



KREATINKINAS MB/ (CK-MB)

Avsedd användning

i-STAT® CK-MB-testet är ett diagnostiskt *in vitro*-test för kvantitativ mätning av kreatinkinas-MB-massa i helblods- eller plasmaprover. CK-MB-mätningar kan användas som ett hjälpmedel vid diagnostisering och behandling av myokardinfarkt (MI).

Metodförklaring

i-STAT CK-MB- testkassett använder en dubbelsidig enzymkopplad immunabsorberande analys (ELISA). Antikroppar specifika för en epitop som är unik för underenheten CK-MB - och därför inte binder CK-MM eller CK-BB - finns på en elektrokemisk sensor som är monterad på ett silikonchip. Placerad på ett annat ställe på sensorsilikonchipet finns också en antikropp/alkalisk fosfatasenzym som konjugerar specifikt med en epitop på kreatinkinasens B-underenhet. Specifiteten med konjugatantikroppen på B-underenheten gör att konjugatet känner igen CK-MB och CK-BB men inte CK-MM. Helblod- eller plasmaprovet sätts i kontakt med sensorerna så att enzymkonjugatet kan lösas upp i provet. CK-MB inuti provet märks med alkalisk fosfat och fångas upp på den elektrokemiska sensorns yta under en inkubationstid på cirka tre minuter. Provet tvättas bort från sensorerna precis som överflödigt enzymkonjugat. I tvättvätskan finns ett substrat för det alkaliska fosfatasenzymet. Enzymen som är bunden till antikropp/antigen/antikropp sandwichuppbbyggnaden spjälkar substratet och frigör en produkt som går att upptäcka på elektrokemisk väg. Den elektrokemiska (amperometrisk) sensorn mäter denna enzymprodukt som har samma proportion som koncentrationen av CK-MB i provet.

Innehåll

Varje i-STAT CK-MB-kassett innehåller en provöppning, sensorer för att upptäcka CK-MB som beskrivs ovan och alla reagenser som behövs för att genomföra testet. Kassetten innehåller en buffert och konserveringsmedel. En lista med reaktiva ingredienser räknas upp nedan:

Reaktiv beståndsdel	Biologisk källa	Minsta mängd
Antikropp/alkaliskt fosfataskonjugat	Mus-IgG : Nötkreaturtarm	0,013 µg
IgG	Get-IgG : Mus-IgG	4 µg
Natriumaminofenylfosfat	Ej tillämpligt	0,9 mg
Heparin	Svintarm	0,45 IU

Metrologisk spårbarhet

i-STAT Systems test för kreatinkinas-MB (CK-MB) mäter koncentrationen i kreatinkinas-MBs substansmängd i plasma eller andelen plasma i venöst helblod (dimension ng/mL) för *in vitro* diagnostisk användning. Kreatininkinas-MB-värden som tilldelats i-STAT Systems kontrolllösningar kan spåras till American Association of Clinical Chemists (AACC rekombinant human CK-MB från Seradyn Inc.) kalibrator för standardiseringen av massanalyser i kreatininkinas. i-STAT Systems kontrolllösningar och kalibreringsverifieringsmaterial har endast kontrollerats för användning med i-STAT System, och tilldelade värden fungerar eventuellt inte med andra metoder. Ytterligare information om metrologisk spårbarhet kan erhållas från Abbott Point of Care Inc.

Mätområde

i-STAT CK-MB-testet mäter från 0,0 till 150,0 ng/mL (µg/L). Prover över detta mätområde anger ">150,0 ng/mL" på analysatorskärmen.

Referensintervall

Helblods- och plasmaprover från 161 uppenbart friska donatorer analyserades i duplikat genom att användning tre olika loter i-STAT CK-MB-kassetter. Resultatintervallet 0 till 95 % spände från 0,0 ng/mL (µg/L) till 3,5 ng/mL (µg/L).

OBS! Varje sjukhus bör fastställa sitt egen referensintervall med hjälp av i-STAT CK-MB-analysen.

Klinisk signifikans

CK-MB-delar har rapporterats vara användbara vid diagnos av hjärtinfarkt, reinfarkt och infarktens storlek.

För optimal diagnostisk användbarhet ska en hjärtmarkör vara specifik för hjärtvävnad, frigges snabbt i blodomloppet med ett direkt proportionerligt förhållande mellan graden av infarktskada och den uppmätta markörnivån, och ska stanna i blodet tillräckligt länge för att ge ett lämpligt diagnostiskt tidsfönster¹.

Kreatinkinas (CK) är ett dimeriskt enzym i framför allt hjärn- och muskelsubstans. Det finns tre isoformer av kreatininkinas: BB, MM och MB. BB påträffas främst i hjärnan. Muskler i skelettet innehåller främst MM-isoformen och har spår av MB (uppskattningsvis 1-4 % av CK-aktivitet). Hjärtmuskler innehåller också främst MM-isoformen, men högre andelar MB, i normalfallet runt 20 % av CK-aktivitet.² Serum från friska personer innehåller i normalfallet MM-isoformen och en liten del av MB-isoformen. CK-MB kan frigges i blodomloppet av flera orsaker, inklusive skelettmuskelskada och hjärtfel.

CK-MB ökar i blodomloppet fyra till sex timmar efter en hjärtinfarkt (MI). Koncentrationen når sin höjdpunkt efter cirka 24 timmar och återgår till utgångsvärdet efter 36-72 timmar. Eftersom CK-MB-nivån inte är specifik för hjärtat tyder resultaten från ett enda test inte på hjärtinfarkt (MI). I normalfallet diagnostiseras MI utifrån ett mönster av CK-MB-analyser som tagits vid tre timmars intervaller under en sex till nio timmars period eller vid sex till åtta timmars intervaller under ett dygn.

Även om hjärtspecifika troponiner, troponin I (cTnI) och troponin T (cTnT) idag betraktas som första val av biokemiska markörer vid utvärderingen av akuta koronarsyndrom (ACS) - inklusive ST-höjning av hjärtinfarkt, icke-ST-höjning av hjärtinfarkt och instabil angina - kan även CK-MB användas som en andra markör som hjälp vid diagnostiseringen av hjärtinfarkt och för att mäta graden av myokardnekros. Eftersom låga nivåer av CK-MB kan upptäckas i blodet hos friska personer, kan ett CK-MB-värde över 95:e percentilen tyda på någon grad av myokardnekros.¹ Varje sjukhus bör upprätta ett eget referensintervall för sin patientpopulation. Detta område ska användas för att fastställa en lämplig gräns som tecken på akut myokardinfarkt (AMI).

I det samstämmiga dokumentet European Society of Cardiology/American College of Cardiology påpekas att i vårdmiljön för en reinfarkt kan CK-MB vara mer användbar vid övervakningen av MI än hjärttroponin I (cTnI) eller hjärttroponin T (cTnT), eftersom CK-MB har en fortsatt höjd nivå under enbart två till fyra dagar efter en MI, jämfört med upp till fem dagar för cTnI eller tio dagar för cTnT.^{3,4,5,6,7} Kliniska studier har även visat ett tätt samband mellan graden av myokardinfarktskada (infarktstorlek) efter MI och förhöjda

serum-CK-MB-delkoncentrationer.⁸ På liknande sätt har betydande samband observerats mellan CK-MB-beräknad infarktstorlek och ventrikulär ekokardiografi i vänster kammare.⁸

Andra tillstånd som har att göra med skador i skelettmuskulaturen - t ex olyckor, trubbigt trauma, svåra brännskador och extrem träning - eller myopatiska störningar, t ex myokardit som inte är av mindre vikt än ischemisk koronarartärsjukdom, kan även ge upphov till skador i skelettmuskulaturen eller hjärtat. De kan eventuellt leda till förhöjda blodkoncentrationer av CK-MB. Ta hänsyn till dessa tillstånd när du tolkar resultat. CK-MB-nivån ska användas i samband med kliniska symptom, tecken, patients anamnes och förändringar i EKG.^{1,9}

Prestandaegenskaper

Precisionsdata samlades in från flera platser enligt följande: Duplikat av varje kontroll testades dagligen under en period av 20 dagar för var och en av de tre kassetloterna. Resultat: 120 replikat. Det beräknade statistiska medeltalet presenteras nedan.

Metodjämförande data togs med hjälp av CLSI:s riktlinje EP9-A2.¹⁰ Venösa blodprover togs i hepariniserade vakuumbor och analyserades i duplikat med i-STAT System. En del av proverna centrifugerades. Den separerade plasman analyserades i duplikat med i-STAT System och med den jämförande metoden inom 1 timme efter insamling.

Demings regressionsanalys¹¹ utfördes på den första satsen av varje prov. I tabellen med metodjämförelser nedan är n antalet prover i datauppsättningen, Sxx och Syy hänför sig till uppskattningar av precisionsbrister, grundade på duplikat av respektive jämförbara i-STAT metoder. Sy.x är uppskattningens standardfel och r är korrelationskoefficienten.*

Metodjämförelser kan skilja sig från plats till plats beroende på skillnader vid provhantering, kalibrering av jämförande metoder och andra platsspecifika variabler.

Interferensstudier baserades på CLSI:s riktlinje EP7-A.¹²

*Den vanliga varningen som har att göra med användning av regressionsanalys sammanfattas här som en påminnelse. För alla analyter gäller att "om uppgifterna omfattar ett smalt område kommer uppskattningen av regressionens parametrar att vara relativt inexact och systematiskt avvikande. Därför kan förutsägelser som gjorts från uppskattningar vara ogiltiga".¹⁰ Korrelationskoefficienten, r, kan användas som en vägvisare för att uppskatta lämpligheten med jämförelsemetodens intervall och därigenom lösa problemet. Som vägledning kan uppgifternas intervall anses vara tillräckligt om $r > 0,975$.

Precisionsdata (ng/mL)

Plasmakontroll	Medel	Standardavvikelse	% 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

Metodjämförelse (ng/mL)

Abbott AxSYM

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

Analytiska känsligheter

CK-MB-metodens känslighet är 0,6 ng/mL, vilket är den lägsta CK-MB-nivå som kan urskiljas från noll. Den analytiska känsligheten definieras som två standardavvikelser kopplade till en nollkalibrator. Den analytiska känsligheten uppskattades med hjälp av ett kontrollmaterial med < 1 ng/mL CK-MB under en tjugo dagars precisionsstudie, där tre separata loter med CK-MB-testkassetter testades i två exemplar med hjälp av en pool av sex i-STAT 1-analysatorer med totalt 120 testresultat.

Analytisk specificitet

CK-MB-metoden är specifik för kreatininkinasen MB-isoenzym. Följande muskelproteiner testades och visade sig ha en obetydlig inverkan på det uppmätta CK-MB.

Korsreaktant	Koncentration	Procent korsreaktivitet
CK-MM (skelett)	10 000 ng/mL	Inte påvisbar
CK-BB (hjärna)	100 ng/mL	Inte påvisbar

Återhämtning

i-STAT CK-MB-testets spädningslinearitet undersöktes med hjälp av hepariniserade helblods- och plasmaprover tagna från tre separata donatorer. För varje donator preparerades ett CK-MB-negativt prov och ett CK-MB-spetsat prov. Detta förlopp gav tre CK-MB-positiva helblodsprover som därefter analyserades i duplikat för var och en av de tre separata i-STAT CK-MB-kassettloterna. Dessa helblodsprover späddes sedan ut med lika delar av det ursprungliga ospetsade helblodet och analyserades i duplikat. Från helbloddata beräknades CK-MB:s återhämtning.

Plasman som tagits från dessa tre donatorer kombinerades i lika delar och i alla parvisa kombinationer. Dessa kombinationer analyserades därefter i duplikat för var och en av de tre separata i-STAT CK-MB-kassettloterna. CK-MB-återhämtningen för varje par beräknades med hjälp av genomsnittet för de sex resultaten. De procentuella återhämtningarna listas i tabellen nedan.

Helblod

Prov	Koncentration	Utspädd koncentration	Procentuell återhämtning
	(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

Prov	Koncentration	Utspädd koncentration	Procentuell återhämtning
	(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 %

Testets begränsningar

Antalet uteslutna resultat påverkas av det atmosfäriska trycket. Antalet uteslutna resultat kan öka på högre höjder (sänkt barometriskt tryck) och kan vara ihållande om analyserna utförs på högre höjder än 7 500 fot över havet. I de fall då det är oacceptabelt att inte ha resultat tillgängliga rekommenderar i-STAT att det finns en alternativ testmetod att tillgå.

Prover från patienter som har varit i kontakt med djur eller patienter som i terapeutiskt eller diagnostiskt syfte har fått immunglobuliner, eller reagenser utvunna ur immunglobuliner, kan innehålla antikroppar, t.ex. HAMA eller andra heterofila antikroppar. Detta kan påverka immunanalysen och ge felaktiga resultat.¹³⁻¹⁹ Bildandet av potentiellt störande antikroppar som svar på bakterieinfektioner har rapporterats.¹³ Trots att denna produkt innehåller reagenser som minimerar effekten av störningar och att algoritmerna för kvalitetskontroll har utformats för att upptäcka sådana effekter, finns det en möjlighet att störningarna kan ge felaktiga resultat. Dessa bör utvärderas noggrant i de fall då det föreligger avvikelser i de kliniska uppgifterna.

Delvis koagulerade prover kan leda till förhöjda CK-MB-värden som ligger över referensintervallen samt kodfel vid kvalitetskontrollen. För att förhindra detta när du tar helblodsprovet i ett hepariniserat insamlingsrör vänder du försiktigt provet upp och ner åtminstone tio gånger så att heparinantikoagulanten löses upp jämnt.

Starkt hemolyserade prover kan ge minskad alkalisk fosfatasaktivitet, vilket leder till sämre upptäckt av CK-MB, ökade analysbakgrunder och/eller kvalitetskontrollkoder.

Hematokrit med intervallet 0-70 % PCV har inte visat sig påverka resultaten. Prover med hematokritnivåer över detta intervall har visat ökningar i testets bristande exakthet och kvalitetskontrollkoder.

Analysatorn måste under testet stå på en jämn yta med bildskärmen uppåt. Om analysatorn rör sig under testet kan det öka frekvensen för nollmaskerade resultat eller kvalitetskontrollkoder. En plan yta inkluderar att ha den handhållna enheten i en Downloader/Recharger.

Interferenstestning

När följande substanser tillsattes i en plasmapool med cirka 20 ng/mL kreatininkinas MB isoenzym, visade det sig att de inte hade någon betydande effekt (mindre än 10 %) på CK-MB-metoden vid de angivna koncentrationerna.

Sammansättning	Testnivå ($\mu\text{mol/L}$ om inget annat angetts)
Acetaminofen	1 660
Allopurinol	294
Ampicillin	152
Askorbinsyra	227
Acetylsalisylsyra	3 330
Atenolol	37,6
Koffein	308
Captopril	23
Kloramfenikol	155
Diklofenak	169
Digoxin	6,15
Dopamin	5,87
Enalaprilat	0,86
Erytromycin	81,6
Furosemid	181
Natriumheparin	90 U/mL
Ibuprofen	2 425
Isosorbiddinitrat	636
Metyldopa	71
Nikotin	6,2
Nifedipin	1 156
Fenytoin	198
Propranolol	7,71
Salisylysyra	4 340
Theofyllin	222
Verapamil	4,4
Warfarin	64,9

Litteraturhänvisningar

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 är ett registrerat varumärke tillhörande Abbott Group of Companies i olika 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