



KREATINKINASE MB/ (CK-MB)

Bruksområde

i-STAT CK-MB-testen er en *in vitro*-diagnostisk test for kvantitativ måling av kreatinkinase-MB-masse i fullblods- eller plasmaprøver. CK-MB-målinger kan brukes som hjelpemiddel til diagnostisering og behandling av myokardinfarkt (MI).

Metodeforklaring

i-STAT CK-MB-testkassetten bruker en ELISA-metode (Enzyme-Linked ImmunoSorbant Assay) på to steder. Antistoffer som er spesifikke for en epitop som er unik for CK-MB-underenheten, og som derfor ikke binder CK-MM eller CK-BB, er plassert på en elektrokjemisk sensor fabrikkert på en silisumbrikke. Et antistoff / alkalisk fosfatase-enzymkonjugat som er spesifikt for en epitop på B-underenheten av kreatinkinase, er også avleiret et annet sted på sensorens silisumbrikke. Konjugatantistoffets spesifisitet overfor B-underenheten gjør det mulig for dette konjugatet å gjenkjenne CK-MB og CK-BB, men ikke CK-MM. Fullblods- eller plasmaprøven bringes i kontakt med sensorene, som får enzymkonjugatet til å løse seg opp i prøven. CK-MB i prøven blir merket med alkalisk fosfatase og fanges opp på overflaten av den elektrokjemiske sensoren i en inkuberingsperiode på ca. tre minutter. Prøven vaskes av sensorene, i likhet med overskytende enzymkonjugat. I vaskevæsken finnes det et substrat for det alkaliske fosfataseenzymet. Enzymet som er bundet til antistoff-/antigen-/antistoff-sandwichen, spalter substratet og frigjør et elektrokjemisk påvisbart produkt. Den elektrokjemiske (amperometriske) sensoren måler dette enzymproduktet, som er proporsjonalt med konsentrasjonen av CK-MB i prøven.

Innhold

Hver i-STAT CK-MB-kassett har et prøveinnløp, sensorer for å påvise CK-MB som beskrevet ovenfor og alle nødvendige reagenser som trengs for å utføre testen. Kassetten inneholder en buffer og konserveringsmidler. En liste over reaktive ingredienser er angitt nedenfor:

Reaktiv ingrediens	Biologisk kilde	Minste mengde
Antistoff / alkalisk fosfatasekonjugat	Murint IgG: Sauetarm	0,013 µg
IgG	Kaprint IgG: Murint IgG	4 µg
Natriumaminofenylfosfat	Ikke relevant	0,9 mg
Heparin	Svinetarm	0,45 IU

Meteorologisk sporbarhet

i-STAT-systemtesten for kreatinkinase-MB (CK-MB) måler kreatinkinase-MB-konsentrasjonsmasse i plasma eller plasmafraksjonen av venøst fullblod (dimensjon ng/mL) for *in vitro*-diagnostisk bruk. Kreatinkinase-MB-verdier som tildeles i-STAT-systemkontroller, er sporbare til American Association of Clinical Chemists (AACC-rekombinant humant CK-MB fra Seradyn Inc.)-kalibratoren for standardisering av kreatinkinase-masseanalyser. i-STAT-systemkontroller og kalibreringsverifiseringsmaterialer er validert for bruk bare med i-STAT-systemet, og tildelte verdier er kanskje ikke utbyttbare med andre metoder. Mer informasjon om meteorologisk sporbarhet er tilgjengelig fra Abbott Point of Care Inc.

Rapporterbart område

i-STAT CK-MB-testen vil rapportere 0,0 til 150,0 ng/mL (µg/L). Prøver over det rapporterbare området vil gi «>150,0 ng/mL» på analysatorens visningsskjerm.

Referanseområde

Fullblods- og plasmaprøver fra 161 tilsynelatende friske givere ble analysert to ganger ved bruk av tre forskjellige partier av i-STAT CK-MB-kassetter. Resultatområdet 0 til 95 % gikk fra 0,0 ng/mL (µg/L) til 3,5 ng/mL (µg/L).

Merk: Hver institusjon bør fastsette sitt eget referanseområde ved hjelp av i-STAT CK-MB-analysen.

Klinisk signifikans

CK-MB-masse er rapportert å være nyttig for diagnostisering av myokardinfarkt, gjentatt infarkt og størrelsesbestemmelse av infarkt.

For optimal diagnostisk nytte bør en hjertemarkør være spesifikk for hjertevev, frisettes hurtig i blodomløpet med et direkte proporsjonalt forhold mellom omfanget av myokardskade og det målte nivået av markøren og vedvare i blodet i en tilstrekkelig periode til å gi et bekvemt diagnostisk tidsvindu.¹

Kreatinkinase (CK) er et dimerisk enzym som primært finnes i hjerne- og muskelvev. Det finnes tre isoformer av kreatinkinase: BB, MM og MB. BB finnes primært i hjernen. Skjelettmuskler inneholder primært MM-isoformen, med spor av MB (anslag på 1–4 % av CK-aktivitet). Hjertemuskler inneholder også primært MM-isoformen, men høyere mengder av MB, typisk ca. 20 % av CK-aktivitet.² Serum fra friske personer inneholder typisk MM-isoformen og en liten mengde av MB-isoformen. CK-MB kan slippes ut i blodomløpet ved en rekke tilstander, herunder skjelettmuskelskade og myokardskade.

Stigningen i CK-MB i blodomløpet skjer mellom 4 og 6 timer etter et myokardinfarkt (MI). Konsentrasjonen når toppen etter ca. 24 timer og går tilbake til baseline etter 36–72 timer. Siden CK-MB-nivået ikke er hjertespesifikt, er ikke resultatene av en enkelt test indikative for myokardinfarkt (MI). Vanligvis diagnostiseres et MI basert på mønsteret av CK-MB-analyser tatt ved 3-timers intervaller for en 6–9-timers periode eller ved 6–8-timers intervaller for en 24-timers periode.

Selv om de hjertespesifikke troponinene, troponin I (cTnI) og troponin T (cTnT) nå anses som de foretrukne biokjemiske markørene ved evaluering av akutte koronarsyndromer (ACS), herunder myokardinfarkt med ST-forhøyning, myokardinfarkt uten ST-forhøyning og ustabil angina, kan CK-MB også brukes som en sekundær markør ved diagnostisering av myokardinfarkt og måling av graden av myokardial nekrose. Siden lave nivåer av CK-MB kan oppdages i blodet hos friske personer, kan en CK-MB-verdi over 95-prosentilen indikere en viss grad av myokardial nekrose.¹ Hver institusjon bør fastsette sitt eget referanseområde for sin pasientgruppe, og dette området bør brukes til å bestemme en relevant grense som indikerer akutt myokardinfarkt (AMI).

Konsensusdokumentet fra European Society of Cardiology / American College of Cardiology angir at i den kliniske situasjonen med et gjentatt infarkt kan CK-MB være nyttigere ved overvåking for MI enn hjerte-troponin I (cTnI) eller hjerte-troponin T (cTnT) fordi CK-MB forblir forhøyet i bare 2–4 dager etter et MI, i motsetning til opptil 5 dager for cTnI eller 10 dager for cTnT.^{3,4,5,6,7} Kliniske studier har også vist et lukket forhold mellom omfanget av skade på myokardiet (infarktstørrelse) etter MI og økt CK-MB-massekonsentrasjoner i serum.⁸ Det er likeledes observert vesentlige korrelasjoner mellom CK-MB-anslått infarktstørrelse og venstreventrikulær ekkokardiografi.⁸

Andre tilstander som involverer skjelettmuskelskade, f.eks. ulykker, stump vold, alvorlige brannskader og ekstrem trening eller myopatiske sykdommer som myokarditt som ikke er sekundære til iskemisk koronararteriesykdom, kan også føre til skjelettmuskel- eller myokardskade og potensielt forårsake forhøyninger i blodets konsentrasjoner av CK-MB. Disse tilstandene bør vurderes ved tolkning av resultater, og CK-MB-nivået bør brukes sammen med kliniske symptomer, tegn, pasienthistorikk og EKG-endringer.^{1,9}

Ytelsesegenskaper

Presisjonsdata ble samlet inn på flere steder på følgende måte: Duplikater av hver kontroll ble testet daglig i en periode på 20 dager for hvert av de tre kassettpartiene, dvs. totalt 120 replikaer. Gjennomsnittsstatistikken er presentert nedenfor.

Metodesammenligningsdata ble samlet inn i henhold til CLSI-veiledning EP9-A2.¹⁰ Venøse blodprøver ble tatt i hepariniserte tømmingsrør og analysert to ganger på i-STAT-systemet. En del av prøven ble sentrifugert, og det separerte plasmaet ble analysert to ganger på i-STAT-systemet og med sammenligningsmetoden innen 1 time etter prøvetaking.

Deming-regresjonsanalyse¹¹ ble utført på den første replikaen av hver prøve. I metodesammenligningstabellen er n antallet prøver i det første datasettet, og S_{xx} og S_{yy} henviser til anslagene av unøyaktighet basert på duplikatene av henholdsvis sammenlignings- og i-STAT-metoden. $S_{y \cdot x}$ er standardfeilen i anslaget, og r er korrelasjonskoeffisienten.*

Metodesammenligninger kan variere fra sted til sted på grunn av forskjeller i prøvehåndtering, kalibrering av sammenligningsmetode og andre stedsspesifikke variabler.

Interferensstudier ble basert på CLSI-veiledning EP7-A.¹²

*Den vanlige advarselen om bruk av regresjonsanalyse er oppsummert her som en påminnelse. For enhver analytt, «hvis dataene er et smalt område, er anslaget av regresjonsparameterne relativt upresist og kan være skjevt. Derfor kan antakelser på grunnlag av anslag være ugyldige.»¹⁰ Korrelasjonskoeffisienten, r , kan brukes som veiledning for å vurdere om sammenligningsmetodeområdet er tilstrekkelig til å avhjelpe problemet. Som en veiledning kan dataområdet regnes som tilstrekkelig hvis $r > 0,975$.

Presisjonsdata (ng/mL)

Plasmakontroll	Gjennomsnitt	SD	%CV
Nivå 1	5,9	0,7	11,9
Nivå 2	25,8	2,7	10,4
Nivå 3	90,1	9,0	10,0

Metodesammenligning (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

Analytiske sensitiviteter

CK-MB-metodens sensitivitet er 0,6 ng/mL, som er det laveste CK-MB-nivået som kan skilles fra null. Den analytiske sensitiviteten er definert som to standardavvik forbundet med en nullkalibrator. Den analytiske sensitiviteten ble anslått ved bruk av et kontrollmateriale med < 1 ng/mL CK-MB i løpet av en 20-dagers presisjonsstudie hvor duplikater av tre separate partier CK-MB-testkassetter ble testet ved bruk av en gruppe på seks i-STAT 1-analysatorer for totalt 120 testresultater.

Analytisk spesifisitet

CK-MB-metoden er spesifikk for kreatinkinase-MB-isoenzymet. Følgende muskelproteiner ble testet og funnet å ha en uvesentlig effekt på målt CK-MB.

Kryssreaktant	Konsentrasjon	Prosentvis kryssreaktivitet
CK-MM (skjelett)	10000 ng/mL	Ikke påvisbar
CK-BB (hjerne)	100 ng/mL	Ikke påvisbar

Gjenfinning

i-STAT CK-MB-testens fortynningslinearitet ble undersøkt ved bruk av hepariniserte fullblods- og plasmaprøver fra tre separate givere. For hver giver ble den opprinnelige CK-MB-negative prøven og en CK-MB-prøve med tilsetning klargjort. Denne prosessen ga tre CK-MB-positive fullblodsprøver, som deretter ble analysert to ganger for hvert av de tre separate i-STAT cTnI-kassettpartiene. Disse fullblodsprøvene ble deretter fortynnet ved bruk av en like stor masse av det opprinnelige fullblodet uten tilsetning og analysert to ganger. Ut fra disse fullblodsdataene ble CK-MB-gjenfinningen beregnet.

Plasmaet fra disse tre giverne ble kombinert i like store masser og alle parvise kombinasjoner. Disse kombinasjonene ble deretter analysert to ganger for hvert av de tre separate i-STAT CK-MB-kassettpartiene. CK-MB-gjenfinningen for hvert par ble beregnet ved å bruke gjennomsnittet av de seks resultatene. Prosentvise gjenfinning er angitt i tabellene nedenfor.

Fullblod

Prøve	Konsentrasjon (ng/mL)	Fortynnet konsentrasjon (ng/mL)	% gjenfinning
A	73,24	40,73	108,7 %
B	8,90	6,07	101,5 %
C	47,74	26,91	109,3 %

Plasma

Prøve	Konsentrasjon (ng/mL)	Fortynnet konsentrasjon (ng/mL)	% gjenfinning
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 %

Testbegrensninger

Frekvensen av undertrykte resultater påvirkes av atmosfærisk trykk. Frekvensen av undertrykte resultater kan øke ved høyere høyde over havet (reduert barometrisk trykk) og kan bli vedvarende hvis testingen utføres over 7500 fot (2286 meter) over havnivå. Når utilgjengelige resultater er uakseptabelt, anbefaler i-STAT å ha en alternativ testmetode tilgjengelig.

Prøver fra pasienter som har vært eksponert for dyr, eller som har mottatt terapeutiske eller diagnostiske prosedyrer som benytter immunglobuliner eller reagenser avledet fra immunglobuliner, kan inneholde antistoffer, f.eks. HAMA eller andre heterofile antistoffer, som kan forstyrre immunanalyser og gi feilaktige resultater.¹³⁻¹⁹ Dannelse av potensielt forstyrrende antistoffer som svar på bakterieinfeksjoner er rapportert.¹³ Siden dette produktet inneholder reagenser som minimerer effekten av disse interfererende stoffene, og kvalitetskontrollalgoritmer beregnet på å påvise effektene av disse, bør muligheten for interferens som forårsaker feilaktige resultater, evalueres nøye i tilfeller der det er inkonsekvenser i den kliniske informasjonen.

Delvis koagulerte prøver kan føre til forhøyede CK-MB-avlesninger over referanseområdet, i tillegg til feil i kvalitetskontrollkoder. For å hindre dette i å skje bør prøven snus forsiktig minst 10 ganger for å sikre at antikoaguleringsmiddelet (heparin) blir løst opp jevnt ved tapping av fullblodprøven i et heparinisert prøvetakingsrør.

Svært hemolyserte prøver kan føre til redusert alkalisk fosfataseaktivitet, noe som gir redusert påvisning av CK-MB, økte analysebakgrunner og/eller kvalitetskontrollkoder.

Det er påvist at hematokritter i området 0–70% PCV ikke påvirker resultater. Prøver med hematokrittnivåer over dette området har vist økninger i testunøyaktigheten og kvalitetskontrollkodene.

Analysatoren må forbli på en jevn overflate med skjermen vendt opp under testing. Bevegelse av analysatoren under testing kan øke frekvensen av undertrykte resultater eller kvalitetskontrollkoder. En jevn overflate inkluderer kjøring av den håndholdte enheten i nedlasteren/laderen.

Interferenstesting

Ved tilsetning i en plasmagruppe som inneholder ca. 20 ng/mL kreatinkinase-MB-isoenzym, ble følgende stoffer påvist å ha ingen vesentlig effekt (mindre enn 10 %) på CK-MB-metoden ved de angitte konsentrasjonene:

Forbindelse	Testnivå (µmol/L med mindre annet er angitt)
Acetaminofen	1660
Allopurinol	294
Ampicillin	152
Askorbinsyre	227
Acetylsalisylsyre	3330
Atenolol	37,6
Koffein	308
Kaptopril	23
Kloramfenikol	155
Diklofenak	169
Digoksin	6,15
Dopamin	5,87
Enalaprilat	0,86
Erytromycin	81,6
Furosemid	181
Natriumheparin	90 U/mL
Ibuprofen	2425
Isosorbiddinitrat	636
Metyldopa	71
Nikotin	6,2
Nifedipin	1156
Fenytoin	198
Propranolol	7,71
Salisylsyre	4340
Teofyllin	222
Verapamil	4,4
Warfarin	64,9

Referanser

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 Guidelines*. CLSI document I/LA30-P (ISBN 1-56238-633-6) Clinical and Laboratory Standards Institute, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 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. 200; 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. Boscato et al. Heterophilic antibodies: a problem for all immunoassays. Clin Chem. 1988; 34:27.

i-STAT is a trademark of the Abbott group of companies.



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



Emergo Europe
Prinsessegracht 20
2514 AP The Hague
Nederland



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