

## Dimension® clinical chemistry system Heterogeneous Immunoassay Module

### Flex® reagent cartridge

### MMB

See shaded sections: Updated information from 2017-08 version.

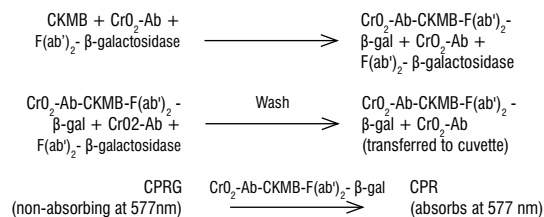
Issue Date 2019-04-01

#### Mass Creatine Kinase MB Isoenzyme

**Intended Use:** The MMB method for Dimension® clinical chemistry system with the heterogeneous immunoassay module is an *in vitro* diagnostic test intended to quantitatively measure the MB isoenzyme of creatine kinase (EC 2.7.3.2) in human serum and plasma for confirmation of acute myocardial infarction.

**Summary:** The creatine kinase MB isoenzyme (CKMB) is found primarily in cardiac tissue, with substantially lower concentrations also seen in skeletal muscle.<sup>1</sup> The quantitation of CKMB is routinely ordered as part of the cardiac panel and is useful in the diagnosis of acute myocardial infarction (AMI).<sup>2</sup> Typically, in cases of uncomplicated AMI, serial determinations show a pattern wherein CKMB levels become elevated within 4 – 8 hours after onset of pain, peak between 12 – 24 hours and then drop to normal by 48 hours. Mass CKMB is the biochemical marker of choice for perioperative myocardial infarction during the first 48 hours after the onset of pain.<sup>3</sup> CKMB concentrations have also been used to assess the extent of AMI and subsequent reinfarction.<sup>4,5,6</sup> The diagnostic sensitivity, specificity and efficiency of mass CKMB is superior to that of CK isoenzymes by electrophoresis.<sup>7,8</sup>

**Principles of Procedure:** The MMB method is a one-step enzyme immunoassay based on the "sandwich" principle. The sample is incubated with chromium dioxide particles coated with monoclonal antibodies<sup>1</sup> specific for CKB subunit, and conjugate reagent (β-galactosidase labeled monoclonal antibodies<sup>1</sup> specific for CKMB isoenzyme).<sup>9</sup> A particle/CKMB/conjugate sandwich forms during the incubation period. Unbound conjugate is removed by magnetic separation and washing. The sandwich bound β-galactosidase is combined with a chromogenic substrate chlorophenol red-β-d-galactopyranoside (CPRG). Hydrolysis of CPRG releases a chromophore (CPR). The concentration of CKMB present in the patient sample is directly proportional to the rate of color change due to formation of CPR measured at 577 nm. The amount of CKMB protein is measured immunologically and the results are reported in mass units (ng/mL or µg/L).



#### Reagents

Wells <sup>a</sup>	Form	Ingredient	Concentration <sup>b</sup>	Source
1, 2	Liquid	Conjugate	c	Mouse, monoclonal
3, 4	Tablet <sup>d</sup>	Antibody-CrO <sub>2</sub>	0.9 mg/mL <sup>c</sup>	Mouse, monoclonal
5, 6	Tablet <sup>d</sup>	CPRG	15.7 mM	
7	Liquid	Substrate Diluent		
		Buffer	175 mM	
8	Liquid	Chrome Diluent		
		Buffer	200 mM	

- a. Wells are numbered consecutively from the wide end of the cartridge.  
 b. Nominal value in hydrated cartridge.  
 c. Antibody titer and conjugate activity may vary from lot to lot.  
 d. Tablets contain excipients, buffers, and stabilizers.

#### Risk and Safety:



H317  
 P280, P272, P302 + P352, P333 + P313, P501

#### Warning!

May cause an allergic skin reaction.

Wear protective gloves/protective clothing/eye protection/face protection. Contaminated work clothing should not be allowed out of the workplace. IF ON SKIN: Wash with plenty of soap and water. If skin irritation or rash occurs: Get medical advice/attention. Dispose of contents and container in accordance with all local, regional, and national regulations.

**Contains:** 5-chloro-2-methyl-3(2h)-isothiazolone mixture with 2-methyl-3(2h)-isothiazolone

Safety data sheets (MSDS/SDS) available on [siemens.com/healthcare](http://siemens.com/healthcare)

**Precautions:** Used cuvettes contain human body fluids; handle with appropriate care to avoid skin contact or ingestion.

For *in vitro* diagnostic use

**Reagent Preparation:** Hydrating, diluting and mixing are automatically performed by the instrument.

**Store at:** 2 – 8 °C

**Expiration:** Refer to carton for expiration date of individual unopened reagent cartridges. Sealed or unhydrated cartridge when on the instrument are stable for 30 days.

**Open Well Stability:** 3 days for wells 1 – 6  
 10 days for well 7 – 8

**Specimen Collection and Handling:** Serum and plasma can be collected using recommended procedures for collection of diagnostic blood specimens by venipuncture.<sup>10</sup> Follow the instructions provided with your specimen collection device for use and processing.<sup>11</sup>

EDTA, lithium heparin and sodium heparin anticoagulants do not interfere with the MMB method.

Blood collected in the presence of oxalate potentially can cause clumping of the chrome particles and should not be used.

Complete clot formation should take place before centrifugation.<sup>12</sup>

Specimens should be free of particulate matter. To prevent the appearance of fibrin in serum samples, complete clot formation should take place before centrifugation. If clotting time is increased due to thrombolytic or anticoagulant therapy, the use of plasma specimens will allow for faster sample processing and reduce the risk of particulate matter.

Separated samples may be stored at room temperature for 12 hours, at 4 °C for 3 days and at -20 °C for 1 month.<sup>13</sup>

Frozen plasma samples with insufficient anticoagulants potentially can cause clumping of chrome particles and should not be used.

#### Procedure

#### Materials Provided

MMB Flex® reagent cartridge, Cat. No. RF420

#### Materials Required But Not Provided

MMB Calibrator, Cat. No. RC420  
 Reaction Vessels, Cat. No. RXV1A  
 Chemistry Wash, Cat. No. RD701  
 Sample Diluent, Cat. No. 791092901  
 Quality Control Materials

#### Test Steps

Sampling, reagent delivery, mixing, processing, and printing of results are automatically performed by the Dimension® system with the heterogeneous immunoassay module. For details of this processing, refer to your Dimension® Operator's Guide.

#### Test Conditions

Reaction Vessel	
Sample Size	60 µL
Antibody-CrO <sub>2</sub>	50 µL
MMB Ab-β-galactosidase	50 µL
Incubation Temperature	42 °C*
Incubation Period	8 minutes (sample addition to wash)
Wash Steps	5 minutes (3 washes)

\*Dimension® EXL™ with LOCI® Module: 37 °C

#### Cuvette

Transfer Volume	40 µL
Substrate Reagent Volume (CPRG)	91 µL
Diluent Volume	279 µL
Temperature	37 °C
Incubation Period	4 minutes (sample addition to read)
Wavelength	577 and 700 nm
Type of Measurement	Bichromatic rate

#### Calibration

Assay Range 0.5 – 300 ng/mL [µg/L]<sup>†</sup>  
 Calibration Material MMB Calibrator, Cat. No. RC420  
 Calibration Scheme Levels 1, 2 n = 3  
 Level 3, n = 2  
 Level 4, n = 3  
 Level 5, n = 2

#### Units

Typical Calibration Levels 0.0, 10.0, 50.0, 150.0, 330.0 ng/mL [µg/L]  
 Calibration Frequency Every 60 days for any one lot

- For each new lot of Flex® reagent cartridges
- After major maintenance or service, if indicated by quality control results
- As indicated in laboratory quality control procedures
- When required by government regulations

#### Assigned Coefficients

C<sub>0</sub> -130  
 C<sub>1</sub> 1800  
 C<sub>2</sub> -3.7  
 C<sub>3</sub> 750  
 C<sub>4</sub> 0.5

e. Système International d'Unités [SI Units] are in brackets.

#### Quality Control

At least once each day of use analyze two levels of a Quality Control material with known MMB concentrations.

Follow your laboratory internal QC procedures if the results obtained are outside acceptable limits.

**Results:** The instrument automatically calculates and prints the concentration of MMB result in ng/mL [µg/L].

**Results of this test should always be interpreted in conjunction with the patient's medical history, clinical presentation and other findings.**

**Analytical Measurement Range (AMR): 0.5 – 300 ng/mL [µg/L]**

This is the range of analyte values that can be directly measured on the specimen without any dilution or pretreatment that is not part of the usual analytical process and is equivalent to the assay range.

Samples with results in excess of 300 ng/mL [µg/L] should be repeated on dilution.

**Manual Dilution:** Results in excess of 300 ng/mL [ $\mu\text{g/L}$ ] should be repeated after diluting the sample with Sample Diluent to obtain results within the assay range. Enter dilution factor. Reassay. Resulting readout is corrected for dilution.

**Autodilution (AD):** Refer to your Dimension® Operator's Guide.

Results less than 0.5 ng/mL [ $\mu\text{g/L}$ ] should be reported as "less than 0.5 ng/mL [ $\mu\text{g/L}$ ]" instead of the numerical value.

#### Limitations of Procedure

The instrument reporting system contains error messages to warn the operator of specific malfunctions. Any report slip containing such error messages should be held for follow-up. Refer to your Dimension® Operator's Guide.

Patient samples may contain heterophilic antibodies that could react with immunoassays to give falsely elevated or depressed results. This assay has been designed to minimize interference from heterophilic antibodies.<sup>5</sup>

Nevertheless, complete elimination of this interference from all patient specimens cannot be guaranteed. A test result that is inconsistent with the clinical picture and patient history should be interpreted with caution.<sup>14</sup>

A system malfunction may exist if the following 5-test precision is observed:

MMB Concentration	SD
0 ng/mL [ $\mu\text{g/L}$ ]	> 1.0 ng/mL [ $\mu\text{g/L}$ ]
10 ng/mL [ $\mu\text{g/L}$ ]	> 1.1 ng/mL [ $\mu\text{g/L}$ ]
300 ng/mL [ $\mu\text{g/L}$ ]	> 20.0 ng/mL [ $\mu\text{g/L}$ ]

**Expected Values:** Levels of CKMB in normal individuals are low to undetectable. The reference interval was determined from a population of healthy adults. A total of 257 serum samples, comprised of 142 females and 115 males, ages 19 – 76 were tested. A mean of 1.03 ng/mL [ $\mu\text{g/L}$ ] was obtained with an SD of 1.06 ng/mL [ $\mu\text{g/L}$ ]. The reference interval for MMB was calculated non-parametrically and represents the central 95% of the population.

The calculated reference interval for the Dimension® immunoassay system is 0 – 3.6 ng/mL [ $\mu\text{g/L}$ ].

Each laboratory should establish its own reference intervals for MMB as performed on the Dimension® system.

#### Diagnostic Criteria

	MB isoenzyme of creatine	Relative Index (RI)*
Non-AMI	$\leq 5$	NA
Gray Zone	$> 5$	$\leq 4$
AMI	$> 5$	$> 4$

\*RI = (mass CKMB/CK) x 100.

The current recommendation for diagnosis of AMI from the World Health Organization (WHO) is based on the presence of two of the following criteria: chest pain, electrocardiographic (ECG) changes, and cardiac enzyme abnormalities.<sup>15,16</sup> Of the cardiac enzymes, CKMB is currently considered the definitive serum marker.

Following an AMI without reperfusion, CKMB is typically detected in the serum 4 – 8 hours after the onset of pain. CKMB peaks in the serum 12 – 24 hours and returns to normal levels 48 – 72 hours after the MI. Since elevated CKMB results can be obtained in disorders or disease states other than AMI, no single result can be considered diagnostic.<sup>17,18</sup> A sequential sampling protocol to demonstrate the classical rise and fall of CKMB should be followed.<sup>17,19,20</sup> Sampling intervals should include time of admission, 8 – 12 hours and 24 hours after admission.<sup>21,22</sup> For very early detection of myocardial infarction an accelerated (two-hour) sequential sampling protocol has been suggested.<sup>23</sup> To minimize myocardial tissue damage, thrombolytic therapy is commonly administered within 4 hours of the onset of pain.<sup>24</sup>

For the reperfused patient the CK and CKMB isoenzyme peaks are earlier and the enzyme activity is greater.<sup>25</sup> Sampling protocol for the reperfused patient is suggested at the time of admission, the time of thrombolytic therapy, and then at 3, 6, and 12 hours after the therapy to document the early rise and early peak associated with successful reperfusion.<sup>26</sup>

For the clinical diagnosis of acute myocardial infarction, a sequential sampling protocol is recommended. A cutoff of  $> 5$  ng/mL [ $\mu\text{g/L}$ ] and  $> 4$  RI is suggested as being consistent with AMI. Since the diagnostic sensitivity and specificity as well as predictive value are population dependent, this cutoff should be confirmed in your laboratory. Because of the overlap of results between the non-AMI and AMI populations, the discriminating power and predictive value of the result will vary with the cutoff selected.

For elevated total CK and CKMB results, a relative index (RI) can be used to differentiate CKMB elevations due to skeletal muscle injury from AMI. A cutoff of  $< 1.5$  RI is suggested as being consistent with skeletal muscle injury.<sup>27</sup>

#### Specific Performance Characteristics<sup>1</sup>

Material	Mean ng/mL [ $\mu\text{g/L}$ ]	Precision <sup>a,b</sup>	
		Standard Deviation (% CV)	
		Within-run	Between-day
Serum Pool			
Level 1	1.27	0.29 (23.0)	0.29 (23.0)
Level 2	7.76	0.27 (3.5)	0.69 (8.8)
Level 3	13.07	0.32 (2.4)	0.57 (4.4)
Dade® CK-MB/Myoglobin Immunoassay Control			
Level 1	3.58	0.24 (6.7)	0.35 (9.7)
Level 2	16.69	0.43 (2.6)	1.10 (6.6)
Level 3	46.05	0.64 (1.4)	1.86 (4.0)

f. All specific performance characteristics tests were run after normal recommended equipment quality control checks were performed (refer to your Dimension® Operator's Guide).

g. Reproducibility testing was done in accordance with the CLSI/NCCLS Tentative Guideline for User Evaluation of Precision Performance of Clinical Chemistry Devices (EP5-T2, 1992).

h. Specimens at each level were analyzed in duplicate for 20 days. The within-run and total standard deviations were calculated by the analysis of variance method.

#### Method Comparison

Comparative Method	Regression Statistics <sup>1</sup>			n
	Slope	Intercept ng/mL [ $\mu\text{g/L}$ ]	Correlation Coefficient	
Stratus®	1.28	-1.85	0.994	88 <sup>f</sup>
IMx® Stat CKMB	0.85	0.52	0.998	132 <sup>k</sup>
AxSYM®	0.80	-0.60	0.999	102 <sup>l</sup>

i. Model equation for regression statistics is: Result of Dimension® analyzer = [Slope x (comparative method result)] + Intercept.

j. The range of MMB values in the correlation study was 0.5 to 118.2 ng/mL [ $\mu\text{g/L}$ ].

k. The range of MMB values in the correlation study was 0.5 to 283.4 ng/mL [ $\mu\text{g/L}$ ].

l. The range of MMB values in the correlation study was 0.5 to 190.8 ng/mL [ $\mu\text{g/L}$ ].

IMx® and AxSYM® are registered trademarks of Abbott Laboratories, Abbott Park, IL 60064.

#### Specificity

##### Non-Interfering Substances

No clinically significant interference was observed from icterus (bilirubin 60 mg/dL [1026 mmol/L]), hemolysis (hemoglobin 1000 mg/dL [0.62 mmol/L]) or lipemia (triglyceride 1500 mg/dL [16.93 mmol/L]).

The following substances have no significant effect (less than 10%) on the MMB method when added to a 5 ng/mL MMB serum pool at the concentrations indicated.

Substance	Test Concentration	SI Units
Acetaminophen	20 mg/dL	1323 $\mu\text{mol/L}$
Amikacin	15 mg/dL	256 $\mu\text{mol/L}$
Ampicillin	5 mg/dL	143 $\mu\text{mol/L}$
Ascorbic Acid	3 mg/dL	170 $\mu\text{mol/L}$
Caffeine	10 mg/dL	515 $\mu\text{mol/L}$
Carbamazepine	12 mg/dL	508 $\mu\text{mol/L}$
Chloramphenicol	25 mg/dL	774 $\mu\text{mol/L}$
Chlordiazepoxide	2 mg/dL	67 $\mu\text{mol/L}$
Chlorpromazine	5 mg/dL	157 $\mu\text{mol/L}$
Cholesterol	500 mg/dL	12.9 mmol/L
Cimetidine	10 mg/dL	396 $\mu\text{mol/L}$
Creatinine	30 mg/dL	2652 $\mu\text{mol/L}$
Dextran 75	1250 mg/dL	167 $\mu\text{mol/L}$
Diazepam	2 mg/dL	70 $\mu\text{mol/L}$
Digoxin	5 ng/mL	6.4 nmol/L
Erythromycin	20 mg/dL	273 $\mu\text{mol/L}$
Ethanol	350 mg/dL	76 mmol/L
Ethosuximide	30 mg/dL	2125 $\mu\text{mol/L}$
Furosemide	2 mg/dL	61 $\mu\text{mol/L}$
Gentamicin	12 mg/dL	251 $\mu\text{mol/L}$
Heparin (sodium)	8 U/mL	8000 U/L
Ibuprofen	40 mg/dL	1939 $\mu\text{mol/L}$
Lidocaine	6 mg/dL	256 $\mu\text{mol/L}$
Lithium	3.5 mg/dL	5.04 mmol/L
Nicotine	2 mg/dL	123 $\mu\text{mol/L}$
Penicillin G	25 U/mL	25000 U/L
Pentobarbital	10 mg/dL	442 $\mu\text{mol/L}$
Phenobarbital	15 mg/dL	646 $\mu\text{mol/L}$
Phenytoin	10 mg/dL	396 $\mu\text{mol/L}$
Primidone	10 mg/dL	458 $\mu\text{mol/L}$
Protein, Human IgG	3 g/dL	30 g/L
Propoxyphene	0.4 mg/dL	12 $\mu\text{mol/L}$
Salicylic Acid	50 mg/dL	3.6 mmol/L
Theophylline	25 mg/dL	1388 $\mu\text{mol/L}$
Urea	500 mg/dL	83.3 mmol/L
Uric Acid	20 mg/dL	1.2 mmol/L
Valproic acid	50 mg/dL	3467 $\mu\text{mol/L}$

#### Hook Effect

One-step sandwich immunometric assays are susceptible to a high-dose "hook effect," where an excess of antigen prevents simultaneous binding of the capture and detection antibodies to a single analyte molecule.<sup>28</sup> Such samples must be diluted and reassayed prior to reporting the results (see dilution information). The MMB method shows no hook effect up to at least 2000 ng/mL [ $\mu\text{g/L}$ ].

#### Recovery

Samples containing known amounts of CKMB were mixed with human serum samples with baseline MMB values of 0.1 – 0.5 ng/mL. The sample concentrations were measured and the percent recovery calculated. Recovery ranged from 94.2 to 104% with a mean recovery of 98%.

$$\% \text{ Recovery} = \frac{\text{Value obtained}}{(\text{high sample} + \text{low sample}) / 2} \times 100$$

#### Analytical Sensitivity: 0.5 ng/mL [ $\mu\text{g/L}$ ]

The analytical sensitivity represents the lowest concentration of MMB that can be distinguished from zero. This sensitivity is defined as the concentration at two standard deviations above the 0 ng/mL [ $\mu\text{g/L}$ ] MMB Calibrator (n = 20).

**Symbols Key:** See adjacent panel.

**Bibliography:** See adjacent panel.

Dimension®, Flex™, EXL™, LOCI® and Stratus® are trademarks of Siemens Healthcare Diagnostics

©2009 Siemens Healthcare Diagnostics

All rights reserved.



Siemens Healthcare Diagnostics Inc.  
500 GBC Drive  
Newark, DE 19714 USA



## Dimension® clinical chemistry system Heterogeneous Immunoassay Module

### Flex® reagent cartridge

### MMB

Siehe schraffierte Abschnitte: Aktualisierte Informationen gegenüber der Version 2017-08.

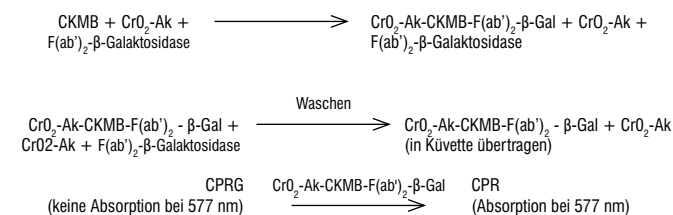
Ausgabedatum 2019-04-01

#### CKMB(-Isoenzym)-Masse

**Verwendungszweck:** Die MMB-Methode auf dem klinisch-chemischen Analysensystem Dimension® mit dem Modul für heterogene Immunoassays ist ein *In-vitro*-Diagnostikum zur quantitativen Bestimmung des MB-Isoenzyms der Kreatinkinase (EC 2.7.3.2) in Humanserum und -plasma und dient zur Bestätigung eines akuten Myokardinfarkts.

**Zusammenfassung:** Das Kreatinkinase-MB-Isoenzym (CKMB) befindet sich größtenteils im Herzmuskelgewebe und in weitaus geringeren Konzentrationen auch in der Skelettmuskulatur.<sup>1</sup> Die Quantifizierung von CKMB wird routinemäßig als Teil der Untersuchungen bei Herzbeschwerden vorgenommen und ist hilfreich bei der Diagnose eines akuten Myokardinfarkts (AMI).<sup>2</sup> Bei einem unkomplizierten AMI zeigen die Serienbestimmungen typischerweise ein bestimmtes Muster, nach dem der CKMB-Wert innerhalb von 4 – 8 Stunden nach Auftreten der Beschwerden erhöht ist, nach 12 – 24 Stunden den Höchstwert erreicht und nach 48 Stunden auf den Normalwert absinkt. Die Bestimmung der CKMB-Masse ist der biochemische Marker der Wahl zur Diagnose eines perioperativen Myokardinfarkts innerhalb der ersten 48 Stunden nach Auftreten der Beschwerden.<sup>3</sup> Anhand der CKMB-Konzentrationen lassen sich außerdem das Ausmaß des AMI und eines nachfolgend aufgetretenen Reinfarkts einschätzen.<sup>4,5,6</sup> Bei der Diagnose ist die Sensitivität, Spezifität und Effizienz der Bestimmung der CKMB-Masse der der CK-Isoenzyme überlegen, die mittels Elektrophorese bestimmt werden.<sup>7,8</sup>

**Grundlagen des Verfahrens:** Bei der MMB-Methode handelt es sich um einen einschrittigen Enzym-Immunoassay nach dem „Sandwich“-Prinzip. Die Probe wird mit Chromdioxidpartikeln, die mit für die CKB-Untereinheit spezifischen monoklonalen Antikörpern<sup>9</sup> beschichtet sind, und Konjugat-Reagenz (mit  $\beta$ -Galaktosidase markierten und für CKMB-Isoenzym spezifischen monoklonalen Antikörpern<sup>9</sup>) inkubiert.<sup>9</sup> Ein Partikel/CKMB/Konjugat-Sandwich wird während der Inkubation gebildet. Ungebundenes Konjugat wird durch magnetische Trennung und Waschen entfernt. Die an das Sandwich gebundene  $\beta$ -Galaktosidase ist an das chromogene Substrat Chlorophenolrot- $\beta$ -D-Galaktopyranosid (CPRG) gekoppelt. Bei der Hydrolyse von CPRG wird ein Chromophor (CPR) freigesetzt. Die Konzentration von CKMB in der Patientenprobe ist direkt proportional zur Geschwindigkeit der Farbänderung durch die Bildung von CPR. Die Messung erfolgt bei 577 nm. Der Anteil an CKMB-Protein wird immunologisch gemessen und die Ergebnisse in Masseneinheiten (ng/ml oder  $\mu$ g/l) angegeben.



#### Reagenzien

Zellen <sup>a</sup>	Form	Inhaltsstoff	Konzentration <sup>b</sup>	Ursprung
1, 2	Flüssig	Konjugat	c	Maus, monoklonal
3, 4	Tablette <sup>d</sup>	Antikörper-CrO <sub>2</sub>	0.9 mg/ml <sup>c</sup>	Maus, monoklonal
5, 6	Tablette <sup>d</sup>	CPRG	15.7 mM	
7	Flüssig	Substratverdünnung		
		Puffer	175 mM	
8	Flüssig	Chrom-Verdünnungslösung		
		Puffer	200 mM	

- a. Die Zellen sind vom breiten Ende der Kassette aus durchgehend nummeriert.  
 b. Nennwert in aufgelöster Kassette.  
 c. Antikörpertiter und Konjugataktivität können von Charge zu Charge schwanken.  
 d. Tabletten enthalten Füllstoffe, Puffer und Stabilisatoren.

#### Gefahrenhinweise und Sicherheitssätze:



H317  
 P280, P272, P302 + P352, P333 + P313, P501

#### Warnung!

Kann allergische Hautreaktionen verursachen.

Schutzhandschuhe/Schutzkleidung/Augenschutz/Gesichtsschutz tragen. Kontaminierte Arbeitskleidung nicht außerhalb des Arbeitsplatzes tragen. BEI KONTAKT MIT DER HAUT: Mit viel Wasser und Seife waschen. Bei Hautreizung oder -ausschlag: Ärztlichen Rat einholen/ärztliche Hilfe hinzuziehen. Inhalt und Behälter sind in Übereinstimmung mit den gesetzlichen Bestimmungen zu entsorgen.

**Enthält:** 5-chloro-2-methyl-3(2h)-isothiazolone mixture with 2-methyl-3(2h)-isothiazolone

Sicherheitsdatenblätter (MSDS/SDS) verfügbar auf [siemens.com/healthcare](http://siemens.com/healthcare)

**Vorsichtsmaßnahmen:** Gebrauchte Küvetten enthalten menschliche Körperflüssigkeiten; mit entsprechender Vorsicht handhaben und Hautkontakt oder Verschlucken vermeiden.

*In-vitro*-Diagnostikum

**Reagenz Vorbereitung:** Auflösung, Verdünnung und Mischung werden vom Gerät automatisch durchgeführt.

**Aufbewahrung bei:** 2 – 8 °C

**Verfalldatum:** Verfalldatum einzelner ungeöffneter Reagenzkassetten siehe Umkarton. Verschlossene oder unaufgelöste Zellen sind im Gerät 30 Tage lang stabil.

**Stabilität geöffneter Zellen:** 3 Tage für Zellen 1 – 6  
 10 Tage für Zellen 7 – 8

**Probenentnahme und -handhabung:** Serum und Plasma können mit empfohlenen Verfahren zur Entnahme diagnostischer Blutproben durch Venenpunktion gewonnen werden.<sup>10</sup> Anweisungen zur Verwendung der Probenentnahmevorrichtung und zur Probenverarbeitung beachten.<sup>11</sup>

Die Antikoagulantien Lithiumheparin, Natriumheparin und EDTA haben keinen Einfluss auf die MMB-Methode. In Oxalat gewonnene Blutproben können zur Verklumpung der Chrompartikel führen und sollten nicht verwendet werden.

Vor dem Zentrifugieren sollte die vollständige Gerinnung abgewartet werden.<sup>12</sup>

Die Proben müssen partikelfrei sein. Um die Bildung von Fibrin in Serumproben zu vermeiden sollte vor dem Zentrifugieren eine vollständige Gerinnung abgewartet werden. Wenn die Gerinnungszeit aufgrund von thrombolytischer oder gerinnungshemmender Therapie erhöht ist, kann durch die Verwendung von Plasmaproben eine schnellere Probenbearbeitung und ein geringeres Risiko der Partikelbildung erreicht werden.

Getrennte Proben können 12 Stunden bei Raumtemperatur, 3 Tage bei 4 °C und 1 Monat bei -20 °C aufbewahrt werden.<sup>13</sup>

Bei eingefrorenen Plasmaproben, die nicht ausreichend antikoaguliert wurden, kann es zur Verklumpung der Chrompartikel kommen; diese sollten daher nicht verwendet werden.

#### Verfahren

##### Mitgelieferte Materialien

MMB Flex®-Reagenzkassette, Art.-Nr. RF420

##### Erforderliche, aber nicht mitgelieferte Materialien

MMB-Kalibrator, Art.-Nr. RC420

Reaktionsgefäße, Art.-Nr. RXV1A

Waschlösung, Art.-Nr. RD701

Probenverdünnungslösung, Art.-Nr. 791092901

Qualitätskontrollmaterialien

##### Testschritte

Probenentnahme, Reagenzzugabe, Mischung und Bearbeitung sowie Ergebnisausdruck werden vom Dimension®-System mit dem Modul für heterogene Immunoassays automatisch durchgeführt. Weitere Informationen entnehmen Sie bitte dem Dimension®-Bedienungsbandbuch.

##### Testbedingungen

##### Reaktionsgefäß

Probenvolumen	60 $\mu$ l
Antikörper-CrO <sub>2</sub>	50 $\mu$ l
MMB Ak- $\beta$ -Galaktosidase	50 $\mu$ l
Inkubationstemperatur	42 °C*
Inkubationszeit	8 Minuten (von Probenzugabe bis zum Waschen)
Schritte des Waschvorgangs	5 Minuten (3 Waschgänge)

\*Dimension® EXL™ mit LOCI®-Modul: 37 °C

##### Küvette

Transfervolumen	40 $\mu$ l
Volumen Substrat-Reagenz (CPRG)	91 $\mu$ l
Volumen Verdünnungsmittel	279 $\mu$ l
Temperatur	37 °C
Inkubationszeit	4 Minuten (von Probenzugabe bis zum Ablesen)
Wellenlänge	577 und 700 nm
Messverfahren	Bichromatische Kinetik

## Kalibration

Messbereich	0.5 – 300 ng/ml [ $\mu\text{g/l}$ ] <sup>a</sup>
Kalibrationsmaterial	MMB-Kalibrator, Art.-Nr. RC420
Kalibrierschema	Level 1 u. 2, n = 3 Level 3, n = 2 Level 4, n = 3 Level 5, n = 2
Einheiten	ng/ml [ $\mu\text{g/l}$ ]
Typische Kalibrator-Level	0.0, 10.0, 50.0, 150.0, 330.0 ng/ml [ $\mu\text{g/l}$ ]
Kalibrationshäufigkeit	Alle 60 Tage mit derselben Charge
Eine neue Kalibration ist erforderlich	<ul style="list-style-type: none"> <li>Für jede neue Charge von Flex®-Reagenzkassetten</li> <li>Nach größeren Wartungs- oder Servicemaßnahmen, falls die Ergebnisse der Qualitätskontrolle dies nahelegen</li> <li>Nach Maßgabe der Qualitätskontrollverfahren des Labors</li> <li>Nach Maßgabe behördlicher Vorschriften</li> </ul>
Ursprungs-Koeffizienten	$C_0$ -130 $C_1$ 1800 $C_2$ -3.7 $C_3$ 750 $C_4$ 0.5

e. SI-Einheiten sind in Klammern angegeben.

## Qualitätskontrolle

An jedem Einsatztag sollten mindestens einmal täglich zwei Konzentrationen eines Qualitätskontrollmaterials mit bekanntem MMB-Gehalt analysiert werden.

Bei Ergebnissen außerhalb der akzeptablen Grenzwerte nach laborinternen QK-Vorschriften vorgehen.

**Ergebnisse:** Das Gerät berechnet automatisch die MMB-Konzentration in ng/ml [ $\mu\text{g/l}$ ] und druckt sie aus.

**Resultate dieses Tests sollten stets in Verbindung mit der Vorgeschichte des Patienten, dem klinischen Bild und anderen Untersuchungsergebnissen interpretiert werden.**

**Analytischer Messbereich: 0.5 – 300 ng/ml [ $\mu\text{g/l}$ ]**

Dies ist der Bereich von Analysewerten, der ohne vorherige Verdünnung oder Vorbehandlung, die nicht Teil des üblichen Analysevorgangs ist, in der Probe direkt ermittelt werden kann, und entspricht dem Messbereich.

Proben mit Werten von über 300 ng/ml [ $\mu\text{g/l}$ ] sollten nach einer Verdünnung erneut analysiert werden.

**Manuelle Verdünnung:** Bei Werten über 300 ng/ml [ $\mu\text{g/l}$ ] sollte der Test nach dem Verdünnen der Probe mit einer Probenverdünnungslösung wiederholt werden, um Werte im Messbereich zu erhalten. Geben Sie den Verdünnungsfaktor ein, und wiederholen Sie den Test. Im Ergebnisausdruck wird die Verdünnung berücksichtigt.

**Automatische Verdünnung (AD):** Siehe Dimension®-Bedienungshandbuch.

Für Ergebnisse unter 0.5 ng/ml [ $\mu\text{g/l}$ ] sollte anstelle des numerischen Werts „unter 0.5 ng/ml [ $\mu\text{g/l}$ ]“ angegeben werden.

## Grenzen des Verfahrens

Das integrierte Meldesystem des Geräts macht das Bedienpersonal durch Fehlermeldungen auf bestimmte Fehlfunktionen aufmerksam. Alle Befundblätter, die derartige Fehlermeldungen enthalten, für Folgemaßnahmen aufbewahren. Siehe Dimension®-Bedienungshandbuch.

Patientenproben können heterophile Antikörper enthalten, die in Immunoassays zu fehlerhaft erhöhten oder verringerten Werten führen können. Dieser Test wurde so entwickelt, dass eine Interferenz durch heterophile Antikörper minimal ist.<sup>6</sup>

Dennoch kann nicht bei allen Patientenproben eine Interferenz vollständig ausgeschlossen werden. Ein vom klinischen Bild und der Vorgeschichte des Patienten abweichendes Testergebnis sollte deshalb mit Vorsicht interpretiert werden.<sup>14</sup>

Treten die im Folgenden aufgeführten Präzisionswerte bei Fünffach-Bestimmung auf, kann es sich um eine Fehlfunktion des Systems handeln:

MMB-Konzentration	SA
0 ng/ml [ $\mu\text{g/l}$ ]	> 1.0 ng/ml [ $\mu\text{g/l}$ ]
10 ng/ml [ $\mu\text{g/l}$ ]	> 1.1 ng/ml [ $\mu\text{g/l}$ ]
300 ng/ml [ $\mu\text{g/l}$ ]	> 20.0 ng/ml [ $\mu\text{g/l}$ ]

**Erwartete Werte:** Bei gesunden Menschen ist der CKMB-Wert niedrig bis nicht nachweisbar. Der Referenzbereich wurde für eine Population von gesunden Menschen bestimmt. Insgesamt wurden 257 Serumproben von 142 Frauen und 115 Männern im Alter von 19 – 76 getestet. Bei einer Standardabweichung von 1.06 ng/ml [ $\mu\text{g/l}$ ] wurde ein Mittelwert von 1.03 ng/ml [ $\mu\text{g/l}$ ] ermittelt. Der Referenzbereich für MMB wurde nichtparametrisch berechnet und stellt die mittleren 95 % der getesteten Population dar.

Der berechnete Referenzbereich für das Dimension®-Immunoassay-System liegt zwischen 0 – 3.6 ng/ml [ $\mu\text{g/l}$ ].

Jedes Labor sollte für MMB mit dem Dimension®-System einen eigenen Referenzbereich definieren.

## Diagnosekriterien

	MB-Isoenzym von Kreatin	Relativer Index (RI)*
Nicht-AMI	≤5	k.A.
Grauzone	>5	≤4
AMI	>5	>4

\*RI = (CKMB-Masse/CK) x 100.

Die aktuelle Empfehlung der World Health Organization (WHO) zur Diagnose eines AMI basiert auf dem Vorhandensein von zwei der folgenden Kriterien: Brustschmerz, EKG-Veränderungen und Auffälligkeiten bei den Herzenzymen.<sup>15,16</sup> CKMB gilt zurzeit unter den Herzenzymen/-markern als der eindeutige Serummarker.

Bei einem AMI ohne Reperfusion kann CKMB in der Regel 4 – 8 Stunden nach Auftreten der Beschwerden im Serum nachgewiesen werden. Die CKMB-Werte im Serum sind nach 12 – 24 Stunden am höchsten und der normale Spiegel ist 48 – 72 Stunden nach einem MI erreicht. Da erhöhte CKMB-Werte auch im Zusammenhang mit anderen Erkrankungen auftreten können, reicht ein einziger Wert nicht zur Diagnose aus.<sup>17,18</sup>

Ein sequentielles Probenentnahme-Protokoll sollte geführt werden, damit der klassische Verlauf (Anstieg und Absinken) des CKMB-Werts nachvollzogen werden kann.<sup>17,19,20</sup> Bei den Probenentnahme-Intervallen sollte auch der Zeitpunkt der Einlieferung berücksichtigt werden: 8 – 12 Stunden und 24 Stunden nach Einlieferung.<sup>21,22</sup> Um einen Myokardinfarkt sehr früh nachweisen zu können, wird ein beschleunigtes (zwei Stunden), sequentielles Probenentnahme-Protokoll empfohlen.<sup>23</sup> Um eine Schädigung des Herzmuskulgewebes möglichst gering zu halten, wird in der Regel innerhalb von 4 Stunden nach Auftreten der Beschwerden eine thrombolytische Therapie eingeleitet.<sup>24</sup>

Bei Patienten mit Reperfusion werden die Höchstwerte für CK- und CKMB-Isoenzyme früher erreicht, und die Enzymaktivität ist größer.<sup>25</sup> Ein Probenentnahme-Protokoll wird für Patienten mit Reperfusion zum Zeitpunkt der Einlieferung, zum Zeitpunkt der Einleitung einer thrombolytischen Therapie und dann 3, 6 und 12 Stunden nach der Therapie empfohlen, um den mit einer Reperfusion verbundenen frühzeitigen Anstieg und das frühzeitige Erreichen der Höchstwerte zu dokumentieren.<sup>26</sup>

Das sequentielle Probenentnahme-Protokoll wird außerdem für die klinische Diagnose des Myokardinfarkts empfohlen. Cutoffs von >5 ng/ml [ $\mu\text{g/l}$ ] und >4 RI werden als Hinweise auf einen AMI gedeutet. Da die zur Diagnostik herangezogene Sensitivität, Spezifität sowie die prädiktiven Werte von der Population abhängig sind, muss dieser Cutoff von Ihrem Labor bestätigt werden. Da es bei den Ergebnissen für Populationen mit und ohne AMI Überschneidungen gibt, sind die Trennschärfe sowie der prädiktive Wert des Ergebnisses von Cutoff zu Cutoff unterschiedlich.

Bei erhöhten Gesamt-CK- und CKMB-Werten kann ein relativer Index (RI) herangezogen werden, um zu unterscheiden, ob ein erhöhter CKMB-Wert von einer Verletzung der Skelettmuskulatur oder von einem AMI herrührt. Ein Cutoff von <1.5 RI wird als Hinweis auf eine Verletzung der Skelettmuskulatur gedeutet.<sup>27</sup>

## Spezifische Leistungsdaten'

Material	Mittelwert ng/ml [ $\mu\text{g/l}$ ]	Präzision <sup>a,b</sup>	
		In der Serie	Standardabweichung (% VK) Von Tag zu Tag
Serumpool			
Level 1	1.27	0.29 (23.0)	0.29 (23.0)
Level 2	7.76	0.27 (3.5)	0.69 (8.8)
Level 3	13.07	0.32 (2.4)	0.57 (4.4)
Dade® CK-MB/Myoglobin Immunoassay-Kontrolle			
Level 1	3.58	0.24 (6.7)	0.35 (9.7)
Level 2	16.69	0.43 (2.6)	1.10 (6.6)
Level 3	46.05	0.64 (1.4)	1.86 (4.0)

f. Alle Experimente zur Ermittlung der spezifischen Testleistung wurden nach den üblichen empfohlenen Qualitätskontrollprüfungen des Geräts durchgeführt (siehe Dimension®-Bedienungshandbuch).

g. Reproduzierbarkeitstests wurden gemäß der NCCLS Tentative Guidelines for User Evaluation of Precision Performance of Clinical Chemistry Devices (EP5-T2, 1992) durchgeführt.

h. Proben jedes Konzentrations-Niveaus wurden an 20 Tagen in Doppelbestimmung analysiert. Die Standardabweichungen in der Serie und die Gesamt-Standardabweichung wurden mit Hilfe einer Varianz-Analyse berechnet.

## Methodenvergleich

Vergleichsmethode	Regressionsstatistik'			n
	Steigung	Achsabschnitt ng/ml [ $\mu\text{g/l}$ ]	Korrelationskoeffizient	
Stratus®	1.28	-1.85	0.994	88 <sup>f</sup>
IMx® Stat CKMB	0.85	0.52	0.998	132 <sup>k</sup>
AxSYM®	0.80	-0.60	0.999	102 <sup>l</sup>

i. Die Modellgleichung für die Regressionsstatistik lautet: Ergebnis für Dimension®-System = [Steigung x (Ergebnis Vergleichsmethode)] + Achsabschnitt.

j. Die MMB-Werte in der Korrelationsstudie lagen zwischen 0.5 – 118.2 ng/ml [ $\mu\text{g/l}$ ].

k. Die MMB-Werte in der Korrelationsstudie lagen zwischen 0.5 – 283.4 ng/ml [ $\mu\text{g/l}$ ].

l. Die MMB-Werte in der Korrelationsstudie lagen zwischen 0.5 – 190.8 ng/ml [ $\mu\text{g/l}$ ].

IMx® und AxSYM® sind eingetragene Marken der Abbott Laboratories, Abbott Park, IL 60064, USA.

## Spezifität

### Nicht störende Substanzen

Es konnte keine klinisch signifikante Interferenz durch Ikterus (Bilirubin 60 mg/dl [1026 mmol/l]), Hämolyse (Hämoglobin 1000 mg/dl [0.62 mmol/l]) oder Lipämie (Triglyceride 1500 mg/dl [16.93 mmol/l]) festgestellt werden.

Die folgenden Substanzen haben keinen signifikanten Einfluss (unter 10 %) auf die MMB-Methode, wenn sie einem MMB-Serumpool mit 5 ng/ml in den folgenden Konzentrationen hinzugefügt werden.

Substanz	Testkonzentration	SI-Einheiten
Acetaminophen	20 mg/dl	1323 µmol/l
Amikacin	15 mg/dl	256 µmol/l
Ampicillin	5 mg/dl	143 µmol/l
Ascorbinsäure	3 mg/dl	170 µmol/l
Koffein	10 mg/dl	515 µmol/l
Carbamazepin	12 mg/dl	508 µmol/l
Chloramphenicol	25 mg/dl	774 µmol/l
Chlordiazepoxid	2 mg/dl	67 µmol/l
Chlorpromazin	5 mg/dl	157 mmol/l
Cholesterin	500 mg/dl	12.9 mmol/l
Cimetidin	10 mg/dl	396 µmol/l
Kreatinin	30 mg/dl	2652 µmol/l
Dextran 75	1250 mg/dl	167 µmol/l
Diazepam	2 mg/dl	70 µmol/l
Digoxin	5 ng/ml	6.4 nmol/l
Erythromycin	20 mg/dl	273 µmol/l
Ethanol	350 mg/dl	76 mmol/l
Ethosuximid	30 mg/dl	2125 µmol/l
Furosemid	2 mg/dl	61 µmol/l
Gentamicin	12 mg/dl	251 µmol/l
Heparin (Natrium)	8 U/ml	8000 U/l
Ibuprofen	40 mg/dl	1939 µmol/l
Lidocain	6 mg/dl	256 µmol/l
Lithium	3.5 mg/dl	5.04 mmol/l
Nikotin	2 mg/dl	123 µmol/l
Penicillin G	25 U/ml	25000 U/l
Pentobarbital	10 mg/dl	442 µmol/l
Phenobarbital	15 mg/dl	646 µmol/l
Phenytoin	10 mg/dl	396 µmol/l
Primidon	10 mg/dl	458 µmol/l
Protein, humanes IgG	3 g/dl	30 g/l
Propoxyphen	0.4 mg/dl	12 µmol/l
Salicylsäure	50 mg/dl	3.6 mmol/l
Theophyllin	25 mg/dl	1388 µmol/l
Harnstoff	500 mg/dl	83.3 mmol/l
Harnsäure	20 mg/dl	1.2 mmol/l
Valproinsäure	50 mg/dl	3467 µmol/l

### Hook-Effekt

Immunometrische Ein-Schritt-Tests sind gegenüber einem „Hook-Effekt“ bei hohen Konzentrationen anfällig, wobei ein Antigen-Überschuss die simultane Bindung der Bindungs- und Markierungsantikörper an ein einziges Analytmolekül verhindert.<sup>28</sup> Solche Proben müssen verdünnt und erneut analysiert werden, bevor die Ergebnisse weitergegeben werden (siehe Informationen zur Verdünnung). Die MMB-Methode zeigt keinen Hook-Effekt bei Werten bis mindestens 2000 ng/ml [µg/l].

### Wiederfindung

Proben mit bekannten CKMB-Konzentrationen wurden mit Humanserumproben gemischt, die Basis-MMB-Werte von 0.1 – 0.5 ng/ml enthielten. Die Probenkonzentrationen wurden gemessen und die prozentuale Wiederfindung berechnet. Die Wiederfindung lag zwischen 94.2 – 104 %, wobei der Mittelwert 98 % betrug.

$$\% \text{ Wiederfindung: } \frac{\text{Ermittelter Wert}}{(\text{hohe Konz.} + \text{niedrige Konz.}) / 2} \times 100$$

### Analytische Sensitivität: 0.5 ng/ml [µg/l]

Die analytische Sensitivität stellt die niedrigste MMB-Konzentration dar, die von Null unterschieden werden kann. Diese Sensitivität ist definiert als die Konzentration bei zwei Standardabweichungen über 0 ng/ml [µg/l] des MMB-Kalibrators (n = 20).

**Symbolschlüssel:** Siehe Verzeichnis im Anhang.

**Literatur:** Siehe Verzeichnis im Anhang.

Dimension®, Flex®, EXL™, LOCI® und Stratus® sind Warenzeichen von Siemens Healthcare Diagnostics

©2009 Siemens Healthcare Diagnostics  
Alle Rechte vorbehalten.



Siemens Healthcare Diagnostics Inc.  
500 GBC Drive  
Newark, DE 19714 USA





## Dimension® clinical chemistry system Heterogeneous Immunoassay Module

### Flex® reagent cartridge

### MMB

Voir les sections ombrées : Informations mises à jour à partir de la version 2017-08.

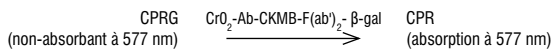
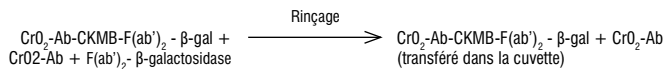
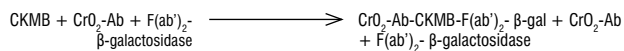
Date d'édition 2019-04-01

#### Isoenzyme MB de la créatine kinase masse

**Utilisation :** La méthode MMB utilisée sur le système de chimie clinique Dimension® avec le module d'immunodosage hétérogène est un test de diagnostic *in vitro* conçu pour la mesure quantitative de l'isoenzyme MB de la créatine kinase (EC 2.7.3.2) dans le sérum et le plasma humains pour confirmation de l'existence d'un infarctus aigu du myocarde.

**Résumé :** On trouve principalement l'isoenzyme MB de la créatine kinase (CKMB) dans les tissus cardiaques et à des concentrations bien moindres dans le muscle squelettique.<sup>1</sup> La quantification de CKMB est habituellement classée dans le panel cardiaque et est utile dans le cadre du diagnostic de l'infarctus aigu du myocarde (IAM).<sup>2</sup> En général, en cas d'IAM sans complication, des déterminations en série présentent un modèle dans lequel les niveaux de CKMB deviennent élevés 4 à 8 heures après le début des douleurs, maximum entre 12 et 24 heures, puis reviennent à la normale au bout de 48 heures. La CKMB masse est le marqueur biochimique de prédilection pour l'infarctus du myocarde périopératoire dans les 48 heures qui suivent le déclenchement des douleurs.<sup>3</sup> Les concentrations de CKMB servent également à l'évaluation de l'étendue de l'IAM et du réinfarctus subséquent.<sup>4,5,6</sup> La sensibilité, la spécificité et l'efficacité diagnostiques de la CKMB masse sont supérieures à celles des isoenzymes CK par électrophorèse.<sup>7,8</sup>

**Principes de la méthode :** La méthode MMB est un immunodosage enzymatique en une étape fondé sur le principe du « sandwich ». L'échantillon est incubé avec des particules de dioxyde de chrome recouvertes d'anticorps monoclonaux<sup>1</sup> spécifiques à la sous-unité CKB et de réactif du conjugué (anticorps monoclonaux marqués par la β-galactosidase<sup>1</sup> spécifiques à l'isoenzyme CKMB).<sup>9</sup> Un sandwich particule/CKMB/conjugué se forme durant la période d'incubation. Le conjugué non lié est éliminé par séparation magnétique et lavage. La β-galactosidase liée au sandwich est combinée à un substrat chromogénique rouge de chlorophénol-β-D-galactopyranoside (CPRG). L'hydrolyse du CPRG libère un chromophore (CPR). La concentration de CKMB présente dans l'échantillon du patient est directement proportionnelle à la vitesse de modification de la couleur due à la formation de CPR, mesurée à 577 nm. La quantité de protéine CKMB fait l'objet d'une mesure immunologique et les résultats sont reportés en unités de masse (ng/ml ou µg/l).



#### Réactifs

Puits <sup>a</sup>	Forme	Composant	Concentration <sup>b</sup>	Origine
1, 2	Liquide	Conjugué	c	Souris, monoclonal
3, 4	Comprimé <sup>d</sup>	Anticorps-CrO <sub>2</sub>	0.9 mg/ml <sup>e</sup>	Souris, monoclonal
5, 6	Comprimé <sup>d</sup>	CPRG	15.7 mM	
7	Liquide	Diluant du substrat Tampon	175 mM	
8	Liquide	Diluant chromé Tampon	200 mM	

- a. Les puits sont numérotés consécutivement, depuis l'extrémité la plus large de la cartouche.  
b. Valeur nominale de la cartouche hydratée.  
c. Le titre de l'anticorps et l'activité du conjugué sont susceptibles de varier selon les lots.  
d. Les comprimés contiennent des excipients, des tampons et des stabilisateurs.

#### Risque et sécurité :



H317  
P280, P272, P302 + P352, P333 + P313, P501

#### Avertissement

Peut provoquer une allergie cutanée.

Porter des gants de protection/des vêtements de protection/un équipement de protection des yeux/du visage. Les vêtements de travail contaminés ne devraient pas sortir du lieu de travail. EN CAS DE CONTACT AVEC LA PEAU: laver abondamment à l'eau et au savon. En cas d'irritation ou d'éruption cutanée: consulter un médecin. Éliminer les contenus et les contenants conformément à toutes les réglementations locales, régionales et nationales.

**Contient :** 5-chloro-2-méthyl-3(2h)-isothiazolone mixture with 2-méthyl-3(2h)-isothiazolone

Les fiches de sécurité sont disponibles sur [siemens.com/healthcare](http://siemens.com/healthcare)

**Précautions :** Les cuvettes utilisées contiennent des liquides biologiques humains. Les manipuler avec soin pour éviter tout risque de contact avec la peau ou d'ingestion.

Pour diagnostic *in vitro*

**Préparation des réactifs :** L'instrument effectue automatiquement l'hydratation, la dilution et le mélange.

**Conserver entre:** 2 et 8 °C

**Péremption :** Voir la date de péremption indiquée sur l'emballage de chaque cartouche de réactifs non ouverte. Les puits de cartouche fermés ou non hydratés sont stables sur l'instrument pendant 30 jours.

**Stabilité des puits ouverts :** 3 jours pour les puits 1 à 6  
10 jours pour les puits 7 et 8

**Prélèvement et manipulation des échantillons :** Le sérum et le plasma peuvent être prélevés au moyen des procédures recommandées de prélèvement d'échantillons sanguins pour diagnostic par ponction veineuse.<sup>10</sup> Suivre les instructions d'utilisation et de traitement fournies avec le dispositif de prélèvement des échantillons.<sup>11</sup> Les anticoagulants EDTA, héparine lithium et héparine sodium n'interfèrent pas avec la méthode MMB.

Le sang prélevé en présence d'oxalate peut entraîner une aggrégation des particules de chrome et ne doit pas être utilisé.

Une coagulation complète doit avoir lieu avant la centrifugation.<sup>12</sup>

Les échantillons doivent être dépourvus de particules. Afin d'éviter l'apparition de fibrine dans les échantillons de sérum, il doit se produire une coagulation totale avant centrifugation. En cas d'augmentation du temps de coagulation due à un traitement thrombolytique ou anticoagulant, l'utilisation d'échantillons de plasma permet un traitement plus rapide des échantillons et réduit le risque lié aux particules.

Les échantillons séparés peuvent être conservés à température ambiante pendant 12 heures, à 4 °C pendant 3 jours et à -20 °C pendant 1 mois.<sup>13</sup>

Les échantillons de plasma congelés ne contenant pas suffisamment d'anticoagulants peuvent entraîner une aggrégation des particules de chrome et ne doivent pas être utilisés.

#### Procédure

##### Matériel fourni

Cartouche de réactifs MMB Flex®, réf : RF420

##### Matériel requis mais non fourni

Calibrateur MMB, réf : RC420  
Réacteurs, réf : RXV1A  
Solution de lavage chimique, réf : RD701  
Diluant d'échantillon, réf : 791092901  
Matériel de contrôle de qualité

##### Étapes du dosage

L'échantillonnage, la distribution des réactifs, le mélange, le traitement et l'impression des résultats sont automatiquement réalisés par le système Dimension® avec le module d'immunodosage hétérogène. Pour les détails du traitement, voir le guide de l'opérateur du système Dimension®.

##### Conditions du test

#### Réacteur

Volume d'échantillon	60 µl
Anticorps-CrO <sub>2</sub>	50 µl
MMB Ab-β-galactosidase	50 µl
Température d'incubation	42 °C*
Période d'incubation	8 minutes (ajout d'échantillon à laver)
Étapes de lavage	5 minutes (3 lavages)

\*Dimension® EXL™ avec module LOCI® : 37 °C

#### Cuvette

Volume de transfert	40 µl
Volume du réactif du substrat (CPRG)	91 µl
Volume de diluant	279 µl
Température	37 °C
Période d'incubation	4 minutes (ajout d'échantillon à lire)
Longueur d'onde	577 et 700 nm
Type de mesure	Cinétique bichromatique

##### Étalonnage

Domaine de mesure 0.5 – 300 ng/ml [µg/l]<sup>e</sup>  
Matériel d'étalonnage Calibrateur MMB, réf : RC420  
Schéma d'étalonnage Niveaux 1, 2 n = 3  
Niveau 3, n = 2  
Niveau 4, n = 3  
Niveau 5, n = 2

Unités ng/ml [µg/l]  
Niveaux d'étalonnage types 0.0, 10.0, 50.0, 150.0, 330.0 ng/ml [µg/l]  
Fréquence d'étalonnage Tous les 60 jours pour chaque lot  
Un nouvel étalonnage est requis

- Pour chaque nouveau lot de cartouches de réactifs Flex®
- Après une maintenance ou une réparation majeure, en fonction des résultats du contrôle de qualité
- Comme indiqué dans les procédures de contrôle de qualité du laboratoire
- Selon les réglementations nationales en vigueur

Coefficients attribués

C<sub>0</sub> -130  
C<sub>1</sub> 1800  
C<sub>2</sub> -3.7  
C<sub>3</sub> 750  
C<sub>4</sub> 0.5

e. Les unités SI [Système International d'Unités] sont indiquées entre crochets.

## Contrôle de qualité

Analyser au moins une fois par jour d'utilisation, deux niveaux d'un matériel de contrôle de qualité, aux concentrations connues de MMB.

Suivre les procédures de contrôle de qualité internes du laboratoire si les résultats obtenus ne sont pas compris dans les limites acceptables.

**Résultats** : L'instrument calcule et imprime automatiquement le résultat de la concentration de MMB en ng/ml [ $\mu\text{g/l}$ ].

**Les résultats de ce test doivent toujours être interprétés en rapport avec les antécédents médicaux du patient, les signes cliniques et autres constatations.**

**Domaine de mesure analytique (AMR) : 0.5 – 300 ng/ml [ $\mu\text{g/l}$ ]**

Il s'agit du domaine des valeurs d'analyte pouvant être mesurées directement dans l'échantillon sans dilution ni traitement préalable qui ne fasse pas partie de la méthode d'analyse usuelle et qui est équivalent au domaine de mesure.

Les échantillons renvoyant des résultats supérieurs à 300 ng/ml [ $\mu\text{g/l}$ ] doivent être répétés à la dilution.

**Dilution manuelle :** Les résultats supérieurs à 300 ng/ml [ $\mu\text{g/l}$ ] doivent être répétés après dilution de l'échantillon avec le diluant de l'échantillon pour obtenir des résultats compris dans le domaine de mesure. Saisir le facteur de dilution. Redoser. Le résultat lui tient compte de la dilution.

**Dilution automatique (DA) :** Voir le guide de l'opérateur du système Dimension®.

Les résultats inférieurs à 0.5 ng/ml [ $\mu\text{g/l}$ ] doivent être signalés comme « inférieurs à 0.5 ng/ml [ $\mu\text{g/l}$ ] » et non pas sous forme de valeur numérique.

## Limites de la procédure

Le système de rapport de l'instrument renvoie des messages d'erreurs signalant à l'opérateur des dysfonctionnements particuliers. Tout message d'erreur renvoyé doit être conservé afin d'y donner suite de manière appropriée. Voir le guide de l'opérateur du système Dimension®.

Des échantillons de patients peuvent contenir des anticorps hétérophiles susceptibles de réagir avec les immunodosages et d'inclure des résultats faussement élevés ou diminués. Ce dosage a été conçu pour minimiser l'interférence des anticorps hétérophiles.<sup>9</sup>

Il est néanmoins impossible de garantir l'élimination complète de cette interférence dans tous les échantillons de patients. Il faut interpréter avec précaution tout résultat de test non cohérent avec les constatations cliniques et les antécédents du patient.<sup>14</sup>

Il peut y avoir un dysfonctionnement du système si la précision suivante est observée lors de 5 tests consécutifs :

Concentration MMB	ET
0 ng/ml [ $\mu\text{g/l}$ ]	>1.0 ng/ml [ $\mu\text{g/l}$ ]
10 ng/ml [ $\mu\text{g/l}$ ]	>1.1 ng/ml [ $\mu\text{g/l}$ ]
300 ng/ml [ $\mu\text{g/l}$ ]	>20.0 ng/ml [ $\mu\text{g/l}$ ]

**Valeurs attendues** : Les niveaux de CKMB sont faibles à indétectables chez des personnes normales. L'intervalle de référence a été déterminé sur une population d'adultes en bonne santé. On a testé un total de 257 échantillons de sérum, prélevés sur 142 femmes et 115 hommes âgés de 19 à 76 ans. On a obtenu une moyenne de 1.03 ng/ml [ $\mu\text{g/l}$ ] avec un ET de 1.06 ng/ml [ $\mu\text{g/l}$ ]. L'intervalle de référence de la MMB a été calculé de façon non paramétrique et représente les 95 % centraux de la population.

L'intervalle de référence calculé pour le système d'immunodosage Dimension® est de 0 – 3.6 ng/ml [ $\mu\text{g/l}$ ].

Chaque laboratoire doit définir ses propres intervalles de référence pour la méthode MMB, telle qu'elle sera exécutée sur le système Dimension®.

## Critères de diagnostic

	Isoenzyme MB de la créatine	Indice relatif (IR)*
Non-IAM	≤5	NA
Zone grise	>5	≤4
IAM	>5	>4

\*IR = (CKMB masse/CK) x 100.

Les recommandations actuelles de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) pour le diagnostic de l'IAM se fondent sur la présence de deux des critères suivants : douleur thoracique, modifications électrocardiographiques (ECG) et enzymes cardiaques anormales.<sup>15,16</sup> Parmi les enzymes cardiaques, la CKMB est actuellement considérée comme le marqueur sérique par excellence.

Suite à un IAM sans reperfusion, on détecte en général la CKMB dans le sérum 4 à 8 heures après le déclenchement des douleurs. La concentration de CKMB dans le sérum est maximale au bout de 12 à 24 heures et elle revient à la normale 48 à 72 heures après l'IAM. Puisqu'il est possible d'obtenir des résultats élevés de CKMB en cas de troubles ou de pathologies autres que l'IAM, il ne faut pas fonder de diagnostic sur un seul résultat.<sup>17,18</sup> Il faut suivre un protocole d'échantillonnage séquentiel visant à démontrer l'augmentation et la chute classiques du niveau de CKMB.<sup>17,19,20</sup> Les intervalles d'échantillonnage doivent comprendre l'heure d'admission, 8 à 12 heures et 24 heures après l'admission.<sup>21,22</sup> On a suggéré, pour une détection très précoce de l'infarctus du myocarde, un protocole d'échantillonnage séquentiel accéléré (deux heures).<sup>23</sup> Afin de minimiser l'endommagement des tissus myocardiques, on administre en général un traitement thrombolytique dans un délai de 4 heures suivant le début des douleurs.<sup>24</sup>

Pour un patient reperfusé, les concentrations maximales de CK et de l'isoenzyme CKMB sont plus précoces et l'activité enzymatique est plus importante.<sup>25</sup> Le protocole d'échantillonnage pour le patient reperfusé est suggéré à l'heure de l'admission, au moment du traitement thrombolytique, puis à 3, 6 et 12 heures après le traitement pour documenter l'augmentation et le pic précoces associés à la réussite de la reperfusion.<sup>26</sup>

Pour le diagnostic clinique de l'infarctus aigu du myocarde, on recommande un protocole d'échantillonnage séquentiel. Un seuil de >5 ng/ml [ $\mu\text{g/l}$ ] et >4 IR est suggéré comme étant cohérent avec l'IAM. Puisque la sensibilité et la spécificité du diagnostic ainsi que sa valeur prédictive sont population-dépendantes, ce seuil doit être confirmé dans votre laboratoire. En raison du chevauchement des résultats entre les populations non-IAM et IAM, le pouvoir discriminatif ainsi que la valeur prédictive du résultat sont susceptibles de varier selon le seuil sélectionné.

Pour des valeurs totales élevées de CK et de CKMB, on peut utiliser un indice relatif (IR) pour différencier l'augmentation de la CKMB due à une lésion du muscle squelettique de celle causée par l'IAM. Un seuil de <1.5 IR est suggéré comme étant cohérent avec la lésion du muscle squelettique.<sup>27</sup>

## Caractéristiques spécifiques de performance<sup>1</sup>

Matériel	Moyenne ng/ml [ $\mu\text{g/l}$ ]	Intra-séries	Précision <sup>a,h</sup>	
			Écart type (CV %)	
			De jour à jour	
Pool de sérum				
Niveau 1	1.27	0.29 (23.0)	0.29 (23.0)	
Niveau 2	7.76	0.27 (3.5)	0.69 (8.8)	
Niveau 3	13.07	0.32 (2.4)	0.57 (4.4)	
Contrôle d'immunodosage Dade® CK-MB/Myoglobine				
Niveau 1	3.58	0.24 (6.7)	0.35 (9.7)	
Niveau 2	16.69	0.43 (2.6)	1.10 (6.6)	
Niveau 3	46.05	0.64 (1.4)	1.86 (4.0)	

f. Tous les tests des caractéristiques spécifiques de performances ont été effectués après réalisation normale du contrôle de qualité tel que préconisé pour le système (voir le guide de l'opérateur du système Dimension®).

g. Les tests de reproductibilité ont été effectués conformément aux directives expérimentales du CLSI/NCCLS pour l'évaluation par l'opérateur de la précision des dispositifs de chimie clinique (EP5-T2, 1992).

h. Les échantillons ont été analysés en double à chaque niveau pendant 20 jours. Les écarts types intra-séries et totaux ont été calculés par la méthode de l'analyse de la variance.

## Comparaison de méthode

Méthode comparative	Pente	Statistiques de régression <sup>1</sup>		
		Ordonnée à l'origine ng/ml [ $\mu\text{g/l}$ ]	Coefficient de corrélation	n
Stratus®	1.28	-1.85	0.994	88 <sup>1</sup>
IMx® Stat CKMB	0.85	0.52	0.998	132 <sup>k</sup>
AxSYM®	0.80	-0.60	0.999	102 <sup>l</sup>

i. L'équation employée pour calculer les statistiques de régression est la suivante : résultats de l'analyseur Dimension® = [pente x (résultats de la méthode comparative)] + ordonnée à l'origine.

j. Le domaine des valeurs de MMB était compris entre 0.5 et 118.2 ng/ml [ $\mu\text{g/l}$ ] dans l'étude de corrélation.

k. Le domaine des valeurs de MMB était compris entre 0.5 et 283.4 ng/ml [ $\mu\text{g/l}$ ] dans l'étude de corrélation.

l. Le domaine des valeurs de MMB était compris entre 0.5 et 190.8 ng/ml [ $\mu\text{g/l}$ ] dans l'étude de corrélation.

IMx® et AxSYM® sont des marques déposées de Abbott Laboratories, Abbott Park, IL 60064, USA.

## Spécificité

### Substances non interférentes

Aucune interférence cliniquement significative n'a été observée sur l'ictère (bilirubine 60 mg/dl [1026 mmol/l]), l'hémolyse (hémoglobine 1000 mg/dl [0.62 mmol/l]) ou la lipémie (triglycéride 1500 mg/dl [16.93 mmol/l]).

Les substances suivantes n'ont pas d'effet significatif (inférieur à 10 %) sur la méthode MMB lorsqu'on les ajoute à un pool de sérum de 5 ng/ml de MMB aux concentrations indiquées.

Substance	Concentration du test	Unités SI
Acétaminophène	20 mg/dl	1323 $\mu\text{mol/l}$
Amikacine	15 mg/dl	256 $\mu\text{mol/l}$
Ampicilline	5 mg/dl	143 $\mu\text{mol/l}$
Acide ascorbique	3 mg/dl	170 $\mu\text{mol/l}$
Caféine	10 mg/dl	515 $\mu\text{mol/l}$
Carbamazépine	12 mg/dl	508 $\mu\text{mol/l}$
Chloramphénicol	25 mg/dl	774 $\mu\text{mol/l}$
Chlordiazépoxyde	2 mg/dl	67 $\mu\text{mol/l}$
Chlorpromazine	5 mg/dl	157 $\mu\text{mol/l}$
Cholestérol	500 mg/dl	12.9 mmol/l
Cimétidine	10 mg/dl	396 $\mu\text{mol/l}$
Créatinine	30 mg/dl	2652 $\mu\text{mol/l}$
Dextran 75	1250 mg/dl	167 $\mu\text{mol/l}$
Diazépam	2 mg/dl	70 $\mu\text{mol/l}$
Digoxine	5 ng/ml	6.4 nmol/l
Erythromycine	20 mg/dl	273 $\mu\text{mol/l}$
Éthanol	350 mg/dl	76 mmol/l
Éthosuximide	30 mg/dl	2125 $\mu\text{mol/l}$
Furosémide	2 mg/dl	61 $\mu\text{mol/l}$
Gentamicine	12 mg/dl	251 $\mu\text{mol/l}$
Héparine (sodium)	8 U/ml	8000 U/l
Ibuprofène	40 mg/dl	1939 $\mu\text{mol/l}$
Lidocaïne	6 mg/dl	256 $\mu\text{mol/l}$
Lithium	3.5 mg/dl	5.04 mmol/l
Nicotine	2 mg/dl	123 $\mu\text{mol/l}$
Pénicilline G	25 U/ml	25000 U/l
Pentobarbital	10 mg/dl	442 $\mu\text{mol/l}$
Phénobarbital	15 mg/dl	646 $\mu\text{mol/l}$
Phénytoïne	10 mg/dl	396 $\mu\text{mol/l}$
Primidone	10 mg/dl	458 $\mu\text{mol/l}$
Protéine, IgG humaine	3 g/dl	30 g/l
Propoxyphène	0.4 mg/dl	12 $\mu\text{mol/l}$
Acide salicylique	50 mg/dl	3.6 mmol/l
Théophylline	25 mg/dl	1388 $\mu\text{mol/l}$
Urée	500 mg/dl	83.3 mmol/l
Acide urique	20 mg/dl	1.2 mmol/l
Acide valproïque	50 mg/dl	3467 $\mu\text{mol/l}$

## Effet crochet

Des dosages sandwich immunométriques en une étape sont susceptibles d'entraîner un « effet crochet » haute dose. Un excès d'antigène empêche alors la liaison simultanée des anticorps de capture et de détection à une seule molécule d'analyte.<sup>28</sup> Ces échantillons doivent être dilués et redosés avant de reporter les résultats (voir les informations sur la dilution). La méthode MMB n'induit pas d'effet crochet jusqu'à au moins 2000 ng/ml [ $\mu\text{g/l}$ ].

### Récupération

Des échantillons contenant des quantités connues de CKMB ont été mélangés avec des échantillons de sérum humain avec des valeurs de base de MMB de 0.1 – 0.5 ng/ml. On a mesuré la concentration des échantillons et calculé le pourcentage de récupération. La récupération est comprise entre 94.2 % et 104 %, avec une récupération moyenne de 98 %.

$$\% \text{ de récupération : } \frac{\text{Valeur obtenue}}{(\text{échantillon élevé} + \text{échantillon faible}) / 2} \times 100$$

### Sensibilité analytique : 0.5 ng/ml [µg/l]

La sensibilité analytique représente la plus faible concentration de MMB qui puisse être différenciée de zéro. Elle est définie comme la concentration à deux écarts-types au-dessus du niveau 0 ng/ml [µg/l] du calibrateur MMB (n = 20).

**Explication des symboles :** Voir le tableau ci-contre.

**Bibliographie :** Voir le tableau ci-contre.

Dimension®, Flex®, EXL™, LOCI® et Stratus® sont des marques commerciales de Siemens Healthcare Diagnostics

©2009 Siemens Healthcare Diagnostics

Tous droits réservés.



Siemens Healthcare Diagnostics Inc.  
500 GBC Drive  
Newark, DE 19714 USA





## Dimension® clinical chemistry system Heterogeneous Immunoassay Module

### Flex® reagent cartridge

### MMB

Vedere le sezioni ombreggiate: Informazioni aggiornate dalla versione 2017-08

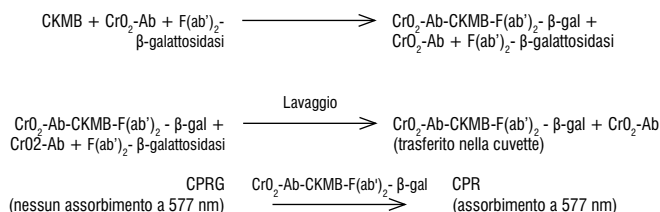
Data di edizione 2019-04-01

#### Isoenzima MB della creatinichinasi massa

**Uso previsto:** Il metodo MMB per il sistema di clinica chimica Dimension® con il modulo immunodosaggio eterogeneo è un test diagnostico *in vitro* finalizzato alla misurazione quantitativa dell'isoenzima MB della creatinichinasi (EC 2.7.3.2) in siero e plasma umani per la conferma di infarto miocardico acuto.

**Riassunto:** L'isoenzima MB della creatinichinasi (CKMB) si riscontra principalmente nel tessuto cardiaco, con concentrazioni notevolmente inferiori riscontrate anche nella muscolatura scheletrica.<sup>1</sup> La quantificazione della CKMB viene ordinata di routine come parte del pannello cardiaco ed è utile nella diagnosi dell'infarto miocardico acuto (IMA).<sup>2</sup> In genere, nei casi di IMA senza complicazioni, determinazioni seriali mostrano uno schema in cui i livelli di CKMB diventano elevati nelle 4 – 8 ore dopo l'insorgenza del dolore, raggiungono valori di picco nell'arco di 12 – 24 ore e poi tornano normali nelle 48 ore. La CKMB massa è il principale marker biochimico per l'infarto miocardico perioperatorio durante le prime 48 ore dopo l'insorgenza del dolore.<sup>3</sup> Le concentrazioni di CKMB sono state utilizzate anche per valutare il grado di IMA e del successivo reinfarto.<sup>4,5,6</sup> La sensibilità, specificità ed efficienza diagnostica della CKMB massa è superiore a quella degli isoenzimi CK mediante elettroforesi.<sup>7,8</sup>

**Principi del metodo:** Il metodo MMB è un immunodosaggio enzimatico monofase basato sul principio del "sandwich". Il campione viene incubato con le particelle al biossido di cromo ricoperte con gli anticorpi monoclonali<sup>1</sup> specifici per la subunità CKB, e con il reagente coniugato (anticorpi monoclonali<sup>1</sup> specifici per l'isoenzima CKMB marcati con la β-galattosidasi).<sup>9</sup> Durante il periodo di incubazione si forma il sandwich particella/CKMB/coniugato. Il coniugato non legato viene rimosso con la separazione magnetica e il lavaggio. Il sandwich con la β-galattosidasi legata si combina con un substrato cromogenico, il clorofenolo rosso-β-d-galattopiranoside (CPRG). L'idrolisi del CPRG rilascia un cromoformo (CPR). La concentrazione della CKMB presente nel campione del paziente è direttamente proporzionale alla velocità del viraggio dovuto alla formazione del CPR misurata a 577 nm. La quantità di proteina CKMB è misurata immunologicamente e i risultati sono riportati in unità di massa (ng/ml o µg/l).



#### Reagenti

Pozzetti <sup>a</sup>	Forma	Componente	Concentrazione <sup>b</sup>	Origine
1, 2	Liquida	Coniugato	c	Murino, monoclonale
3, 4	Compressa <sup>d</sup>	Anticorpo-CrO <sub>2</sub>	0.9 mg/ml <sup>c</sup>	Murino, monoclonale
5, 6	Compressa <sup>d</sup>	CPRG	15.7 mM	
7	Liquida	Diluyente substrato		
		Tampone	175 mM	
8	Liquida	Diluyente cromo		
		Tampone	200 mM	

a. I pozzetti sono numerati consecutivamente a partire dall'estremità larga della cartuccia.

b. Valore nominale nella cartuccia idratata.

c. La titolazione dell'anticorpo e l'attività del coniugato possono variare da un lotto all'altro.

d. Le compresse contengono eccipienti, tamponi e stabilizzanti.



H317  
P280, P272, P302 + P352, P333 + P313, P501

#### Avvertenza!

Può provocare una reazione allergica cutanea.

Indossare guanti/indumenti protettivi/Proteggere gli occhi/il viso. Gli indumenti da lavoro contaminati non devono essere portati fuori dal luogo di lavoro. IN CASO DI CONTATTO CON LA PELLE: lavare abbondantemente con acqua e sapone. In caso di irritazione o eruzione della pelle: consultare un medico. Smaltire il prodotto e il contenitore in conformità con tutte le disposizioni locali, regionali e nazionali.

**Contiene:** 5-chloro-2-methyl-3(2h)-isothiazolone mixture with 2-methyl-3(2h)-isothiazolone

Le schede di sicurezza sono disponibili sul sito [siemens.com/healthcare](http://siemens.com/healthcare)

**Precauzioni:** Le cuvette usate contengono liquidi di origine umana; maneggiare con cura per evitarne il contatto con la pelle o l'ingestione.

Per uso diagnostico *in vitro*

**Preparazione del reagente:** Lo strumento effettua automaticamente l'idratazione, la diluizione e la miscelazione.

**Conservare a:** 2 – 8 °C

**Scadenza:** Per la data di scadenza delle singole cartucce reagenti ancora chiuse fare riferimento alla confezione. I pozzetti di cartucce sigillati o non idratati sullo strumento sono stabili per 30 giorni.

**Stabilità pozzetto aperto:** 3 giorni per i pozzetti da 1 a 6  
10 giorni per i pozzetti 7 – 8

**Raccolta e manipolazione dei campioni:** Il siero e il plasma possono essere prelevati utilizzando le procedure consigliate per il prelievo dei campioni diagnostici di sangue mediante venopuntura.<sup>10</sup> Per l'uso del dispositivo di raccolta dei campioni e l'analisi, seguire le istruzioni fornite col dispositivo.<sup>11</sup>

Gli anticoagulanti EDTA, litio eparina e sodio eparina non interferiscono con il metodo MMB.

Evitare l'uso di ossalato per il sangue raccolto in quanto può potenzialmente causare l'agglutinazione delle particelle di cromo.

La formazione completa del coagulo deve avvenire prima della centrifugazione.<sup>12</sup>

I campioni devono essere privi di materiale corpuscolato. Per evitare la presenza di fibrina nei campioni di siero, la formazione completa del coagulo deve avvenire prima della centrifugazione. Se il tempo di coagulazione aumenta a causa di una terapia anticoagulante o trombolitica, l'uso di campioni di plasma consentirà un'analisi più rapida riducendo il rischio di materiale corpuscolato.

I campioni separati possono essere conservati a temperatura ambiente per 12 ore, a 4 °C per 3 giorni e a -20 °C per 1 mese.<sup>13</sup>

Non utilizzare campioni di plasma congelato con anticoagulanti insufficienti in quanto possono potenzialmente causare l'agglutinazione delle particelle di cromo.

#### Procedura

##### Materiale fornito

Cartuccia reagente MMB Flex®, Num. cat. RF420

##### Materiale necessario ma non fornito

Calibratore MMB, Num. cat. RC420

Recipienti di reazione, Num. cat. RXV1A

Lavaggio chimico, Num. cat. RD701

Diluyente campione, Num. cat. 791092901

Materiali di controllo qualità

##### Fasi del test

Il sistema Dimension® con il modulo immunodosaggio eterogeneo effettua automaticamente il campionamento, l'erogazione del reagente, la miscelazione, l'analisi e la stampa dei risultati. Per ulteriori informazioni, fare riferimento alla Guida per l'operatore di Dimension®.

##### Condizioni del test

##### Recipiente di reazione

Volume di campione	60 µl
Anticorpo-CrO <sub>2</sub>	50 µl
MMB Ab-β-galattosidasi	50 µl
Temperatura di incubazione	42 °C*
Periodo di incubazione	8 minuti (aggiunta del campione da lavare)
Fasi di lavaggio	5 minuti (3 lavaggi)

\*Dimension® EXL™ con modulo LOCI®: 37 °C

##### Cuvette

Volume trasferimento	40 µl
Volume substrato reagente (CPRG)	91 µl
Volume del diluyente	279 µl
Temperatura	37 °C
Periodo di incubazione	4 minuti (aggiunta del campione da leggere)
Lunghezza d'onda	577 e 700 nm
Tipo di misurazione	Cinetica bicromatica

##### Calibrazione

Intervallo di misura	0.5 – 300 ng/ml [µg/l] <sup>e</sup>
Materiale di calibrazione	Calibratore MMB, Num. cat. RC420
Schema di calibrazione	Livelli 1, 2 n = 3 Livello 3, n = 2 Livello 4, n = 3 Livello 5, n = 2

Unità	ng/ml [µg/l]
Livelli di calibrazione tipici	0.0, 10.0, 50.0, 150.0, 330.0 ng/ml [µg/l]
Frequenza di calibrazione	Ogni 60 giorni per ciascun lotto

Occorre effettuare una nuova calibrazione

- Per ogni nuovo lotto di cartucce reagenti Flex®
- In seguito a manutenzione o riparazione importante, se indicato dai risultati del controllo qualità
- Se indicato nelle procedure del controllo qualità del laboratorio
- Quando richiesto in base alle normative in vigore

Coefficienti assegnati	C <sub>0</sub> -130 C <sub>1</sub> 1800 C <sub>2</sub> -3.7 C <sub>3</sub> 750 C <sub>4</sub> 0.5
------------------------	---

e. Le unità SI (Système International d'Unités) sono tra parentesi.

## Controllo qualità

Almeno una volta per ogni giorno di utilizzo, analizzare due livelli di un materiale di controllo qualità con concentrazioni note di MMB.

Seguire le procedure di controllo qualità interne del laboratorio se i risultati ottenuti non rientrano nei limiti accettabili.

**Risultati:** Lo strumento calcola e stampa automaticamente i risultati della concentrazione di MMB in ng/ml [ $\mu\text{g/l}$ ].

**I risultati di questo test devono essere sempre interpretati alla luce della anamnesi del paziente, della presentazione clinica e valutando contestualmente l'esito di altri accertamenti.**

**Intervallo di misura analitica (AMR): 0.5 – 300 ng/ml [ $\mu\text{g/l}$ ]**

È l'intervallo dei valori di analita che è possibile misurare direttamente dal campione senza alcuna diluizione o pretrattamento e che non sia parte integrante del processo di analisi abituale e sia equivalente all'intervallo di misura.

I campioni con risultati superiori a 300 ng/ml [ $\mu\text{g/l}$ ] devono essere diluiti e rianalizzati.

**Diluizione manuale:** I risultati che superano i 300 ng/ml [ $\mu\text{g/l}$ ] devono essere rianalizzati dopo aver diluito il campione con il Diluente per campioni allo scopo di ottenere risultati che rientrano nell'intervallo di misura. Inserire il fattore di diluizione. Ripetere l'analisi. La lettura che ne risulta è quella corretta per la diluizione.

**Autodiluizione (AD):** Fare riferimento alla Guida per l'operatore di Dimension®.

I risultati inferiori a 0.5 ng/ml [ $\mu\text{g/l}$ ] devono essere refertati come "inferiore a 0.5 ng/ml [ $\mu\text{g/l}$ ]" anziché con il valore numerico.

## Limiti della procedura

Il sistema di refertazione dello strumento include messaggi di errore che avvertono l'operatore della presenza di guasti specifici. Tutti i fogli di referto che contengono tali messaggi di errore devono essere conservati per il follow-up. Fare riferimento alla Guida per l'operatore di Dimension®.

I campioni dei pazienti possono contenere anticorpi eterofili che potrebbero reagire con gli immunosaggi dando luogo a risultati falsamente elevati o ridotti. Il test è stato concepito in modo da ridurre al minimo l'interferenza da parte degli anticorpi eterofili.<sup>5</sup>

Nonostante ciò non è possibile garantire la completa eliminazione di questa interferenza da tutti i campioni di pazienti. Risultati del test incoerenti con il quadro clinico e l'anamnesi del paziente devono essere interpretati con cautela.<sup>14</sup>

La seguente precisione con 5 test indica la possibilità di un cattivo funzionamento del sistema:

Concentrazione MMB	SD
0 ng/ml [ $\mu\text{g/l}$ ]	>1.0 ng/ml [ $\mu\text{g/l}$ ]
10 ng/ml [ $\mu\text{g/l}$ ]	>1.1 ng/ml [ $\mu\text{g/l}$ ]
300 ng/ml [ $\mu\text{g/l}$ ]	>20.0 ng/ml [ $\mu\text{g/l}$ ]

**Valori attesi:** I livelli di CKMB in soggetti normali sono bassi o non rilevabili. L'intervallo di riferimento è stato determinato sulla base di una popolazione di soggetti adulti sani. Sono stati analizzati in totale 257 campioni di siero, di cui 142 di donne e 115 di uomini in età compresa fra 19 e 76 anni. È stata ottenuta una media di 1.03 ng/ml [ $\mu\text{g/l}$ ] con una SD di 1.06 ng/ml [ $\mu\text{g/l}$ ]. L'intervallo di riferimento per il metodo MMB è stato calcolato in maniera non parametrica e rappresenta il 95 % centrale della popolazione.

L'intervallo di riferimento calcolato per il sistema di immunosaggio Dimension® è di 0 – 3.6 ng/ml [ $\mu\text{g/l}$ ].

Ciascun laboratorio deve determinare il proprio intervallo di riferimento per il metodo MMB eseguito sul sistema Dimension®.

## Criteri diagnostici

Isoenzima MB della creatina	Indice relativo (IR)*
Non-IMA	≤5
Zona grigia	>5
IMA	>5

\*IR = (massa CKMB/CK) x 100.

Le attuali indicazioni dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) per la diagnosi dell'IMA sono basate sulla presenza di due dei seguenti criteri: dolore al petto, variazioni elettrocardiografiche (ECG) e anomalie degli enzimi cardiaci.<sup>15,16</sup> Fra gli enzimi cardiaci, la CKMB è attualmente considerata il marker decisivo del siero.

In seguito a un IMA senza riperfusione, la CKMB viene generalmente rilevata nel siero 4 – 8 ore dopo l'insorgenza del dolore al petto. I picchi di CKMB nel siero si hanno entro 12 – 24 ore e il ritorno ai valori normali entro 48 – 72 ore dall'IM. Poiché risultati elevati di CKMB possono essere ottenuti in caso di malattie o stati patologici diversi dall'IMA, nessun risultato singolo può essere considerato diagnostico.<sup>17,18</sup> È necessario seguire un protocollo sequenziale di campionamento per dimostrare il classico schema di innalzamento e abbassamento dei valori della CKMB.<sup>17,19,20</sup> Gli intervalli di campionamento devono includere il momento di ammissione, 8 – 12 ore dopo e 24 ore dopo l'ammissione.<sup>21,22</sup> Per una rilevazione molto tempestiva dell'infarto miocardico è stato suggerito un protocollo accelerato (due ore) di campionamento sequenziale.<sup>23</sup> Per minimizzare il danno tissutale, viene comunemente effettuata una terapia trombolitica entro le 4 ore dall'insorgenza del dolore.<sup>24</sup>

Per il paziente riperfuso i picchi di isoenzimi CK e CKMB sono anticipati e l'attività degli enzimi è più elevata.<sup>25</sup> Il protocollo di campionamento per il paziente riperfuso è suggerito al momento dell'ammissione, al momento della terapia trombolitica, e poi a 3, 6 e 12 ore dopo la terapia, per documentare l'anticipata ascesa e l'anticipato picco associati al successo della riperfusione.<sup>26</sup>

Per la diagnosi clinica dell'infarto miocardico acuto è consigliato un protocollo di campionamento sequenziale. La soglia di >5 ng/ml [ $\mu\text{g/l}$ ] e >4 IR può essere considerata compatibile con l'IMA. Tenendo presente che la sensibilità e la specificità diagnostica e il valore predittivo sono dipendenti dalla popolazione, è necessario confermare tale soglia nel proprio laboratorio. A causa della sovrapposizione dei risultati tra popolazioni non-IMA e IMA, il potere discriminante e il valore predittivo variano insieme alla soglia selezionata.

Per risultati elevati di CK totale e CKMB, può essere utilizzato un indice relativo (IR) per differenziare i valori elevati di CKMB dovuti a danni della muscolatura scheletrica da quelli dovuti all'IMA. La soglia di <1.5 IR può essere considerata compatibile con i danni della muscolatura scheletrica.<sup>27</sup>

## Caratteristiche specifiche di prestazione<sup>1</sup>

Materiale	Media ng/ml [ $\mu\text{g/l}$ ]	Precisione <sup>a,b</sup>	
		Intra-serie	Deviazione standard (% CV) Fra un giorno e l'altro
Pool siero			
Livello 1	1.27	0.29 (23.0)	0.29 (23.0)
Livello 2	7.76	0.27 (3.5)	0.69 (8.8)
Livello 3	13.07	0.32 (2.4)	0.57 (4.4)
Controllo immunodosaggio CK-MB/mioglobina Dade®			
Livello 1	3.58	0.24 (6.7)	0.35 (9.7)
Livello 2	16.69	0.43 (2.6)	1.10 (6.6)
Livello 3	46.05	0.64 (1.4)	1.86 (4.0)

f. Tutti i test delle caratteristiche specifiche di prestazione sono stati condotti dopo aver eseguito le normali verifiche di controllo qualità dell'apparecchiatura (fare riferimento alla Guida per l'operatore del sistema Dimension®).

g. Il test della riproducibilità è stato eseguito in conformità alle linee guida provvisorie di valutazione degli utenti per la precisione delle prestazioni dei dispositivi di chimica clinica (Tentative Guideline for User Evaluation of Precision Performance of Clinical Chemistry Devices) approvate dal CLSI/NCCLS (EP5-T2, 1992).

h. I campioni di ogni livello sono stati analizzati in duplicato per 20 giorni. Le deviazioni standard intra-serie e totali sono state calcolate con il metodo dell'analisi della varianza.

## Comparazione dei metodi

Metodo comparativo	Statistiche di regressione <sup>1</sup>			n
	Pendenza	Intercetta ng/ml [ $\mu\text{g/l}$ ]	Coefficiente di correlazione	
Stratus®	1.28	-1.85	0.994	88 <sup>1</sup>
IMx® Stat CKMB	0.85	0.52	0.998	132 <sup>k</sup>
AxSYM®	0.80	-0.60	0.999	102 <sup>l</sup>

i. L'equazione del modello per le statistiche di regressione è: Risultati del sistema Dimension® = [Pendenza x Risultati del metodo comparativo] + Intercetta.

j. Nello studio di correlazione l'intervallo di valori del metodo MMB è stato: 0.5 – 118.2 ng/ml [ $\mu\text{g/l}$ ].

k. Nello studio di correlazione l'intervallo di valori del metodo MMB è stato: 0.5 – 283.4 ng/ml [ $\mu\text{g/l}$ ].

l. Nello studio di correlazione l'intervallo di valori del metodo MMB è stato: 0.5 – 190.8 ng/ml [ $\mu\text{g/l}$ ].

IMx® e AxSYM® sono marchi registrati di Abbott Laboratories, Abbott Park, IL 60064, USA.

## Specificità

### Sostanze non interferenti

Non è stata osservata alcuna interferenza clinicamente significativa da parte di ittero (bilirubina 60 mg/dl [1026 mmol/l]), emolisi (emoglobina 1000 mg/dl [0.62 mmol/l]) o lipemia (trigliceridi 1500 mg/dl [16.93 mmol/l]).

Alle concentrazioni indicate, le sostanze seguenti non hanno alcun effetto significativo (inferiore al 10 %) sul metodo MMB se aggiunte a un pool di siero di 5 ng/ml.

Sostanza	Concentrazione del test	Unità S.I.
Acetaminofene	20 mg/dl	1323 $\mu\text{mol/l}$
Amikacina	15 mg/dl	256 $\mu\text{mol/l}$
Ampicillina	5 mg/dl	143 $\mu\text{mol/l}$
Acido ascorbico	3 mg/dl	170 $\mu\text{mol/l}$
Caffeina	10 mg/dl	515 $\mu\text{mol/l}$
Carbamazepina	12 mg/dl	508 $\mu\text{mol/l}$
Cloramfenicolo	25 mg/dl	774 $\mu\text{mol/l}$
Clordiazepossido	2 mg/dl	67 $\mu\text{mol/l}$
Clorpromazina	5 mg/dl	157 $\mu\text{mol/l}$
Colesterolo	500 mg/dl	12.9 mmol/l
Cimetidina	10 mg/dl	396 $\mu\text{mol/l}$
Creatinina	30 mg/dl	2652 $\mu\text{mol/l}$
Destrano 75	1250 mg/dl	167 $\mu\text{mol/l}$
Diazepam	2 mg/dl	70 $\mu\text{mol/l}$
Digossina	5 ng/ml	6.4 nmol/l
Eritromicina	20 mg/dl	273 $\mu\text{mol/l}$
Etanolo	350 mg/dl	76 mmol/l
Etosuccimide	30 mg/dl	2125 $\mu\text{mol/l}$
Furosemide	2 mg/dl	61 $\mu\text{mol/l}$
Gentamicina	12 mg/dl	251 $\mu\text{mol/l}$
Eparina (sodio)	8 U/ml	8000 U/l
Ibuprofene	40 mg/dl	1939 $\mu\text{mol/l}$
Lidocaina	6 mg/dl	256 $\mu\text{mol/l}$
Litio	3.5 mg/dl	5.04 mmol/l
Nicotina	2 mg/dl	123 $\mu\text{mol/l}$
Penicillina G	25 U/ml	25000 U/l
Pentobarbital	10 mg/dl	442 $\mu\text{mol/l}$
Fenobarbital	15 mg/dl	646 $\mu\text{mol/l}$
Fenitoina	10 mg/dl	396 $\mu\text{mol/l}$
Primidone	10 mg/dl	458 $\mu\text{mol/l}$
Proteine, IgG umane	3 g/dl	30 g/l
Propossifene	0.4 mg/dl	12 $\mu\text{mol/l}$
Acido salicilico	50 mg/dl	3.6 mmol/l
Teofilina	25 mg/dl	1388 $\mu\text{mol/l}$
Urea	500 mg/dl	83.3 mmol/l
Acido urico	20 mg/dl	1.2 mmol/l
Acido valproico	50 mg/dl	3467 $\mu\text{mol/l}$

## Effetto gancio

I test immunometrici monofase a sandwich sono sensibili all'effetto "gancio" ad alte dosi, dove un eccesso di antigene ostacola il simultaneo legame della cattura e del rilascio degli anticorpi a una singola molecola dell'analita.<sup>28</sup> Tali campioni devono essere diluiti e rianalizzati prima di refertare i risultati (vedere le informazioni sulla diluizione). Il metodo MMB non mostra alcun effetto gancio fino ad almeno 2000 ng/ml [ $\mu\text{g/l}$ ].

### Recupero

I campioni contenenti concentrazioni note di CKMB sono stati miscelati con campioni di siero umano con un contenuto base di MMB di 0.1 – 0.5 ng/ml. Le concentrazioni dei campioni sono state misurate ed è stata calcolata la percentuale di recupero. Il recupero variava dal 94.2 al 104% con una media di recupero del 98%.

$$\% \text{ recupero: } \frac{\text{Valore ottenuto}}{(\text{campione alto} + \text{campione basso}) / 2} \times 100$$

### Sensibilità analitica: 0.5 ng/ml [ug/l]

La sensibilità analitica rappresenta la concentrazione più bassa di MMB che possa essere distinta dallo zero. Tale sensibilità viene definita come la concentrazione a due deviazioni standard al di sopra di 0 ng/ml [ug/l] del Calibratore MMB (n = 20).

**Interpretazione simboli:** Vedere la sezione aggiunta.

**Bibliografia:** Vedere la sezione aggiunta.

Dimension®, Flex®, EXL™, LOCI® e Stratus® sono marchi di Siemens Healthcare Diagnostics

©2009 Siemens Healthcare Diagnostics  
Tutti i diritti riservati.



Siemens Healthcare Diagnostics Inc.  
500 GBC Drive  
Newark, DE 19714 USA



## Dimension® clinical chemistry system Heterogeneous Immunoassay Module

### Flex® reagent cartridge

### MMB

Consulte las secciones sombreadas: Información actualizada desde la versión de 2017-08.

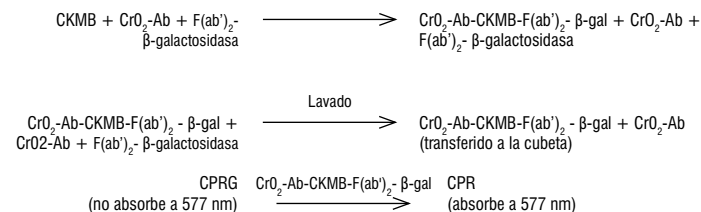
Fecha de la edición 2019-04-01

#### Isoenzima MB de creatina cinasa de masa

**Uso previsto:** El método MMB para el sistema de química clínica Dimension® con el módulo de inmunoensayo heterogéneo es una prueba de diagnóstico *in vitro* para la determinación cuantitativa de la isoenzima MB de la creatina cinasa (EC 2.7.3.2) en suero y plasma para la confirmación del infarto agudo de miocardio.

**Resumen:** La isoenzima MB de creatina cinasa (CKMB) se encuentra principalmente en el tejido cardíaco, aunque también existen concentraciones significativamente inferiores en el músculo esquelético.<sup>1</sup> La cuantificación de CKMB se solicita de forma rutinaria como parte del conjunto de pruebas cardíacas y resulta útil para el diagnóstico del infarto agudo de miocardio (IAM).<sup>2</sup> Normalmente, en casos de infarto agudo de miocardio sin complicaciones, las determinaciones seriadas muestran un patrón en el que los niveles de CKMB son elevados entre 4 y 8 horas después del inicio del dolor de pecho, niveles máximos entre las 12 y 24 horas y vuelven al nivel normal a las 48 horas. La CKMB de masa es el marcador bioquímico elegido para el infarto de miocardio perioratorio durante las primeras 48 horas posteriores al inicio del dolor.<sup>3</sup> Las concentraciones de CKMB se han utilizado también para valorar el alcance del IAM y los infartos posteriores.<sup>4,5,6</sup> La sensibilidad, especificidad y eficacia del diagnóstico de la CKMB de masa son superiores a las de las isoenzimas CK mediante la electroforesis.<sup>7,8</sup>

**Principios del procedimiento:** El método MMB es un inmunoensayo enzimático de un paso basado en el principio "sándwich". La muestra se incuba con partículas de dióxido de cromo recubiertas con anticuerpos monoclonales<sup>1</sup> específicos para la subunidad CKB y reactivo conjugado (anticuerpos monoclonales marcados β-galactosidasa<sup>1</sup> específicos para la isoenzima CKMB).<sup>3</sup> Durante el período de incubación se forma un sándwich de partícula/CKMB/conjugado. El conjugado no unido se elimina mediante separación magnética y lavado. La β-galactosidasa unida al sándwich se combina con el sustrato cromogénico clorofenol rojo-β-D-galactopiranosido (CPRG). La hidrólisis de CPRG libera un cromóforo (CPR). La concentración de CKMB en la muestra del paciente es directamente proporcional a la tasa de variación del color debido a la formación de CPR medido a 577 nm. La cantidad de proteína CKMB se mide de forma inmunológica y los resultados se registran en unidades de masa (ng/mL o µg/L).



#### Reactivos

Pocillos <sup>a</sup>	Forma	Ingrediente	Concentración <sup>b</sup>	Origen
1, 2	Líquida	Conjugado	c	Ratón, monoclonal
3, 4	Comprimido <sup>d</sup>	Anticuerpo-CrO <sub>2</sub>	0.9 mg/mL <sup>c</sup>	Ratón, monoclonal
5, 6	Comprimido <sup>d</sup>	CPRG	15.7 mM	
7	Líquida	Diluyente de sustrato Tampón	175 mM	
8	Líquida	Diluyente de cromo Tampón	200 mM	

- Los pocillos están numerados consecutivamente desde el extremo ancho del cartucho.
- Valor nominal en el cartucho hidratado.
- El título de anticuerpo y la actividad conjugada pueden variar de un lote a otro.
- Los comprimidos contienen excipientes, tampones y estabilizantes.

#### Riesgos y seguridad:



H317  
P280, P272, P302 + P352, P333 + P313, P501

#### ¡Advertencia!

Puede provocar una reacción alérgica en la piel.

Llevar guantes/prendas/gafas/máscara de protección. Las prendas de trabajo contaminadas no podrán sacarse del lugar de trabajo. EN CASO DE CONTACTO CON LA PIEL: Lavar con agua y jabón abundantes. En caso de irritación o erupción cutánea: Consultar a un médico. Eliminar el contenido y el recipiente de acuerdo con las normativas locales, regionales y nacionales.

**Contiene:** 5-chloro-2-methyl-3(2h)-isothiazolone mixture with 2-methyl-3(2h)-isothiazolone

Las fichas de datos de seguridad (MSDS/SDS) están disponibles en [siemens.com/healthcare](http://siemens.com/healthcare)

**Precauciones:** Las cubetas usadas contienen fluidos corporales de origen humano; manipular con el cuidado apropiado para evitar el contacto con la piel o la ingestión.

Para uso diagnóstico *in vitro*

**Preparación del reactivo:** El instrumento realiza de manera automáticamente la hidratación, la dilución y la mezcla.

**Conservar a:** 2 – 8 °C

**Caducidad:** Consulte en el envase la fecha de caducidad de los cartuchos de reactivos individuales sin abrir. En el instrumento, los pocillos sellados o no hidratados son estables durante 30 días.

**Estabilidad de los pocillos abiertos:** 3 días para los pocillos 1 – 6  
10 días para los pocillos 7 – 8

**Recogida de muestras y manipulación:** El suero y el plasma se pueden recoger utilizando los procedimientos recomendados para la obtención de muestras de sangre mediante venopunción.<sup>10</sup> Siga las instrucciones de uso y procesamiento suministradas con el dispositivo de recogida de muestras.<sup>11</sup>

Los anticoagulantes EDTA, heparina de litio y de sodio no interfieren con el método MMB.

La sangre obtenida en presencia de oxalato puede provocar la agregación de las partículas de cromo, por lo que no debe utilizarse.

Antes de la centrifugación, debe producirse la formación completa del coágulo.<sup>12</sup>

Las muestras deben estar libres de partículas. Con el fin de evitar la aparición de fibrina en las muestras de suero, debe ocurrir una completa formación del coágulo antes de la centrifugación. Si el tiempo de coagulación se aumenta debido a un tratamiento trombolítico o anticoagulante, el uso de muestras de plasma permitirá un procesamiento más rápido de las muestras y reducirá el riesgo de que se formen partículas.

Las muestras separadas pueden conservarse a temperatura ambiente durante 12 horas, a 4 °C durante 3 días y a -20 °C durante 1 mes.<sup>13</sup>

Las muestras de plasma congelado con una cantidad insuficiente de anticoagulante pueden provocar la agregación de las partículas de cromo, por lo que no deben utilizarse.

#### Procedimiento

##### Materiales suministrados

Cartucho de reactivos Flex® de MMB, ref. RF420

##### Materiales necesarios pero no suministrados

Calibrador de MMB, ref. RC420  
Vasos de reacción, ref. RXV1A  
Lavado de química, ref. RD701  
Diluyente de muestras, ref. 791092901  
Materiales de control de calidad

##### Proceso del análisis

El sistema Dimension® con el módulo de inmunoensayo heterogéneo realiza de manera automáticamente el muestreo, la dispensación de reactivos, la mezcla, el procesamiento y la impresión de resultados. Para más detalles sobre este proceso, consulte el Manual del usuario del sistema Dimension®.

##### Condiciones del análisis

##### Vaso de reacción

Volumen de muestra	60 µL
Anticuerpo-CrO <sub>2</sub>	50 µL
Anticuerpo-β-galactosidasa de MMB	50 µL
Temperatura de incubación	42 °C*
Período de incubación	8 minutos (adición de muestra a lavado)
Pasos de lavado	5 minutos (3 lavados)

\*Dimension® EXL™ con módulo LOCI®: 37 °C

##### Cubeta

Volumen de transferencia	40 µL
Volumen de reactivo de sustrato (CPRG)	91 µL
Volumen de diluyente	279 µL
Temperatura	37 °C
Período de incubación	4 minutos (adición de muestra a lectura)
Longitud de onda	577 y 700 nm
Tipo de medición	Tasa bicromática

##### Calibración

Intervalo del ensayo	0.5 – 300 ng/mL [µg/L] <sup>g</sup>
Material de calibración	Calibrador de MMB, ref. RC420
Esquema de calibración	Niveles 1 – 2, n = 3 Nivel 3, n = 2 Nivel 4, n = 3 Nivel 5, n = 2
Unidades	ng/mL [µg/L]
Niveles habituales de calibración	0.0, 10.0, 50.0, 150.0, 330.0 ng/mL [µg/L]
Frecuencia de calibración	Cada 60 días para cualquier lote
Se requiere una nueva calibración	• Para cada lote nuevo de cartuchos de reactivos Flex® • Después de la realización de importantes tareas de mantenimiento o servicio, si los resultados de control de calidad así lo indican. • Tal como se indica en los procedimientos de control de calidad del laboratorio • Cuando es obligatorio según las reglamentaciones gubernamentales

Coefficientes asignados	C <sub>0</sub> -130 C <sub>1</sub> 1800 C <sub>2</sub> -3.7 C <sub>3</sub> 750 C <sub>4</sub> 0.5
-------------------------	---

e. Las unidades del Sistema Internacional de Unidades [unidades SI] se indican entre corchetes.

## Control de calidad

Al menos una vez cada día que se utilice, analice dos niveles de un material de control de calidad con concentraciones conocidas de MMB.

Siga los procedimientos internos de CC de su laboratorio si los resultados obtenidos no se encuentran dentro de los límites aceptables.

**Resultados:** El instrumento calcula e imprime automáticamente el resultado con la concentración de MMB en ng/mL [µg/L].

**Los resultados de esta prueba deberán interpretarse siempre de acuerdo con la historia clínica del paciente, la sintomatología clínica y otras observaciones.**

**Rango de medición analítico (AMR): 0.5 – 300 ng/mL [µg/L]**

Se trata del rango de valores del analito que puede medirse directamente a partir de la muestra sin requerir dilución ni tratamiento previo que no sea parte del proceso analítico habitual y es equivalente al intervalo del ensayo.

Las muestras con resultados que superen los 300 ng/mL [µg/L] deben repetirse con dilución.

**Dilución manual:** Los resultados por encima de 300 ng/mL [µg/L] deberán repetirse después de diluir la muestra con diluyente de muestras para obtener resultados dentro del intervalo del ensayo. Introduzca el factor de dilución. Repita el análisis. La lectura resultante se corregirá en función de la dilución.

**Autodilución (AD):** Consulte el Manual del usuario del sistema Dimension®.

Los resultados inferiores a 0.5 ng/mL [µg/L] se registrarán como "inferiores a 0.5 ng/mL [µg/L]" en lugar del valor numérico.

## Limitaciones del procedimiento

El sistema de informes del instrumento contiene mensajes de error para avisar al usuario de fallos específicos de funcionamiento. Cualquier informe con dichos mensajes de error debe ser conservado para seguimiento. Consulte el Manual del usuario del sistema Dimension®.

Las muestras de paciente pueden contener anticuerpos heterófilos que podrían reaccionar en los inmunoensayos y dar resultados falsamente elevados o reducidos. Este análisis se ha diseñado para reducir al mínimo la interferencia causada por anticuerpos heterófilos.<sup>6</sup>

Sin embargo, no es posible garantizar la completa eliminación de esta interferencia de todas las muestras de paciente. Si un resultado de la prueba se contradice con el cuadro clínico y la historia del paciente, deberá interpretarse con precaución.<sup>14</sup>

Existe la posibilidad de un funcionamiento incorrecto del sistema si se obtiene la siguiente precisión en 5 pruebas consecutivas:

Concentración de MMB	DE
0 ng/mL [µg/L]	> 1.0 ng/mL [µg/L]
10 ng/mL [µg/L]	> 1.1 ng/mL [µg/L]
300 ng/mL [µg/L]	> 20.0 ng/mL [µg/L]

**Valores esperados:** Los niveles de CKMB en individuos normales son bajos o indetectables. El intervalo de referencia se determina tomando como base una población de adultos sanos. Se analizaron un total de 257 muestras de suero, compuestas por 142 mujeres y 115 hombres de edades comprendidas entre 19 y 76 años. Se obtuvo una media de 1.03 ng/mL [µg/L] con una DE de 1.06 ng/mL [µg/L]. El intervalo de referencia para MMB se calculó de forma no paramétrica y representa el 95% central de la población.

El intervalo de referencia calculado para el sistema de inmunoensayo Dimension® es de 0 – 3.6 ng/mL [µg/L].

Cada laboratorio debe establecer su propio intervalo de referencia para la MMB procesada en el sistema Dimension®.

## Criterios de diagnóstico

	Isoenzima MB de creatina	Índice relativo (IR)*
Sin IAM	≤5	NA
Zona gris	>5	≤4
IAM	>5	>4

\*IR = (CKMB/CK de masa) x 100.

La recomendación actual para el diagnóstico del IAM de la Organización Mundial de la Salud (OMS) se basa en la presencia de dos de los siguientes criterios: dolor torácico, cambios electrocardiográficos (CEC) y alteraciones enzimáticas cardíacas.<sup>15,16</sup> CKMB se considera en la actualidad como el marcador de suero definitivo de las enzimas cardíacas.

Después de un IAM sin reperfusión, la CKMB se detecta normalmente en el suero entre las 4 y 8 horas posteriores al inicio del dolor. La concentración máxima de CKMB en suero se produce entre las 12 y 24 horas y vuelve a los niveles normales entre las 48 y 72 horas posteriores al infarto de miocardio. Debido a que se pueden obtener resultados elevados de CKMB en otros trastornos o enfermedades distintas del IAM, un solo resultado no se puede considerar como un diagnóstico.<sup>17,18</sup> Se debe seguir un protocolo de muestreo secuencial para demostrar el habitual ascenso y disminución de la CKMB.<sup>17,19,20</sup> Los intervalos de muestreo deben incluir el momento de la admisión, a las 8 – 12 horas y a las 24 horas de la admisión.<sup>21,22</sup> Se ha sugerido un protocolo de muestreo secuencial acelerado (dos horas) para la detección extremadamente precoz del infarto de miocardio.<sup>23</sup> Para minimizar los daños en el tejido miocárdico, se administra con frecuencia la terapia trombolítica durante las 4 horas posteriores al inicio del dolor.<sup>24</sup>

Para los pacientes con reperfusión, las concentraciones de isoenzima CK y CKMB se producen con anterioridad y la actividad enzimática es mayor.<sup>25</sup> Se sugiere el protocolo de muestreo para el paciente con reperfusión en el momento de la admisión, en el momento de la terapia trombolítica y, a continuación, a las 3, 6 y 12 horas tras la terapia para documentar el ascenso y la concentración máxima temprana asociados con la reperfusión correcta.<sup>26</sup>

Se recomienda un protocolo de muestreo secuencial para el diagnóstico clínico del infarto agudo de miocardio. Se sugiere que un límite de >5 ng/mL [µg/L] y >4 IR es indicativo del IAM. El laboratorio deberá confirmar el límite, ya que la sensibilidad y la especificidad del diagnóstico, así como el valor predictivo dependen de la población. Debido a que los resultados se solapan entre las poblaciones con IAM y sin IAM, la capacidad de distinción y el valor predictivo del resultado variarán según el límite seleccionado.

Para los resultados de CK y CKMB totales elevados, se puede utilizar el índice relativo (IR) para diferenciar los aumentos de CKMB debidos a las lesiones del músculo óseo del IAM. Se sugiere que un límite de <1.5 IR es indicativo de lesiones del músculo esquelético.<sup>27</sup>

## Características específicas de funcionamiento<sup>1</sup>

Material	Media ng/mL [µg/L]	Desviación estándar (% CV)	
		Intra-ensayo	Inter-diaria
Mezcla de sueros			
Nivel 1	1.27	0.29 (23.0)	0.29 (23.0)
Nivel 2	7.76	0.27 (3.5)	0.69 (8.8)
Nivel 3	13.07	0.32 (2.4)	0.57 (4.4)
Control de inmunoensayo de mioglobina/CK-MB Dade®			
Nivel 1	3.58	0.24 (6.7)	0.35 (9.7)
Nivel 2	16.69	0.43 (2.6)	1.10 (6.6)
Nivel 3	46.05	0.64 (1.4)	1.86 (4.0)

f. Todas las pruebas de características específicas de funcionamiento fueron realizadas después de llevarse a cabo las verificaciones normales recomendadas de control de calidad del instrumento (consulte el Manual del usuario del sistema Dimension®).

g. Las pruebas de reproducibilidad se realizaron de acuerdo con las directrices CCLSI/NCCLS Tentative Guideline for User Evaluation of Precision performance of Clinical Chemistry Devices (Directriz provisional del CLSI/NCCLS para la evaluación de la precisión en dispositivos de química clínica) (EP5-T2, 1992).

h. Las muestras en cada nivel fueron analizadas por duplicado durante 20 días. Las desviaciones estándar intra-ensayo y totales fueron calculadas mediante el método de análisis de la varianza.

## Comparación del método

Método comparativo	Estadística de Regresión <sup>1</sup>			n
	Pendiente	Intersección ng/mL [µg/L]	Coefficiente de correlación	
Stratus®	1.28	-1.85	0.994	88 <sup>1</sup>
IMx® Stat CKMB	0.85	0.52	0.998	132 <sup>x</sup>
AxSYM®	0.80	-0.60	0.999	102 <sup>1</sup>

i. El modelo de la ecuación para los cálculos estadísticos de regresión es: Resultado del analizador Dimension® = [Pendiente x (resultados del método comparativo)] + Intersección.

j. El intervalo de los valores de MMB en el estudio de correlación fue de 0.5 a 118.2 ng/mL [µg/L].

k. El intervalo de los valores de MMB en el estudio de correlación fue de 0.5 a 283.4 ng/mL [µg/L].

l. El intervalo de los valores de MMB en el estudio de correlación fue de 0.5 a 190.8 ng/mL [µg/L].

IMx® y AxSYM® son marcas registradas de Abbott Laboratories, Abbott Park, IL 60064, USA.

## Especificidad

### Sustancias que no causan interferencia

No se ha observado clínicamente ninguna interferencia de la ictericia (bilirrubina 60 mg/dL [1026 mmol/L]), hemólisis (hemoglobina 1000 mg/dL [0.62 mmol/L]) o lipemia (triglicérido 1500 mg/dL [16.93 mmol/L]).

Las siguientes sustancias no tienen ningún efecto significativo (menos del 10%) sobre el método MMB cuando se añaden a una mezcla de sueros de 5 ng/mL en las concentraciones indicadas.

Sustancia	Concentración de la muestra	Unidades (SI)
Acetaminofeno	20 mg/dL	1323 µmol/L
Amicacina	15 mg/dL	256 µmol/L
Ampicilina	5 mg/dL	143 µmol/L
Ácido ascórbico	3 mg/dL	170 µmol/L
Cafeína	10 mg/dL	515 µmol/L
Carbamazepina	12 mg/dL	508 µmol/L
Cloranfenicol	25 mg/dL	774 µmol/L
Clordiazepóxido	2 mg/dL	67 µmol/L
Clorpromazina	5 mg/dL	157 µmol/L
Colesterol	500 mg/dL	12.9 mmol/L
Cimetidina	10 mg/dL	396 µmol/L
Creatinina	30 mg/dL	2652 µmol/L
Dextrano 75	1250 mg/dL	167 µmol/L
Diazepam	2 mg/dL	70 µmol/L
Digoxina	5 ng/mL	6.4 nmol/L
Eritromicina	20 mg/dL	273 µmol/L
Etanol	350 mg/dL	76 mmol/L
Etosuximida	30 mg/dL	2125 µmol/L
Furosemida	2 mg/dL	61 µmol/L
Gentamicina	12 mg/dL	251 µmol/L
Heparina (sodio)	8 U/mL	8000 U/L
Ibuprofeno	40 mg/dL	1939 µmol/L
Lidocaína	6 mg/dL	256 µmol/L
Litio	3.5 mg/dL	5.04 mmol/L
Nicotina	2 mg/dL	123 µmol/L
Penicilina G	25 U/mL	25000 U/L
Pentobarbital	10 mg/dL	442 µmol/L
Fenobarbital	15 mg/dL	646 µmol/L
Finitoina	10 mg/dL	396 µmol/L
Primidona	10 mg/dL	458 µmol/L
Proteína, IgG humana	3 g/dL	30 g/L
Propoxifeno	0.4 mg/dL	12 µmol/L
Ácido salicílico	50 mg/dL	3.6 mmol/L
Teofilina	25 mg/dL	1388 µmol/L
Urea	500 mg/dL	83.3 mmol/L
Ácido úrico	20 mg/dL	1.2 mmol/L
Ácido valproico	50 mg/dL	3467 µmol/L

## Efecto de saturación

Los ensayos inmunométricos tipo sándwich de un paso son susceptibles de presentar un efecto de saturación (hook effect), en el que un exceso de antígeno impide la unión simultánea de los anticuerpos de captura y de detección en una única molécula de analito.<sup>28</sup> Las muestras con estas propiedades deberán diluirse y analizarse de nuevo antes de informar de los resultados (consulte la información de dilución). El método MMB no muestra efecto de saturación hasta los 2000 ng/mL [µg/L].

### Recuperación

Se mezclaron muestras que contienen cantidades conocidas de CKMB con muestras de suero humano con valores basales de MMB comprendidos entre 0.1 y 0.5 ng/mL. Se midió la concentración de las muestras y se calculó el porcentaje de recuperación. La recuperación osciló entre el 94.2 y el 104% con una recuperación media del 98%.

$$\% \text{ Recuperación: } \frac{\text{Valor obtenido}}{(\text{valores de muestra elevados} + \text{valores de muestra bajos}) / 2} \times 100$$

### Sensibilidad analítica: 0.5 ng/mL [ug/L]

La sensibilidad analítica representa la concentración más baja de MMB que se puede distinguir de cero. Esta sensibilidad se define como la concentración en dos desviaciones estándar por encima de 0 ng/mL [ug/L] Calibrador de MMB (n = 20).

**Clave de los símbolos:** Véase el panel adyacente.

**Bibliografía:** Véase el panel adyacente.

Dimension®, Flex®, EXL™, LOCI® y Stratus® son marcas comerciales de Siemens Healthcare Diagnostics

©2009 Siemens Healthcare Diagnostics  
Reservados todos los derechos.



Siemens Healthcare Diagnostics Inc.  
500 GBC Drive  
Newark, DE 19714 USA



**Bibliography/Literatur/Bibliographie/Bibliografia/Bibliografía**

1. Tsung SH. Creatine Kinase Isoenzyme Patterns in Human Tissue Obtained at Surgery. *Clin Chem* 1976;22:173-175.
2. Lott JA. Serum Enzyme Determinations in the Diagnosis of Acute Myocardial Infarction: An Update. *Hum Pathol* 1984;15:706-716.
3. Gulbis B. Mass Concentration of Creatine Kinase MB Isoenzyme and Lactate Dehydrogenase Isoenzyme 1 in Diagnosis of Perioperative Myocardial Infarction after Coronary Bypass Surgery. *Clin Chem* 1990;36:1784-1788.
4. Galen RS, Gambino SR. Isoenzymes of CPK and LDH in Myocardial Infarction and Certain Other Diseases. *Pathobiol Ann* 1975;5:283-315.
5. Vaidya HC, Maynard Y, Dietzler DN, Ladenson JH. Direct Measurement of Creatine Kinase-MB Activity in Serum After Extraction with a Monoclonal Antibody Specific to the MB Isoenzyme. *Clin Chem* 1986;32:657-663.
6. Vaidya HC, Beatty BG. Eliminating Interference from Heterophilic Antibodies in a Two- Site Immunoassay for Creatine Kinase MB by using F(ab)<sub>2</sub> Conjugate and Polyclonal Mouse IgG. *Clin Chem* 1992;38:1737-1742.
7. Ryan F, Scott D, Gregory M, Turner M. Measurement of Creatine Kinase MB by the Baxter Stratus® Fluorometric Analyzer. *Clin Chem* 1989;35:1123.
8. Lee K, Kypridakis G. Evaluation of the Stratus® CK-MB Assay in a Community Hospital. *Clin Chem* 1990;36:1-133.
9. Birkmeyer R C, Diaco R, Hutson DK., et al. Applications of Novel Chromium dioxide Magnetic Particles to Immunoassay Development. *Clin Chem* 1987;33:1543-1547.
10. Clinical and Laboratory Standards Institute/NCCLS. *Procedures for the collection of Diagnostic Blood Specimens by Venipuncture; Approved Standard – Fifth Edition*. CLSI/NCCLS document H3-A5 [ISBN 1-56238-515-1]. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA, 2003.
11. Clinical and Laboratory Standards Institute/NCCLS. *Tubes and Additives for Venous Blood Specimen Collection; Approved Standard – Fifth Edition*. CLSI/NCCLS document H1-A5 [ISBN 1-56238-519-4]. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA, 2003.
12. Clinical and Laboratory Standards Institute/NCCLS. *Procedures for the Handling and Processing of Blood Specimens; Approved Guideline – Third Edition*. CLSI/NCCLS document H18-A3 [ISBN 1-56238-555-0]. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA, 2004.
13. Tietz NW. *Textbook of Clinical Chemistry*, 3<sup>rd</sup> ed. Carl A. Burtis, Edward R. Ashwood, W.B. Saunders Co., Philadelphia, PA 1999:662.
14. Kricka LJ. Human Anti-Animal Antibody Interferences in Immunological Assays. *Clin Chem* 1999; 45:7:942-956.
15. World Health Organization criteria for the diagnosis of acute myocardial infarction. Proposal for the multinational monitoring of trends and determinants in cardiovascular disease. Geneva Cardiovascular Disease Unit of World Health Organization; 1981.
16. Wyngaarden JB, Smith LH. *Cecil Textbook of Medicine*. W. B. Saunders Co., Philadelphia, PA 1988:330-332.
17. Henry JB. *Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods*. W. B. Saunders Co., Philadelphia, PA 1991:273-274.
18. Sasse EA, Madiedo G, Kopinski W. Evaluation of Abbott IMx CKMB Immunoassay. *Clin Chem* 1990;36:1858-1859.
19. Chan KM, Ladenson JH, Pierce GF. Increased Creatine Kinase MB in the Absence of Acute Myocardial Infarction. *Clin Chem* 1986;32:2044-2051.
20. Lee TH, et al. Evaluation of Creatine Kinase and Creatine Kinase-MB for Diagnosing Myocardial Infarction. Clinical Impact in the Emergency Room. *Arch Intern Med* 1987;147:115-120.
21. Koumanhkis G, Radcliff FJ. Diagnostic sensitivity and specificity of serum enzymes and isoenzymes: optimization for the diagnosis of myocardial infarction. *Austra J of Med Lab Sci* 1986;7:114-121.
22. Moerman J, Nellens P, Beckers F, Sierens L. Diagnostic value of an immunoenzymetric assay compared with an enzymic immunoinhibition procedure for creatine kinase isoenzyme MB. *Clin Chim Acta* 1986;160:313-317.
23. Marin MM, Teichman S L. Use of rapid serial sampling of creatine kinase MB for very early detection of myocardial infarction in patients with acute chest pain. *Am Heart J* 1992;123:354-361.
24. Sharkey SW, Brunette DD, Ruiz E, Hession WT et al. An Analysis of Time Delays Preceding Thrombolysis for Acute Myocardial Infarction. *J Am Med Assoc* 1989;262:3171-3174.
25. Apple FS, Sharkey SW, Werdick M, Elsparger KJ, Tilbury RT. Analysis of Creatine Kinase Isoenzymes and Isoforms in Serum to Detect Reperfusion after Acute Myocardial Infarction. *Clin Chem* 1987;33:507-511.
26. Apple FS. Creatine Kinase-MB. *Lab Med* 1992;23:298-302.
27. Skogen W, Osborne D, Price G. Guidelines for Interpreting the CK-MB Relative Index Value. *Clin Chem* 1991;37:916.
28. Ryall RG, Story CJ, Turner DR. Reappraisal of the causes of the “hook effect” in two-site immunoradiometric assays. *Anal Biochem* 1982;127:308.

† U.S. Patent No. Re. 33,405

**Symbols Key  
Symbol Schlüssel  
Explication des Symboles  
Interpretazione simboli  
Clave de los Símbolos**

	Do not reuse / Nicht zur Wiederverwendung / Ne pas réutiliser / Non riutilizzare / No reutilizar
	Use By / Verwendbar bis / Utiliser jusque / Utilizzare entro / Fecha de caducidad
<b>LOT</b>	Batch Code / Chargenbezeichnung / Code du lot / Codice del lotto / Código de lote
<b>REF</b>	Catalogue Number / Bestellnummer / Référence du catalogue / Numero di catalogo / Número de catálogo
	Caution, consult accompanying documents / Achtung, Begleiddokumente beachten / Attention voir notice d'instructions / Attenzione, vedere le istruzioni per l'uso / Atención, ver instrucciones de uso
	Manufacturer / Hersteller / Fabricant / Fabbicante / Fabricante
<b>EC REP</b>	Authorized Representative in the European Community / Bevollmächtigter in der Europäischen Gemeinschaft / Mandataire dans la Communauté européenne / Mandatario nella Comunità Europea / Representante autorizado en la Comunidad Europea
	Contains sufficient for <n> tests / Inhalt ausreichend für <n> Tests / Contenu suffisant pour "n" tests / Contenuto sufficiente per "n" saggi / Contenido suficiente para <n> ensayos
<b>IVD</b>	In Vitro Diagnostic Medical Device / In-Vitro-Diagnostikum / Dispositif médical de diagnostic in vitro / Dispositivo medico-diagnostico in vitro / Producto sanitario para diagnóstico in vitro
	Temperature Limitation / Temperaturbegrenzung / Limites de température / Limiti di temperatura / Limite de temperatura
	Consult Instructions for Use / Gebrauchsanweisung beachten / Consulter les instructions d'utilisation / Consultare le istruzioni per l'uso / Consulte las instrucciones de uso
	Non-sterile / Nicht steril / Non stérile / Non sterile / No estéril
<b>CE</b>	CE Mark / CE Zeichen / Marquage CE / Marchio CE / Marca CE
<b>CONTENTS</b>	Contents / Inhalt / Contenu / Contenuto / Contenido
	Reconstitution Volume / Rekonstitutionsvolumen / Volume de reconstitution / Volume di ricostituzione / Volumen de reconstitución
<b>LEVEL</b>	Level / Konzentration / Niveau / Livello / Nivel

2014-10\_EFR6S

Siemens Healthcare Diagnostics Inc.  
500 GBC Drive  
Newark, DE 19714 USA

Global Siemens  
Headquarters  
Siemens AG  
Wittelsbacherplatz 2  
80333 Muenchen  
Germany

Global Siemens  
Healthcare Headquarters  
Siemens AG  
Healthcare Sector  
Henkestrasse 127  
91052 Erlangen  
Germany  
Phone: +49 9131 84-0  
siemens.com/healthcare

Global Division  
Siemens Healthcare  
Diagnostics Inc.  
511 Benedict Avenue  
Tarrytown, NY 10591  
USA  
siemens.com/healthcare

