bevat die het effect van deze storende lichamen minimaliseren, en QC-algoritmen die zijn ontworpen om hun effecten te detecteren, moet de mogelijkheid van storingen veroorzakende foutieve resultaten zorgvuldig worden geëvalueerd in gevallen waarin sprake is van inconsistenties in de klinische informatie.

Gedeeltelijk gestolde monsters kunnen resulteren in verhoogde CK-MB-waarden boven het referentiebereik en in fouten in de kwaliteitscontrolecode. Om dit te voorkomen moet het monster, na afname van het volbloedmonster in een gehepariniseerde afnamebuis, voorzichtig minimaal 10 keer omgekeerd worden om een gelijkmatige verdeling van het heparine-anticoagulant te waarborgen.

Grotendeels gehemolyseerde monsters kunnen een verminderde alkalische fosfatase-activiteit veroorzaken, wat leidt tot een verminderde detectie van CK-MB, verhoogde assayachtergronden en/of kwaliteitscontrolecodes.

Van hematocrieten tussen 0-70 % PCV is aangetoond dat ze de uitslagen niet beïnvloeden. Van monsters met hematocrietwaarden boven deze marge is gebleken dat zij de tests en de kwaliteitscontrolecodes onnauwkeuriger maken.

De analysator moet tijdens het testen op een vlak oppervlak met het scherm naar boven blijven staan. Een beweging van de analysator tijdens de test kan de frequentie van onderdrukte resultaten of kwaliteitscontrolecodes verhogen. Een vlak oppervlak omvat ook het gebruik van het draagbaar toestel in de downloader/lader.

Testen interferentie

Bij toevoeging van de navolgende substanties aan een plasmapool die ongeveer 20 ng/mL van het isoenzym creatinekinase-MB bevatte, werd bepaald dat ze geen significant effect (minder dan 10%) hebben op de CK-MB-methode bij de aangegeven concentraties.

Substantie	Testniveau ($\mu\text{mol/L}$, tenzij anders is aangegeven)
Acetaminofen	1660
Allopurinol	294
Ampicilline	152
Ascorbinezuur	227
Acetylsalicylzuur	3330
Atenolol	37,6
Cafeïne	308
Captopril	23
Chloramfenicol	155
Diclofenac	169
Digoxine	6,15
Dopamine	5,87
Enalaprilat	0,86
Erythromycine	81,6
Furosemide	181
Natriumheparine	90 U/mL
Ibuprofen	2425
Isosorbidedinitraat	636
Methyldopa	71
Nicotine	6,2
Nifedipine	1156
Fenytoïne	198
Propranolol	7,71
Salicylzuur	4340
Theofylline	222
Verapamil	4,4
Warfarine	64,9

Literatuurverwijzingen

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 is een gedeponeerd handelsmerk van de Abbott Group of Companies in verscheidene rechtsgebieden.



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