REF PF1031-K IVD

Uitgiftedatum: 1-6-24
Revisie: versie 2

CE 0123

PATHFAST™ CK-MB

<REAGENS VOOR PATHFAST>

60 tests

Nederlands

▪ Beoogd gebruik

PATHFAST CK-MB is een product voor in-vitrodiagnostisch gebruik met de in-vitrodiagnostische (IVD) geautomatiseerde analysator PATHFAST voor de kwantitatieve meting van creatinekinase isozym MB (CK-MB) in humaan gehepariniseerd of EDTA volbloed en plasma. Het beoogde gebruik van PATHFAST CK-MB is:

- als hulpmiddel bij het vaststellen van de diagnose van acuut myocardinfarct (AMI),
- door laborant, verpleegkundige of arts,
- in het ziekenhuis inclusief de spoedeisende hulp, de dokterspraktijk en het klinisch laboratorium.

PATHFAST CK-MB is een hulpmiddel voor testen bij de patiënt (near patient testing, NPT).

▪ Samenvatting

Creatinekinase (CK) is een belangrijk enzym voor de energiestofwisseling in spierweefsel dat als katalysator werkt op de reversibele fosforylering van creatine. Dit dimerische enzym heeft twee subeenheden, M en B, die zich verenigen om drie enzymen te vormen, CK-MM, CK-MB en CK-BB. CK-MM en CK-BB zijn voornamelijk verspreid in respectievelijk skeletspierweefsel en de hersenen. CK-MB wordt hoofdzakelijk gevonden in hartspierweefsel. Schade aan het myocard resulteert in voorbijgaande en progressieve vrijgave van CK-MB in de circulatie. De CK-MB-concentratie stijgt 3 - 12 uur na het begin van de pijn op de borst en bereikt een piek na 24 uur en gaat vervolgens binnen 48 - 72 uur terug naar een normaal niveau. Dit kenmerkende tijdelijke patroon is nuttig bij de diagnose van myocardinfarct. Ofschoon de cardiaalspecifieke troponinen nu bij de beoordeling van myocardinfarct als de biochemische markers van keuze worden beschouwd als troponine niet beschikbaar is, kan CK-MB ook worden gebruikt als hulpmiddel bij de diagnose van myocardinfarct. De lage concentratie CK-MB in plasma van gezonde personen en niet-cardiaal weefsel draagt bij aan het breed geaccepteerde gebruik als hulpmiddel voor het diagnosticeren en monitoren van myocardiaal letsel (1 - 4).

▪ Testprincipe

De PATHFAST CK-MB-procedure is gebaseerd op chemiluminescerend enzymimmunoassay (CLEIA) en MAGTRATION. Alle voor het uitvoeren van het testen vereiste componenten worden in één reagenscartridge verpakt. Door het laden van PATHFAST CK-MB in het in-vitrodiagnostisch systeem PATHFAST, kan de CK-MB binnen 17 min. correct worden bepaald (5). Bij deze procedure worden met alkalinefosfatase gelabeld anti-CK-BB monoklonaal antilichaam (MoAb) en anti-CK-MB MoAb-gecoate magnetische deeltjes gemengd met het monster. Het CK-MB in het monster bindt aan de anti-CK-BB- en anti-CK-MB-antilichamen die een immuuncomplex vormen met enzymgelabeld antilichaam en met antilichaamgecoate magnetische deeltjes. Na het verwijderen van het ongebonden enzymgelabelde antilichaam wordt een chemiluminescerend substraat aan het immuuncomplex toegevoegd. Na een korte incubatie wordt de door de enzymreactie gegenereerde luminescentie gedetecteerd. De CK-MB-concentratie in het monster wordt berekend door middel van een standaardcurve.

*'MAGTRATION' is een technologie van B/F-separatie waarbij magnetische deeltjes in een pipettip worden gewassen en is een gedeponeerd handelsmerk van Precision System Science Co., Ltd.

▪ Verpakkingssamenstelling van geleverde materialen

Reagenscartridge 6 cartridges x 10 bakjes

De reagenscartridge bestaat uit 16 wells. Alle wells, op de monsterwell (nr. 1) en de countingwell (nr. 10) na, zijn bedekt met een aluminiumverzegeling met een streepjescode. Elke well van de reagenscartridge is gevuld met alle reagentia voor de test. Een reagenscartridge niet hergebruiken. Deze is uitsluitend bestemd voor eenmalig gebruik.

Wells	Vorm	Bestanddeel	Hoeveelheid	Bron
nr. 1	Leeg	Monsterwell	-	-
nr. 2	Vloeistof	Alkalinefosfatase geconjugeerd anti-CK-BB MoAb, Na-azide (< 0,1%)	50 µl	Kalf Muis
nr. 7	Vloeistof	anti-CK-MB MoAb gecoat magnetische deeltjes	50 µl	Muis
nr. 13	Vloeistof	Chemiluminescerend substraat, CDP-Star	100 µl	-
nr. 11	Vloeistof	Monsterverdunningsbuffer Na-azide (< 0,1%)	50 µl	-
nrs. 3, 4, 5	Vloeistof	Wasbuffer Na-azide (< 0,1%), Triton X-100 (< 0,1%)	400 µl	-
nrs. 1, 6, 8, 9, 10, 12, 14, 15, 16 zijn lege wells. 'CDP-Star' is een handelsmerk of geregistreerd handelsmerk van Applied Biosystems, LLC.				

Kalibrator 1 (CAL-1)	2,0 ml x 1 flesje (vloeistof, Na-azide < 0,1%)
Kalibrator 2 (CAL-2)	voor 1,0 ml x 2 flesjes (gelyofiliseerd)
Kalibratorverdunningsmiddel	1,0 ml x 2 flesjes (vloeistof, Na-azide < 0,1%)
MC ENTRY CARD	1 blad
Gebruiksaanwijzing	1 blad

Benodigde materialen die niet worden meegeleverd

PATHFAST analysator (productnr.: 300929) en verbruiksartikelen
PATHFAST TIP (productnr.: 300936)
PATHFAST WASTE BOX (productnr.: 300950)
CK-MB kwaliteitscontrolematerialen
PATHFAST SAMPLE DILUENT 1 (productnr.: PF01D)

▪ Voorzorgsmaatregelen en waarschuwingen

1. Trek de aluminiumverzegeling niet van de reagenscartridge af.
2. Pak de reagenscartridge door deze aan de rand vast te houden en raak de aluminiumverzegeling of de zwarte well niet met de vingers aan.
3. Gebruik de reagenscartridge niet wanneer deze is gevallen en beschadigd.
4. Voorkom contaminatie met speeksel in de zwarte well.
5. Voorkom contaminatie met vreemde stoffen zoals schimmels, bacteriën en detergens in het specimen.
6. Na een bepaalde periode voor opslag of transport kan er wat reagens aan de aluminiumverzegeling plakken. Als een dergelijke omstandigheid wordt waargenomen, tik de cartridge dan voorzichtig op de tafel alvorens deze te gebruiken.
7. Bewaar de reagenscartridges altijd in rechtopstaande positie.
8. CAL-2 bevat humaan serum. Hoewel de gebruikte grondstoffen negatief zijn voor HB-s-antigeen, hiv-antilichaam en HCV-antilichaam, moet de reagenscartridge als infectieus worden behandeld vanwege het risico op infecties.
9. Gebruikte reagenscartridges bevatten lichaamsvocht. Met de vereiste zorg hanteren om huidcontact en injectie te vermijden.
10. Azide kan een reactie aangaan met koper en lood die in sommige leidingsystemen worden gebruikt en explosieve zouten vormen. Wanneer azidebevattende materialen worden verwijderd, moeten deze met grote hoeveelheden water worden weggespoeld.
11. Verwijder alle bepaalde reagentia en materialen in overeenstemming met de standaard afvalverwijderingsmethode. Bijvoorbeeld, autoclaveren op 121 °C gedurende 20 minuten. Volg de algemene voorzorgsmaatregelen en behandel alle onderdelen alsof ze infectieuze agentia kunnen overbrengen.
12. Het PATHFAST-meldingssysteem bevat foutcodes om degene die het apparaat bedient te waarschuwen bij specifieke storingen. Een meldingenrapport dat dergelijke foutcodes bevat moet worden bewaard voor opvolging. Zie de bedieningshandleiding van de PATHFAST.
13. Patiëntmonsters kunnen heterofiele antilichamen bevatten die in een immunoassay kunnen reageren en een foutief hoog of laag resultaat geven. Dit assay is ontwikkeld om interferentie vanuit heterofiele antilichamen zoveel mogelijk te beperken. Toch kan algehele uitsluiting van deze interferentie vanuit alle patiëntmonsters niet worden gegarandeerd. Een testresultaat dat inconsistent is met het klinisch beeld en de ziektevoorgeschiedenis van de patiënt moet met voorzichtigheid worden geïnterpreteerd.
14. De resultaten moeten worden geëvalueerd in de context van alle laboratoriumbevindingen en de totale klinische status van de patiënt. In gevallen waarin de laboratoriumresultaten niet overeenstemmen met het klinisch beeld of de klinische voorgeschiedenis, moeten aanvullende tests worden uitgevoerd.

15. Als zich in relatie tot het product een ernstig incident voordoet, meld dit dan aan de fabrikant en aan de bevoegde autoriteit van de plaats waar de gebruiker of de patiënt is gevestigd.

Opslag en houdbaarheid
1. Bewaar bij 2 - 8 °C.
2. Bewaar het cartridgebakje met het etiket aan de bovenzijde.
3. Voorkom waterschade gedurende de opslag.
4. Open het cartridgebakje pas vlak voor het gebruik.
5. Vermijd contaminatie en blootstelling aan direct zonlicht.
6. CAL-1 kan na opening tot de vervaldatum worden gebruikt.
7. CAL-2 is na reconstitutie stabiel gedurende 4 dagen bij 2 - 8 °C en 3 maanden bij -20 °C of lager.
8. De vervaldatum wordt op elke reagenscartridge en elk verpakkingsetiket van de kit aangegeven.
9. Gebruik het reagens niet na de aangegeven vervaldatum.

Monsterafname
Gebruik volbloed of plasma afgenomen in een geschikte afnamebuis die Na-heparine, Li-heparine of EDTA bevat.

Monsterstabiliteit
Volbloedmonsters moeten worden bewaard bij 2 tot 25 °C en binnen 4 uur na afname worden geanalyseerd.
Plasmamonsters zijn stabiel onder de onderstaande condities:

2 tot 25 °C:	24 uur
-20 °C of lager:	2 maanden (slechts eenmaal invriezen)

Monstervolume: 100 µl

▪ Voorbereiding en procedure
Zie de bedieningshandleiding van de PATHFAST voor uitgebreide informatie over het gebruik van de analysator.

Reagensbereiding
1. Reagenscartridge: Klaar voor gebruik.
2. CAL-1: Klaar voor gebruik. (Beperkt tot gebruik met reagens uit dezelfde partij.)
3. CAL-2: Breng de gehele hoeveelheid van één flesje kalibratoroplosmiddel over in één flacon CAL-2. Gebruik geen verschillende partijen kalibratoroplosmiddel om CAL-2 op te lossen. Laat na de reconstitutie gedurende 15 minuten staan bij kamertemperatuur. Meng voorzichtig en zorg dat de kalibrator geheel wordt opgelost. (Beperkt tot gebruik met reagens uit dezelfde partij.)

Opstellen van de hoofdkalibratiecurve
1. Opstellen van een hoofdkalibratiecurve is noodzakelijk als een nieuwe partij reagens wordt gebruikt.
2. Stel de hoofdkalibratiecurve op door het aflezen van de streepjescode op de MC ENTRY CARD die in elke verpakking zit, met de handstreepjescodelezer van de PATHFAST.

Kalibratie door de gebruiker
1. Kalibratie door de gebruiker is noodzakelijk als een nieuwe partij reagens wordt gebruikt na opstellen van de hoofdkalibratiecurve van de MC ENTRY CARD.
2. Kalibratie door de gebruiker is ook noodzakelijk elke 4 weken na de eerste kalibratie door de gebruiker. (MC ENTRY CARD is niet vereist.)
3. De kalibrators, CAL-1 en CAL-2, moeten beide tweemaal worden getest. Daarom zijn 4 reagenscartridges nodig voor kalibratie door de gebruiker, twee voor CAL-1 en twee voor CAL-2.
4. Plaats de reagenscartridges in het cartridgerek en breng ongeveer 100 µl CAL-1 en CAL-2 over in monsterwells om op de PATHFAST te laden.
5. Druk op de START-knop van de PATHFAST en voer een assay uit voor de kalibratie.

Kwaliteitscontroleassay (QC-assay)
1. QC-assay is onontbeerlijk voor het verzekeren van de validiteit van monsterresultaten. QC-assay wordt na iedere kalibratie uitgevoerd om de kalibratiecurves te controleren en gegevens te verkrijgen van de QC-monsters voor kwaliteitscontrole. Analyseer na elke kalibratie twee waarden van kwaliteitscontrolemateriaal met bekende CK-MB-concentraties om de prestatie van het systeem te verifiëren na elke nieuwe levering van een eerder gekalibreerde testkit of wanneer de instelling dat wenst.
2. Goede laboratoriumpraktijk beveelt het gebruik van geschikte kwaliteitscontroles aan. Aanbevolen wordt om zich te houden aan nationale, federale en lokale richtlijnen voor kwaliteitscontrole. Als controles niet functioneren zoals verwacht, mag u de testresultaten niet gebruiken. Herhaal de test of bel uw geautoriseerde PATHFAST-distributeur voor technische service.

Monsterassay
1. Plaats de reagenscartridge in het cartridgerek en doe ongeveer 100 µl monster in een monsterwell van een cartridge.
2. Laad het cartridgerek op de PATHFAST en druk op de START-knop van de PATHFAST om het monsterassay uit te voeren.

Opmerkingen
1. Als een volbloedmonster wordt gebruikt, moet het volbloed in een bloedafnamebuisje vlak voor het verdelen voorzichtig worden gemengd. (Gebruik geen vortexmixer.) Na het verdelen van het volbloed en het plaatsen van de cartridge op de PATHFAST, moet het assay onmiddellijk worden gestart.
2. Men dient zich ervan te verzekeren dat geen fibrinedraden of stolsels en andere onoplosbare materialen in het plasmamonster aanwezig zijn, anders moet dergelijk materiaal via centrifugeren of filtreren worden verwijderd.
3. Als monsters langer dan 5 minuten blijven liggen na verdeling in een monsterwell, wordt vanwege bloedsedimentatie een minder goed resultaat verkregen bij de analyse van volbloed en wordt een hoger resultaat verkregen bij het analyseren van plasma vanwege de toenemende CK-MB-concentratie door verdamping.
4. Als een volbloedmonster wordt gebruikt, is input van een afzonderlijke hematocrietwaarde van monster in de PATHFAST optioneel.
5. Monsters met een resultaat boven de 500 ng/ml moeten worden verdund met monsterverdunner (productnr.: PF01D) of zoutoplossing en opnieuw worden getest als een kwantitatief resultaat wordt gewenst, of ze kunnen worden gerapporteerd als > 500 ng/ml.

Specifieke prestatiegegevens
De representatieve prestatiegegevens op de PATHFAST worden hieronder gegeven.

Metrologische traceerbaarheid
De kalibrator voor PATHFAST CK-MB is traceerbaar naar het referentiemateriaal IRMM/IFCC-455 van het Institute for Reference Materials and Measurements (IRMM), Geel, België waaraan waarden voor CK-MB (massa) zijn toegekend.

Precisie (herhaalbaarheid)
De precisie werd beoordeeld met volbloed- en plasmamonsters op alle 3 concentratieniveaus. De monsters werden getest in 20 opvolgende replicaties. De volgende resultaten werden verkregen.

Volbloed	Gemiddelde (ng/ml)	S.D. (ng/ml)	C.V. (%)
Niveau 1	16,6	0,831	5,0
Niveau 2	65,6	3,29	5,0
Niveau 3	274	13,7	5,0

Plasma	Gemiddelde (ng/ml)	S.D. (ng/ml)	C.V. (%)
Niveau 1	16,5	0,805	4,9
Niveau 2	65,1	2,73	4,2
Niveau 3	248	6,99	2,8

Precisie (reproduceerbaarheid)
Plasmamonsters op 3 concentratieniveaus binnen het meetbereik werden in elke run tweemaal onderzocht, 1 run per dag, gedurende 20 dagen met 1 reagenspartij op 1 instrument, voor in totaal 20 runs. De variatiecoëfficiënt (C.V.) binnen de run en de totale variatiecoëfficiënt werden berekend met standaardafwijkingen (S.D.) volgens het CLSI EP5-A-protocol. De volgende resultaten werden verkregen.

Monster	Gemiddelde (ng/ml)	Precisie binnen de run		Totale precisie	
		S.D. (ng/ml)	C.V. (%)	S.D. (ng/ml)	C.V. (%)
Niveau 1	4,27	0,232	5,4	0,322	7,5
Niveau 2	58,0	2,29	3,9	3,37	5,8
Niveau 3	338	10,7	3,2	22,0	6,5

Analytische gevoeligheid
Limit of blank (LoB): 0,012 ng/ml
Detectielimiet (LoD): 0,106 ng/ml
Kwantificeringslimiet (LoQ): 0,569 ng/ml (C.V. 10%)

Lineariteit
Plasma op 4 concentratieniveaus (42,4, 137, 258, 584 ng/ml) werd verrijkt met CK-MB-antigeen. De monsters werden opeenvolgend 5 maal verdund met gebruikmaking van een zoutoplossing en onderzocht.
Het herstelpercentage tegen de theoretische waarde was binnen 88% - 109% tot 500 ng/ml.

Assaybereik: 2 - 500 ng/ml
Het assaybereik werd bepaald op basis van de resultaten van LoQ en lineariteit.

Hoge-dosis-hookeffect
Een monster met een CK-MB-antigeenconcentratie van ongeveer 33.000 ng/ml werd opeenvolgend verdund en onderzocht. Er was geen hoge-dosis-hookeffect voor de monsters met hun CK-MB-waarden tot 33.000 ng/ml.

Analytische specificiteit
Interferentie van endogene stoffen
Vastgesteld werd dat de volgende factoren een effect hebben van minder dan 10% op het assay bij de concentraties die tussen haakjes worden aangegeven.

Vrij bilirubine	(60 mg/dl)
Geconjugeerd bilirubine	(60 mg/dl)
Lipemie	(3.000 FTU)
Triglyceride	(1.000 mg/dl)
Hemoglobine (hemolyse)	(1.000 mg/dl)
Reumafactor	(500 IE/ml)

Interferentie van exogene stoffen
Vastgesteld werd dat de volgende geneesmiddelen die werden gebruikt bij de beoogde patiënten een effect hebben van minder dan 10% op het assay bij de concentraties die tussen haakjes worden aangegeven.

Paracetamol	(20 mg/dl)
Acetylsalicylzuur	(0,3 ng/ml)
Allopurinol	(2,5 mg/dl)
Ampicilline	(5 mg/dl)
Ascorbinezuur	(3 mg/dl)
Atenolol	(1 mg/dl)
Cafeïne	(10 mg/dl)
Captopril	(5 mg/dl)
Digoxine	(5 ng/ml)
Dopamine	(65 mg/dl)
Erytromycine	(20 mg/dl)
Furosemide	(2 mg/dl)
Methyldopa	(2,5 mg/dl)
Nifedipine	(6 mg/dl)
Fenytoïne	(10 mg/dl)
Theofylline	(25 mg/dl)
Verapamil	(16 mg/dl)

Kruisreactiviteit
De volgende stoffen hebben geen significante kruisreactiviteit op het assay bij de concentratie die tussen haakjes wordt aangegeven.

CK-BB	(5.000 ng/ml)
CK-MM	(50.000 ng/ml)

Correlatie tussen monsters van lithium-heparineplasma en andere monstermatrices

x	y		n	Helling	Snijpunt	r
Li-heparine Plasma	Li-heparine	Volbloed	58	0,982	0,036	0,989
	Na-heparine	Plasma	58	1,00	-0,149	0,997
		Volbloed	58	0,965	-0,052	0,992
	EDTA-2Na	Plasma	58	1,02	0,403	0,998
		Volbloed	58	1,00	0,747	0,989
	EDTA-2K	Plasma	58	1,02	0,192	0,995
		Volbloed	58	1,00	0,301	0,990

De regressievergelijking werd berekend volgens de Passing-Bablok-methode.

Methodevergelijking
y= 1,69x – 0,825, r= 0,995, n= 105 (plasmamonsters, y: PATHFAST CK-MB, x: Stratus CS CKMB TestPak Passing-Bablok-methode).

Verwachte waarden
Referentie-interval
Het referentie-interval voor het CK-MB-assay werd bepaald door het testen van 302 schijnbaar gezonde personen. Het 95% interval van het 2,5e tot 97,5e percentiel werd bepaald op < 2 - 5,12 ng/ml.

De verwachte waarden/referentiewaarden kunnen per laboratorium en van land tot land verschillen, afhankelijk van verscheidene factoren. Het valt daarom voor elke instelling aan te bevelen om overeenkomstige verwachte/referentiewaarden te bepalen.

▪ Literatuur

1. Elliott M. Antman, et al. ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction. Circulation. 2004; 110:e82–e292.
2. Russell V. Luepker, et al. AHA Scientific Statement; Case Definitions for Acute Coronary Heart Disease in Epidemiology and Clinical Research Studies. Circulation. 2003; 108: 2543-2549.
3. Kristian Thygesen, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). European Heart Journal. 2019; 40: 237-269.
4. Adams JE, Abendschein DR, Jaffe AS. Biochemical markers of myocardial injury: is MB creatine kinase the choice for the 1990s? Circulation 1993;88:750-63.
5. Kurihara T, Yanagida A, Yokoi H, et al. Evaluation of cardiac assays on a benchtop chemiluminescent enzyme immunoassay analyzer, PATHFAST. Anal Biochem. 2008; 375(1): 144-146.

Symbolen
PHC Corporation gebruikt de volgende symbolen en tekens naast die welke genoemd worden in EN ISO 15223-1:2021 (Medische hulpmiddelen - Symbolen voor het gebruik met informatievoorziening door de fabrikant - Deel 1: Algemene eisen).

Dit symbool betekent 'Hulpmiddel voor testen bij de patiënt'.
(Symbolen voor zelftesten en testen bij de patiënt conform de IVD Regulation 2017/746/EU. MedTech Europe. 13 dec 2018)

: Reagenscartridge

: Kalibrator 1

: Kalibrator 2

: Kalibratorverdunningsmiddel

: Ingangskaart voor hoofdkalibratiecurve

* PATHFAST: JP Geregistreerd handelsmerk nr. 5982733

Samenvatting van veiligheid en prestaties is beschikbaar in de:
Europese databank voor medische hulpmiddelen (EUDAMED).

Contactpersoon voor technische ondersteuning
www.pathfast.eu/contact

PHC Corporation
1460-6 Aza-Mitodai, Mito, Tako-machi,
Katori-gun, Chiba, 289-2247 Japan

PHC Europe B.V.
Eikdonk 1, 4825 AZ, Breda, The Netherlands

Axon Lab AG
Täfernstrasse 15, 5405 Baden-Dättwil, Switzerland