



CREATIN-KINASE-MB-ISOENZYM/ (CK-MB)

Verwendungszweck

Der i-STAT® CK-MB-Test ist ein *In-vitro*-Diagnosteset zur quantitativen Messung der CK-MB-Masse in Vollblut- und Plasmaproben. CK-MB-Messungen können als Hilfsmittel für die Diagnose und Behandlung von Herzinfarkt verwendet werden.

Erklärung des Verfahrens

Die i-STAT CK-MB-Testkartusche verwendet eine Zwei-Stellen-Enzym-Immunoassay (ELISA)-Methode. Auf einem elektrochemischen Sensor auf einem Siliziumchip befinden sich Antikörper, die speziell gegen ein Epitop gerichtet sind, das nur auf der CK-MB-Untereinheit vorkommt. Sie binden daher nicht an das CK-MM- oder an das CK-BB-Isozym. An einer anderen Stelle des Sensorsiliziumchips befindet sich ein Konjugat aus Antikörper/alkalischer Phosphatase-Enzym, das speziell an ein Epitop auf der B-Untereinheit der Creatin-Kinase bindet. Aufgrund der Spezifität des Konjugatantikörpers für die B-Untereinheit kann dieses Konjugat CK-MB und CK-BB, aber nicht CK-MM erkennen. Die Vollblut- oder Plasmaprobe wird mit den Sensoren in Kontakt gebracht, wodurch das Enzymkonjugat in die Probe eindringen kann. Das CK-MB in der Probe wird mit alkalischer Phosphatase markiert und während einer Inkubationszeit von rund drei Minuten auf der Oberfläche des elektrochemischen Sensors erfasst. Die Probe sowie überschüssiges Enzymkonjugat wird von den Sensoren gewaschen. In der Waschflüssigkeit befindet sich ein Substrat für das alkalische Phosphatase-Enzym. Das an die Lagen von Antikörper/Antigen/Antikörper gebundene Enzym spaltet das Substrat und setzt dabei ein elektrochemisch erkennbares Produkt frei. Der elektrochemische (amperometrische) Sensor misst dieses Enzymprodukt, das proportional zur Konzentration von CK-MB in der Probe ist.

Inhalt

Jede i-STAT CK-MB-Kartusche umfasst einen Probeneinlass, Sensoren zur Erkennung des oben beschriebenen CK-MB sowie alle zur Messung erforderlichen Reagenzien. Die Kartusche enthält einen Puffer sowie Konservierungsstoffe. Unten finden Sie eine Liste der reaktiven Bestandteile:

Reaktiver Bestandteil	Biologische Herkunft	Mindestmenge
Konjugat aus Antikörper/alkalischer Phosphatase	Murines IgG : Rinderdarm	0,013 µg
IgG	Murines IgG : Rinderdarm	4 µg
Natrium-Aminophenylphosphat	Nicht Anwendbar	0,9 mg
Heparin	Schweinedarm	0,45 IU

Messtechnische Rückverfolgbarkeit

Der i-STAT Systemtest für Creatin-Kinase-MB-Isozym misst die Konzentration von Creatin-Kinase-MB-Isozym im Plasmaanteil von arteriellen, venösen oder kapillaren Vollblutproben (in ng/mL) für die *In-vitro*-Diagnose. Die Creatin-Kinase-MB-Werte der i-STAT Kontrolllösungen entsprechen dem Kalibrator der American Association of Clinical Chemists (AACC, rekombinantes humanes CK-MB von Seradyn Inc.) zur Standardisierung von Creatin-Kinase-Konzentrationsmessungen. i-STAT Systemkontrolllösungen und das Material für die Kalibrationsprüfung sind nur für das i-STAT System validiert. Die zugewiesenen Werte treffen für andere Verfahren u. U. nicht zu. Nähere Informationen zur messtechnischen Rückverfolgbarkeit erhalten Sie von der Abbott Point of Care Inc.

Messbereich

Der i-STAT CK-MB-Messbereich reicht von 0,0 bis 150,0 ng/mL ($\mu\text{g/L}$). Bei Proben, die über den Analysebereich hinausgehen, wird „>150,0 ng/mL“ auf dem Bildschirm des Analysators angezeigt.

Referenzbereich

Vollblut- und Plasmaproben von 161 augenscheinlich gesunden Spendern wurden doppelt und unter Verwendung dreier unterschiedlicher Chargen von i-STAT CK-MB-Kartuschen untersucht. Der Ergebnisbereich von 0 bis 95 % reichte von 0,0 ng/mL ($\mu\text{g/L}$) bis 3,5 ng/mL ($\mu\text{g/L}$).

Hinweis: Jede Einrichtung sollte einen eigenen Referenzbereich unter Verwendung des i-STAT CK-MB-Tests erstellen.

Klinische Signifikanz

CK-MB-Messungen können zur Diagnose eines Herzinfarktes (Myokardinfarkt, MI), eines erneuten Infarktes und der Größe des Infarktes herangezogen werden.

Für eine optimale Nützlichkeit für die Diagnose sollten Herzmarker auf Herzgewebe abgestimmt sein, schnell in den Blutstrom freigegeben werden, eine direkte proportionale Beziehung zwischen der Schwere der Herzmuskelverletzung und der gemessenen Markerstufe aufweisen und im Blut für eine ausreichend lange Zeit nachweisbar sein, um ein geeignetes Zeitfenster für die Diagnose nutzen zu können.¹

Creatin-Kinase (CK) ist ein dimeres Enzym, das vorwiegend im Gehirn und Muskelgewebe vorkommt. Es gibt 3 Isoformen der Creatin-Kinase: BB, MM und MB. BB kommt hauptsächlich im Gehirn vor. Skelettmuskulatur enthält überwiegend die MM-Isoform mit Spuren von MB (rund 1-4 % der CK-Aktivität). Auch der Herzmuskel enthält primär die MM-Isoform, aber auch höhere Mengen von MB (typischerweise etwa 20 % der CK-Aktivität).² Serum von gesunden Personen enthält normalerweise die MM-Isoform und geringe Mengen der MB-Isoform. CK-MB kann aufgrund unterschiedlicher Einwirkungen ins Blut abgegeben werden, beispielsweise bei einer Verletzung der Skelettmuskulatur oder einer Verletzung des Herzmuskels.

Zu einem Anstieg von CK-MB im Blut kommt es etwa 4-6 Stunden nach einem Herzinfarkt. Die Konzentration erreicht nach etwa 24 Stunden einen Spitzenwert und fällt anschließend nach 36-72 Stunden auf den Basiswert zurück. Da der CK-MB-Spiegel nicht herzspezifisch ist, sind die Ergebnisse eines einzelnen Tests nicht als Hinweis auf einen Herzinfarkt zu werten. Typischerweise erfolgt die Diagnose eines Herzinfarktes auf der Basis des Musters von mehreren CK-MB-Analysen, die im Abstand von 3 Stunden innerhalb von 6 bis 9 Stunden oder im Abstand von 6 bis 8 Stunden über 24 Stunden gemessen werden.

Obgleich die herzspezifischen Troponine Troponin I (cTnI) und Troponin T (cTnT) inzwischen als biochemische Marker der Wahl bei der Beurteilung akuter Koronarsyndrome (ACS), einschließlich eines ST-Hebungsinfarktes, eines Nicht-ST-Hebungsinfarktes und einer instabilen Angina pectoris, gelten, eignet sich CK-MB als sekundärer Marker zur Unterstützung der Diagnose eines Herzinfarktes und zur Messung des Ausmaßes der Herzmuskelnekrose. Da CK-MB im Blut gesunder Menschen im Allgemeinen nur in geringen Mengen gefunden wird, ist jeder CK-MB-Spiegel oberhalb der 95sten Perzentile als indikativ für Myokardnekrose zu betrachten.¹ Jede Einrichtung sollte für ihre Patientenpopulation ihren eigenen Referenzbereich erstellen, der zur Bestimmung eines geeigneten Grenzwertes für die Indikation eines akuten Herzinfarktes benutzt wird.

Ein Konsensuspapier der European Society of Cardiology / American College of Cardiology weist darauf hin, dass bei der klinischen Situation eines erneuten Infarktes CK-MB zur Überwachung des Patienten unter Umständen geeigneter sein kann als kardiales Troponin I (cTnI) oder kardiales Troponin T (cTnT), da der Spiegel an CK-MB nach einem Herzinfarkt nur 2-4 Tage erhöht bleibt, während der cTnI-Spiegel bis zu 5 Tage und der cTnT-Spiegel bis zu 10 Tage lang erhöht bleiben.^{3,4,5,6,7} Auch klinische Studien haben einen engen Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der Verletzung des Myokards (Infarktgröße) nach einem Herzinfarkt und der erhöhten Serumkonzentration von CK-MB aufgezeigt.⁸ Signifikante Korrelationen ergaben sich außerdem zwischen der aufgrund der CK-MB-Werte geschätzten Infarktgröße und dem Ergebnis einer linksventrikulären Echokardiographie.⁹

Andere Zustände mit Verletzungen des Skelettmuskelsystems, wie Unfälle, stumpfes Trauma, schwere Verbrennungen und extreme körperliche Belastung oder myopathische Erkrankungen wie eine Myokarditis, die nicht sekundär zu ischämischer Koronararterienkrankheiten sind, können ebenfalls zu Myokardverletzungen führen und können eine Erhöhung der CK-MB-Blutkonzentrationen verursachen. Diese Zustände sollten bei der Interpretation von Ergebnissen berücksichtigt werden und die CK-MB-Werte sind in Verbindung mit klinischen Symptomen, Anzeichen und Änderungen im EKG zu verwenden.^{1,9}

Leistungsmerkmale

Die Präzisionsdaten wurden folgendermaßen an mehreren Standorten erfasst: Duplikate jeder Kontrollflüssigkeit wurden über 20 Tage täglich für alle drei Lose der Kartuschen getestet (insgesamt 120 Wiederholungen). Die gemittelten statistischen Werte sind unten dargestellt.

Die Daten des Methodenvergleichs wurden gemäß CLSI -Richtlinie EP9-A2 gewonnen.¹⁰ Venöse Blutproben wurden in Heparin enthaltende Vakuümröhrchen entnommen und per Duplikatanalyse im i-STAT System ausgewertet. Ein Teil der Probe wurde zentrifugiert, und das abgeschiedene Plasma wurde mittels Duplikatanalyse in der Vergleichsmethode innerhalb von 1 Stunde nach der Entnahme untersucht.

Die Deming-Regressionsanalyse¹¹ wurde bei der ersten Wiederholung jeder Probe durchgeführt. In der Tabelle mit dem Methodenvergleich ist n die Anzahl der Proben im ersten Datensatz, und S_{xx} und S_{yy} beziehen sich auf Ungenauigkeitsschätzungen auf Grundlage der jeweiligen Duplikate der Vergleichsmethode und der i-STAT Methode, wobei $S_{y,x}$ der Standardfehler der Schätzung und r der Korrelationskoeffizient ist.*

Die Methodenvergleiche können aufgrund von Unterschieden bei der Probenhandhabung, der Vergleichsmethodenkalibrierung und anderen ortsspezifischen Variablen von Standort zu Standort voneinander abweichen.

Die Interferenzstudien wurden auf Grundlage der CLSI-Richtlinie EP7-A durchgeführt.¹²

* Die übliche Warnung bezüglich des Einsatzes der Regressionsanalyse wird hier zur Erinnerung zusammengefasst: Für Analyte gilt: Wenn die Daten in einem engen Bereich erfasst werden, sind die Schätzungen der Regressionsparameter relativ unpräzise und können verfälscht sein. Daher können anhand dieser Schätzungen gemachte Vorhersagen ungültig sein.¹⁰ Der Korrelationskoeffizient r kann als Richtwert zur Bewertung der Angemessenheit des Vergleichsmethodenbereichs dienen, um dieses Problem zu umgehen. Man kann den Datenbereich als adäquat bezeichnen, wenn $r > 0,975$.

Präzisionsdaten (ng/mL)

Plasma-Kontrollflüssigkeit	Mittelwert	Standardfehler	% 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

Methodenvergleich (ng/mL)

Abbott AxSYM

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

Analyseempfindlichkeit

Die Analyseempfindlichkeit der CK-MB-Methode ist 0,6 ng/mL, das niedrigste Niveau, das von Null unterschieden werden kann. Die Analyseempfindlichkeit ist definiert als zwei Standardabweichungen bei einem Nullkalibrator. Die Schätzung der Analyseempfindlichkeit erfolgte anhand eines Kontrollmaterials mit <1 ng/mL CK-MB. In einer Präzisionsstudie wurden über 20 Tage drei separate CK-MB-Kartuschenchargen in Duplikaten getestet. Hierzu wurden sechs i-STAT 1 Analyser verwendet und insgesamt 120 Testergebnisse ermittelt.

Analysespezifität

Die CK-MB-Methode ist spezifisch auf Creatin-Kinase-MB-Isozym abgestimmt. Die folgenden Muskelproteine wurden analysiert und es wurde festgestellt, dass sie nur eine unbedeutende Auswirkung auf gemessenes CK-MB haben.

Kreuzreaktant	Konzentration	Prozentuale Kreuzreaktivität
CK-MB (Skelettmuskel)	10000 ng/mL	Nicht nachweisbar
CK-BB (Gehirn)	100 ng/mL	Nicht nachweisbar

Erholung

Die Verdünnungslinearität des i-STAT CK-MB-Tests wurde mit heparinisierten Vollblut- und Plasmaproben von drei verschiedenen Spendern untersucht. Für jeden Spender wurde die CK-MB-negative Originalprobe und eine mit CK-MB versetzte Probe vorbereitet. Dieses Verfahren ergab drei CK-MB-positive Vollblutproben, die dann in Duplikaten für jede der drei separaten i-STAT CK-MB-Kartuschenchargen getestet wurden. Diese Vollblutproben wurden dann mit einer gleichen Masse des unversetzten Originalvollbluts verdünnt und im Duplikat getestet. Auf Grundlage dieser Vollblutdaten wurde die CK-MB-Erholung berechnet.

Das von diesen drei Spendern stammende Plasma wurde in gleichen Mengen und allen paarweisen

Kombinationen kombiniert. Diese Kombinationen wurden dann im Duplikat für jede der drei separaten i-STAT CK-MB-Kartuschenchargen getestet. Die CK-MB-Erhörung für jedes Paar wurde auf der Grundlage des Durchschnitts aller sechs Ergebnisse berechnet. Die Prozentsätze der Erholungen sind in den nachfolgenden Tabellen ausgeführt.

Vollblut

Probe	Konzentration (ng/mL)	Verdünnte Konzentration (ng/mL)	% Erholung
A	73,24	40,73	108,7%
B	8,90	6,07	101,5%
C	47,74	26,91	109,3%

Plasma

Probe	Konzentration (ng/mL)	Verdünnte Konzentration (ng/mL)	% Erholung
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%

Einschränkungen des Testverfahrens

Die Häufigkeit nicht ausgegebener Ergebnisse wird vom atmosphärischen Druck beeinflusst. In höheren Lagen (erniedrigter Luftdruck) kann die Anzahl der nicht ausgegebenen Ergebnisse erhöht sein. Bei der Durchführung von Tests in einer Höhe von über 2286 Metern über dem Meeresspiegel kann dies dauerhaft der Fall sein. i-STAT empfiehlt die Verfügbarkeit einer alternativen Testmethode, wenn Ergebnisse jederzeit verfügbar sein müssen.

Proben von Patienten, die mit Tieren in Kontakt kamen oder Therapiemaßnahmen erhalten bzw. Diagnoseverfahren unterzogen wurden, im Rahmen derer Immunglobuline oder aus Immunglobulinen gewonnene Reagenzien verwendet wurden, können Antikörper enthalten, z. B. HAMA oder andere heterophile Antikörper, die Immunoassays beeinträchtigen und zu fehlerhaften Ergebnissen führen können.¹³⁻¹⁹ Es wurde von der Erzeugung potenziell störender Antikörper als Reaktion auf bakterielle Infektionen berichtet.¹³ Obwohl dieses Produkt Reagenzien zur Minimierung der Auswirkungen dieser störenden Antikörper sowie QC-Algorithmen für die Erkennung dieser Auswirkungen enthält, sollte die Möglichkeit von Störungen, die zu fehlerhaften Ergebnissen führen können, in Fällen, in denen die klinischen Informationen nicht eindeutig sind, sorgfältig geprüft werden.

Teilweise geronnene Proben können erhöhte CK-MB-Messwerte zur Folge haben, die über dem Referenzbereich liegen; zudem können Fehler der Qualitätsprüfcodes auftreten. Um dies zu verhindern, sollte die Vollblutprobe bei der Entnahme in ein heparinisierendes Entnahmeröhrchen mindestens zehn Mal vorsichtig hin- und hergekippt werden, um eine gleichmäßige Auflösung des Heparin-Gerinnungshemmers sicherzustellen.

Grob hämolysierte Proben können eine verringerte alkalische Phosphataseaktivität zur Folge haben, was zur einer schlechteren Erkennung von CK-MB, verstärkten Testhintergründen und/oder Qualitätsprüfcodes führt.

Hämatokritwerte im Bereich von 0 -70 % PCV beeinträchtigen die Resultate nachgewiesenermaßen nicht. Proben, deren Hämatokritwerte oberhalb dieses Bereichs liegen, erhöhen nachgewiesenermaßen die Ungenauigkeit der Analyse und das Auftreten von Qualitätsprüffehlercodes.

Der Analysator muss während des Tests auf einer ebenen Oberfläche mit der Anzeige nach oben liegen. Wird der Analysator während des Tests bewegt, kann dies die Häufigkeit nicht ausgegebener Ergebnisse oder des Auftretens von Qualitätsprüf-codes erhöhen. Als ebene Oberfläche gilt auch der Betrieb des Handgerätes im Downloader/Recharger.

Interferenzttest

Bei den folgenden Substanzen wurden keine signifikanten Auswirkungen (weniger als 10 %) auf die CK-MB-Methode festgestellt, wenn sie in den angegebenen Konzentrationen einer Plasmasammlung hinzugefügt werden, die etwa 20 ng/mL Creatin-Kinase-MB-Isozym enthält:

Verbindung	Testniveau (µmol/L, sofern nicht anders angegeben)
Acetaminophen	1660
Allopurinol	294
Ampicillin	152
Ascorbinsäure	227
Acetylsalicylsäure	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
Natrium-Heparin	90 U/mL
Ibuprofen	2425
Isosorbiddinitrat	636
Methyldopa	71
Nikotin	6,2
Nifedipin	1156
Phenytoin	198
Propranolol	7,71
Salicylsäure	4340
Theophyllin	222
Verapamil	4,4
Warfarin	64,9

Referenzliteratur

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 ist eine eingetragene Marke der Abbott-Firmengruppe in verschiedenen Ländern.



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