

B-TYPE NATRIURETISK PEPTID/ (BNP)

Tiltænkt anvendelse

i-STAT BNP-analysen er en *in vitro* diagnostisk analyse til kvantitativ måling af B-type natriuretisk peptid (BNP) i fuldblod eller plasmaprøver ved hjælp af EDTA som antikoaguleringsmiddel. BNP-målinger kan anvendes som en hjælp til diagnosticering og vurdering af alvoren af kongestiv hjerteinsufficiens.

Metodeforklaring

i-STAT BNP målekassetten anvender en tosidet, enzym-forbundet immunosorbent analysemetode (ELISA). Antistoffer, der er specielle for BNP, findes på en elektrokemisk sensor, som er fabrikeret på en siliciumchip. På en anden placering på sensor-siliciumchippen er der lejret et antistof/alkalifosfatase-enzymkonjugat, som er specielt for en særskilt del af BNP-molekylet. Fuldblods- eller plasmaprøven sættes i kontakt med sensorerne, hvilket giver enzymkonjugatet mulighed for at blive opløst i prøven. BNP'en i prøven mærkes med alkalifosfatase og opfanges på overfladen af den elektrokemiske sensor i løbet af en inkubationsperiode på ca. syv minutter. Prøven samt overskydende enzymkonjugat skylles af sensorerne. I skyllevæsken er der et substrat til alkalifosfatase-enzymet. Det enzym, der er bundet til antistof/antigen/antistof-sandwichen, spalter substratet og frigiver et elektrokemisk sporbart produkt. Den elektrokemiske (amperometriske) sensor måler dette enzymprodukt, som er proportionalt med koncentrationen af BNP i prøven.

Indhold

Hver i-STAT BNP kassette har et prøveindførsingssted, sensorer til at spore BNP som beskrevet ovenfor og alle nødvendige reagenser til at udføre analysen. Kassetten indeholder en buffer og konserveringsmidler. En liste over reaktive bestanddele er angivet nedenfor:

Reaktive bestanddele	Biologisk kilde	Minimumsmængde
Konjugeret antistof/alkalifosfatase	Murin IgG : Oksetarm	0,009 µg
IgG	Caprin IgG : Murin IgG	8,5 µg : 8 µg
Natriumaminophenylfosfat	Ikke relevant	0,9 mg
Heparin	Svinetarm	0,45 IU
IgM	Murin IgM	0,3 µg

Metrologisk påviselighed

i-STAT-systemets analyse med henblik på B-type natriuretisk peptid (BNP) måler BNP-koncentrationsmængden i plasma eller plasmadelen af EDTA-antikoaguleret fuldblod (måleenheder: pg/mL eller ng/L) til *in vitro* diagnostisk brug. BNP-værdier, der er tildelt til i-STAT's kontroller og kalibreringsverifikationsmaterialer kan henføres til i-STAT's arbejdskalibrator, der er udarbejdet på basis af syntetisk BNP (Peptide International, Louisville, KY, Kat.nr. 4212v). i-STAT systemkontroller og kalibreringsverifikationsmaterialer er kun validerede til brug sammen med i-STAT systemet, og tildelte værdier kan ikke med sikkerhed ombyttes med andre metoder. Yderligere oplysninger om metrologisk påviselighed kan fås fra Abbott Point of Care Inc.

Rapporterbart område

i-STAT BNP-analysen rapporterer 15 til 5000 pg/mL (ng/L). Prøver under det rapporterbare område viser "<15 pg/mL" på analysatorens skærm. Prøver over det rapporterbare område viser ">5000 pg/mL".

Referenceområde

Fuldbloods- og plasmaprøver fra 165 tilsyneladende raske donorer blev analyseret. De øverste 95% af referenceområdet blev fastsat til at være 50 pg/mL (ng/L).

Bemærk: Hver institution skal fastslægge sit eget referenceområde ved hjælp af i-STAT BNP-analysen.

Klinisk signifikans

Kongestiv herteinsufficiens (CHF) er et komplekst klinisk syndrom, der resulterer i forøget kardielt output, som er utilstrækkeligt til at opfylde kroppens metaboliske behov.¹ Det kan være et resultat af funktionssvigt i den ene eller den anden ventrikel i systole (sammentrækning), diastole (udvidelse) eller begge.² Den mest almindelige underliggende årsag til CHF er koronararteriesygdom. Andre årsager omfatter: hypertension, myocarditis, klapfejl og idiopatisk (ukendt).³

Almindelige symptomer omfatter: paroksysmal natlig dyspnø (PND), ortopnø, dyspnø ved overanstrengelse (DOE), natlig hoste og perifert ødem.² Kliniske tegn omfatter forhøjet tryk på vena jugularis, rallelyde på lungestetoskopi, tilstedeværelsen af en tredje hjertelyd og perifert ødem.² Desværre kan disse tegn og symptomer variere, og når de er til stede, er de ikke specifikke, idet andre kliniske enheder som f.eks. kronisk obstruktiv lungesygdom kan fremkalde et lignende klinisk billede.⁴

B-type natriuretisk peptid (BNP) er en peptid i en familie af strukturelt identiske peptidneurohormoner, der omfatter atriele natriuretisk peptid (ANP) og C-type natriuretisk peptid (CNP), hvis funktion er at regulere blodtryk, elektrolytbalancer og væskevolumen. ANP opbevares i granula i atrium og frigives hurtigt som reaktion på atrieelt stræk. Som kontrast hertil er BNP syntetiseret og bliver opbevaret og frigivet hovedsageligt af det ventrikulære myokardium som reaktion på volumenudvidelser og overtryk.¹ Pre-pro-BNP (134 aminosyrer) syntetiseres i hjertets muskelceller og forarbejdes til et pro-BNP (108 aminosyrer) forstadiemolekyle. Pro-BNP spaltes så efterfølgende til den fysiologisk aktive BNP (32 aminosyrer) og et N-terminal-fragment, der kaldes N-Terminal pro-BNP (76 aminosyrer).³

Utallige kliniske forsøg vækker formodning om den fremtidige, kliniske nytte af BNP-plasma i:

1. diagnosen på dyspnø og CHF^{4,5}
2. påvisningen af venstre, ventrikulær systolisk og diastolisk funktionssvigt^{6,7}
3. prognosen hos patienter med CHF og akutte koronarsyndromer^{8,9} og
4. behandlingsovervågning for patienter med CHF^{10,11}

Mangfoldige undersøgelser fastslår værdien af BNP med henblik på at lette diagnosen på CHF hos patienter, der lider af dyspnø.¹² Davis et al. målte niveauer på ANP og BNP hos 52 patienter, der led af akut dyspnø.^{12,13} De konstaterede, at BNP-plasmakoncentrationer ved indlæggelsen afspejlede den endelige diagnose mere nøjagtigt end uddrivningsfraktionsniveauer (EF) eller ANP-plasmakoncentrationer. Morrison et al. viste også, at hurtig testning af BNP kunne hjælpe med til at skelne mellem lunge- og hjerteetiologier af dyspnø.⁴ Ydermere har Task Force of the European Society of Cardiology for the Diagnosis and Treatment of Chronic HF (Arbejdsgruppen for det europæiske kardiologisamfund for diagnose og behandling af kronisk HF) inkluderet brugen af natriuretisk peptid (f.eks. BNP) testning sammen med elektrokardiografi og røntgen af brystet i deres retningslinjer for diagnose eller udelukkelse af HF.¹⁴

Breathing Not Properly (Vejtrækning ikke i orden)-undersøgelsen, en multinational, prospektiv undersøgelse med 1.586 patienter, validerede den kliniske brugbarhed af hurtig måling af BNP, anvendt sammen med anden klinisk information, til diagnose eller udelukkelse af CHF på skadestuen¹⁵. BNP-niveauerne var meget højere hos patienter med efterfølgende CHF end hos dem med ikke-kardiel dyspnø (675 pg/mL vs 110 pg/mL). En BNP-skæringsværdi på 100 pg/mL havde en sensitivitet på 90% og en specificitet på 76% til at skelne CHF fra andre årsager til dyspnø, og en skæringsværdi på 50 pg/mL havde en negativ prædiktiv værdi på 96%. Der var en 43% ubeslutsomhedsgrad blandt læger i ED ved forsøg på at foretage en diagnose hos patienter med dyspnø. Hvis BNP-niveauer havde været til rådighed for de pågældende læger, ville ubeslutsomhedsgraden have været reduceret til 11%. I en analyse med mange variabler bidrog BNP-niveauer altid til diagnosen, selv efter at historikken og den fysiske undersøgelse var taget i betragtning.

BNP-niveauer er også forhøjede hos patienter med venstre ventrikulær funktionssvigt, og værdierne kan anvendes til vurdering af alvoren af CHF, når de korreleres med både New York Heart Association (NYHA)'s funktionsklasse og patientprognose.¹⁶

Steg et al. indikerede i 2005, at BNP-måling er konsekvent bedre end en enkelt ekkokardiografisk fastsættelse af venstre ventrikulær EF ved identifikation af patienter med CHF, uanset tærskelværdien.¹⁶ To-dimensional ekkokardiografi var mindre sensitiv end en enkelt fastsættelse af BNP ved diagnosticering af CHF. Men de to variabler har udpræget additiv diagnostisk værdi, og når de kombineres har de en meget forbedret nøjagtighed sammenlignet med hver metode for sig. Dette tyder stærkt på, at hvor det er muligt, bør de anvendes sammen.¹⁶

Undersøgelser viser desuden, at BNP også spiller en voksende rolle i den prognostiske vurdering hos patienter med hjertesvigt.¹⁷ BNP er en stærk prognostisk indikator for patienter med CHF på alle stadier af sygdommen og synes at være en bedre prædiktør for overlevelse end mange traditionelle prognostiske indikatorer, som f.eks. New York Heart Association-klasse, serumkreatininværdier og muligvis venstre ventrikulær uddrivningsfraktion.¹⁸ Den relative risiko for dødsfald forøges med omkring 35% for hver 100 pg/mL forøgelse af BNP hos patienter med CHF.¹⁸ Forhøjede BNP-værdier forudsiger også overlevelsen hos patienter, som man ikke ved har CHF, med en fordoblet risiko hos patienter med en BNP-værdi >20 pg/mL.¹⁸

BNP har også vist sig at forudsige sygdomsforekomst og dødelighed i forbindelse med andre kardiovaskulære tilstande, som f.eks. akutte koronarsyndromer og akut myokardieinfarkt.¹⁹ ACS-patienter med forhøjede BNP-niveauer har en højere grad af hjertekomplikationer og højere dødelighed efter myokardieinfarkt.

Når et panel af neurohormoner (inkl. BNP og katekolaminer) blev målt én til fire dage efter akut infarkt, var BNP den eneste uafhængige markør for venstre ventrikulære uddrivningsfraktion (LVEF < 40 %) og var den stærkeste markør for død inden for fire måneder efter infarkt.²⁰ Hos 2525 AMI-patienter hang størrelsen af BNP-forhøjelsen sammen med mortalitet, hjertesvigt og recidiverende infarkt efter både 30 dage og 10 måneder.⁸ En kombineret strategi med EF og BNP forbedrede risikostratificeringen ud over brug af en af dem alene.²¹

FORVENTEDE VÆRDIER

Population uden hjertesvigt

Plasmaprøver fra 890 individer (465 kvinder, 425 mænd), som ikke var blevet diagnosticeret med hjertesvigt, blev testet med AxSYM® BNP-analysen. Denne population indeholdt patienter med nyresygdom (ikke i dialyse), diabetes, hypertension og kronisk obstruktiv lungesygdom, som ikke var indlagt på hospital. BNP-niveauerne fra patienterne med nyresygdom, diabetes, hypertension og kronisk obstruktiv lungesygdom var ikke statistisk anderledes end populationen med tilsyneladende raske individer. Dataene fra denne undersøgelse er opsummeret i følgende tabel.*

Population uden hjertesvigt - Alle (aldersgrupper)						
	Alle	<45 År	45-54 År	55-64 År	65-74 År	75+ År
Antal individer (N=)	890	205	146	171	248	120
Median (pg/mL)	21	17	9	24	23	31
Gennemsnit (pg/mL)	39	28	21	37	47	63
SD (pg/mL)	66	36	30	48	80	109
95. percentil	135	85	87	119	160	254
Procentdel < 100 pg/mL	91,5%	96,6%	95,2%	94,2%	87,1%	83,3%
Min. (pg/mL)	0	0	0	0	0	0
Maks. (pg/mL)	907	263	142	380	907	837

Population uden hjertesvigt - Mænd (aldersgruppe)						
	Alle	<45 År	45-54 År	55-64 År	65-74 År	75+ År
Antal individer (N=)	425	107	71	94	115	38
Median (pg/mL)	14	12	1	17	21	37
Gennemsnit (pg/mL)	30	23	9	26	47	49
SD (pg/mL)	61	34	14	45	96	51
95. percentil	104	73	40	80	150	121
Procentdel < 100 pg/mL	94,8%	97,2%	100,0%	97,9%	88,7%	89,5%
Min. (pg/mL)	0	0	0	0	0	0
Maks. (pg/mL)	907	200	57	380	907	254

Population uden hjertesvigt - Kvinder (aldersgruppe)						
	Alle	<45 År	45-54 År	55-64 År	65-74 År	75+ År
Antal individer (N=)	465	98	75	77	133	82
Median (pg/mL)	26	23	23	37	23	25
Gennemsnit (pg/mL)	46	34	34	51	46	69
SD (pg/mL)	70	37	36	48	63	126
95. percentil	150	89	111	155	159	266
Procentdel < 100 pg/mL	88,4%	95,9%	90,7%	89,6%	85,7%	80,5%
Min. (pg/mL)	0	0	0	0	0	0
Maks. (pg/mL)	837	263	142	230	374	837

* Repræsentative data, resultater fra individuelle laboratorier kan variere fra disse data.

På grund af demografiske befolkningsforskelle bør referenceområdet fastsættes ved hvert laboratorium.

Population med hjertesvigt

Plasmaprøver fra 693 patienter med diagnosticeret hjertesvigt (231 kvinder, 462 mænd) blev testet med AxSYM BNP-analysen. Alle patienter i denne population blev kategoriseret i overensstemmelse med det funktionelle klassificeringssystem offentliggjort af the New York Heart Association (NYHA).²² Dette system opdeler patienter med hjertesvigt i én af fire kategorier med øget sygdomsprogression (klasserne I til IV) baseret på en subjektiv vurdering af patientens kliniske tegn og symptomer. Dataene fra denne undersøgelse er opsummeret i følgende tabel.*

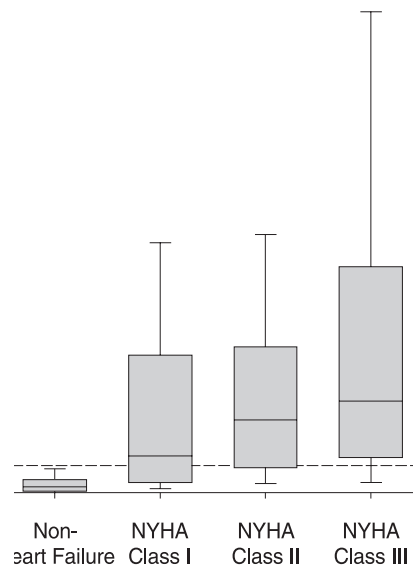
Population med hjertesvigt - Alle					
NYHA funktionel klasse					
	Alle	I	II	III	IV
Antal individer (N=)	693	124	319	190	60
Median (pg/mL)	298	133	266	335	1.531
Gennemsnit (pg/mL)	578	320	432	656	1.635
SD (pg/mL)	771	388	574	841	1.097
5. percentil	14	9	15	12	188
95. percentil	2.154	1.257	1.534	2.516	>4.000
Procentdel ≥ 100 pg/mL	74,2%	58,1%	73,0%	79,0%	98,3%
Min. (pg/mL)	0	3	0	0	14
Maks. (pg/mL)	>4.000	1.651	>4.000	>4.000	>4.000

Population med hjertesvigt - Mænd					
NYHA funktionel klasse					
	Alle	I	II	III	IV
Antal individer (N=)	462	94	215	121	32
Median (pg/mL)	268	122	258	293	1.645
Gennemsnit (pg/mL)	524	314	409	597	1.646
SD (pg/mL)	719	390	539	821	1.032
5. percentil	12	9	14	22	265
95. percentil	1.976	1.281	1.356	2.288	3.654
Procentdel $\geq$ 100 pg/mL	71,0%	56,4%	70,7%	76,0%	96,9%
Min. (pg/mL)	0	3	0	0	14
Maks. (pg/mL)	>4.000	1.408	3.782	>4.000	>4.000

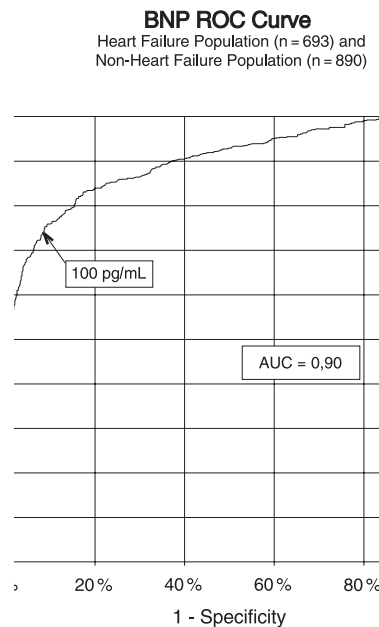
Population med hjertesvigt - Kvinder					
NYHA funktionel klasse					
	Alle	I	II	III	IV
Antal individer (N=)	231	30	104	69	28
Median (pg/mL)	385	174	298	466	1.408
Gennemsnit (pg/mL)	685	341	481	760	1.623
SD (pg/mL)	858	388	641	870	1.186
5. percentil	16	14	21	12	244
95. percentil	2.593	1.022	2.031	2.718	>4.000
Procentdel $\geq$ 100 pg/mL	80,5%	63,3%	77,9%	84,1%	100,0%
Min. (pg/mL)	0	10	0	0	173
Maks. (pg/mL)	>4.000	1.651	>4.000	>4.000	>4.000

* Repræsentative data, resultater fra individuelle laboratorier kan variere fra disse data.

En boxplot med rette linjer over den kliniske undersøgelsespopulation, opdelt efter NYHA-klassificeringen, er vist i følgende graf. Den brudte linje repræsenterer 100 pg/mL, den foreslåede beslutningstærskel for AxSYM BNP-analysen. Til støtte for tidligere litterære rapporter,²³ viser disse data en progressiv forøgelse af BNP-koncentrationer med forøgelser i NYHA-klassificeringerne. Denne analyse angiver, at BNP-målinger giver objektive oplysninger til anvendelse i vurderingen af alvoren af hjertesvigt.



Data fra ovennævnte kliniske undersøgelse blev brugt til at generere kurven Receiver Operating Characteristic (ROC) over BNP-beslutningstærskler vs. klinisk sensitivitet og klinisk specificitet som vist i følgende graf. Ved en beslutningstærskel på 100 pg/mL, viste BNP-analysen en klinisk sensitivitet og specificitet på henholdsvis 74,2% og 91,5% i denne undersøgelse. Området under kurven (AUC) er 0,90 (0,86 til 0,92, 95% CI).



i-STAT BNP-kalibratorerne kan spores til en intern referencestandard, der er blevet forberedt gravimetrisk med syntetisk BNP. Den interne referencestandard blev underkastet en engangsværditildeling for at blive bragt på linje med ARCHITECT BNP-analysen med en beslutningstærskel på 100 pg/mL.

En analyse med aldersmatchning af populationerne med og uden hjertesvigt blev udført på basis af de data, der blev offentliggjort af American Heart Association i 2000 Heart and Stroke Statistical Update (2000 statistisk opdatering over hjerte og slagtilfælde)²⁴ og i overensstemmelse med aldersstrukturen i den amerikanske befolkning.²⁵ Aldersfordelingerne i den tilsigtede population er ca. som følger: Individuer på under 45 år udgør 9%, individer på 45-54 udgør 11%, individer på 55-64 udgør 22%, individer på 65-74 udgør 26% og individer på 75 og ældre udgør 32%. Det resulterende kombinerede AUC er 0,87 (0,85 til 0,90, 95% CI).

Den kliniske sensitivitet og specificitet med anvendelse af en beslutningstærskel på 100 pg/mL vises i følgende tabel.*

Mænd (aldersgruppe)						
	Alle	<45 År	45-54 År	55-64 År	65-74 År	75+ År
Sensitivitet	71,0% (328/462)	47,1% (8/17)	57,1% (24/42)	57,3% (51/89)	70,6% (115/163)	86,1% (130/151)
95% konfidensinterval	66,6 til 75,1%	23,0 til 72,2%	41,0 til 72,3%	46,4 til 67,7%	62,9 til 77,4%	79,5 til 91,2%
Specificitet	94,8% (403/425)	97,2% (104/107)	100,0% (71/71)	97,9% (92/94)	88,7% (102/115)	89,5% (34/38)
95% konfidensinterval	92,3 til 96,7%	92,0 til 99,4%	94,9 til 100,0%	92,5 til 99,7%	81,5 til 93,8%	75,2 til 97,1%

Kvinder (aldersgruppe)						
	Alle	<45 År	45-54 År	55-64 År	65-74 År	75+ År
Sensitivitet	80,5% (186/231)	44,4% (4/9)	73,3% (11/15)	50,0% (13/26)	80,6% (58/72)	91,7% (100/109)
95% konfidensinterval	74,8 til 85,4%	13,7 til 78,8%	44,9 til 92,2%	29,9 til 70,1%	69,5 til 88,9%	84,9 til 96,2%
Specificitet	88,4% (411/465)	95,9% (94/98)	90,7% (68/75)	89,6% (69/77)	85,7% (114/133)	80,5% (66/82)
95% konfidensinterval	85,1 til 91,2%	89,9 til 98,9%	81,7 til 96,2%	80,6 til 95,4%	78,6 til 91,2%	70,3 til 88,4%

* Repræsentative data, resultater fra individuelle laboratorier kan variere fra disse data.

Præstationskarakteristika

Præcisionsdata blev indsamlet på følgende måder: Duplikater af hver kontrol blev testet dagligt i en periode på 20 dage for hver af 3 kassetelots, hvilket resulterede i samlet 434 replikater. Gennemsnitsstatistikken vises herunder.

Fuldblodspræcisionsdata blev indsamlet på følgende måder: fuldblodsprøver fra 5 raske donorer blev tilsat lave, mellem og høje BNP-koncentrationer, hvilket gav 15 prøver. Hver enkelt blev målt i 10 i-STAT BNP-kassetter fra en enkelt kassettelot; tre kassettelots blev anvendt. Gennemsnittet af BNP-koncentrationen i prøverne strakte sig fra 84 - 3.925 pg/mL og unøjagtigheden i prøverne (%CV) strakte sig fra 3,4 til 9,4%; den gennemsnitlige BNP-koncentration og unøjagtighed var henholdsvis 1.464 pg/mL og 6,5%.

Metodesammenligningsdata blev indsamlet ved hjælp af CLSI retningslinje EP9-A2.²⁶ Venøse blodprøver blev opsamlet i EDTA lufttomme glas og analyseret dobbelt på i-STAT systemet. En del af prøven blev centrifugeret, og det separerede plasma blev analyseret dobbelt på i-STAT systemet og vha. sammenligningsmetoden inden for 1 time efter prøvetagning. Deming-regressionsanalyse²⁷ blev udført på den første gentagelse af hver prøve. I metodesammenligningstabellen er n antallet af prøver i det første datasæt, Sxx og Syy refererer til unøjagtighedsestimater baseret på gentagelserne af henholdsvis de sammenlignende metoder og i-STAT metoderne. Sy.x er estimatets standardfejl, og r er korrelationskoefficienten.* Metodesammenligninger kan variere fra sted til sted på grund af forskelle i prøvehåndtering, kalibrering af sammenligningsmetode og andre stedspecifikke variabler.

i-STAT BNP-analysen er udviklet til kvantificering af BNP i fuldblods- og plasmaprøver. En række prøver til sammenligning af fuldblods- og plasmaresultater blev forberedt fra blod tappet fra femogtyve raske donorer. Fuldblod (uden tilsætning) og plasma fra hver donor fremskaffet via centrifugering blev først kørt samtidig i dublet i-STAT BNP-testkassetter. En fuldblodsprøve blev så tilsat BNP og efter en kort ekvilibreringsperiode blev en plasmaprøve forberedt via centrifugering, og fuldblods- og plasmaprøverne blev kørt samtidig i duplikat. Tre lot i-STAT BNP-testkassetter blev anvendt med et enkelt lot til hver donor. Resultaterne af Deming-regression i fuldblod vs plasmakorrelationsdata (x-aksen) er opsummeret nedenfor for alle prøver ([BNP] < 5.000 pg/mL) og separat for prøver med [BNP] <1.000 pg/mL.

*Den sædvanlige advarsel, der er relateret til brugen af regressionsanalyse, er opsummeret her som en påmindelse. For alle analytter gælder det, at "hvis dataene er et begrænset område, er estimatet for regressionsparametrene relativt upræcist og kan være tendentiøst. Derfor kan forudsigelser foretaget ud fra estimater være ugyldige".²⁶ Korrelationskoefficienten, r, kan anvendes som en vejledning til at vurdere tilstrækkeligheden af det komparative metodeområde til at overvinde problemet. Som rettesnor kan dataområdet betragtes som tilstrækkeligt, hvis $r > 0,975$.

Præcisionsdata (pg/mL)

Vandholdig kontrol	Gennemsnit	%CV (i-kørsel)	%CV (totalt)
Niveau 1	126	9,0	11,1
Niveau 2	1.551	6,6	8,1
Niveau 3	3.337	8,0	9,8

Metodesammenligning

Abbott ARCHITECT	
N	433
Gennemsnit (pg/mL)	482,1
Sxx (pg/mL)	38,1
Syy (pg/mL)	97,6
Hældningskoefficient	0,971
Skæringspunkt	-14,4
Sy.x	198,0
Xmin	5
Xmaks	4.797,7
Korrelation, r	0,972

Ækvivalens af fuldblod og plasma (x-aksen)

	Plasma([BNP]<5000pg/mL)	Plasma([BNP]<1000pg/mL)
N	49	36
Gennemsnit (pg/mL)	776	146
Sxx (pg/mL)	122,0	18,5
Syy (pg/mL)	98,1	16,5
Hældningskoefficient	0,946	1,01
Skæringspunkt	50,2	-0,2
Sy.x	107,3	28,3
Xmin	0	0
Xmaks	4.173	922
Korrelation,r	0,997	0,996

Analytisk sensitivitet

Grænsen for tom (almindeligvis kaldet analytisk sensitivitet) blev skønnet til 14 pg/mL ved at beregne to gange den samlede unøjagtighed fastslået ved hjælp af et BNP-depleteret plasmamateriale (målt til at være <5 pg/mL BNP) over en 20-dages unøjagtighedsundersøgelse med anvendelse af tre separate BNP-kassetelots og 6 i-STAT 1 analysatorer.

Analytisk specificitet

BNP-metoden er specifik for B-type natriuretisk peptid. Følgende muskelproteiner blev testet ved både 1.000 pg/mL og 20.000 pg/mL koncentrationer, og det blev konstateret, at de ikke havde nogen påviselig kysreaktivitet i forhold til BNP: ANP, CNP og N-terminal pro-BNP.

Restitution

Fortyndingslineariteten på i-STAT BNP-analysen blev undersøgt ved hjælp af EDTA fuldblods- og plasmaprøver tappet fra 3 separate donorer. For hver donor blev den oprindelige, negative BNP-prøve og en BNP-tilsat prøve forberedt. Processen gav tre positive BNP-fuldblodsprøver, der så blev analyseret i duplikat for hver af 3 separate i-STAT BNP-kassetelots. Disse fuldblodsprøver blev så fortyndet ved hjælp af en ligelig mængde af det oprindelige fuldblod uden tilsætning og analyseret i dublet. BNP-restitutionen blev beregnet ud fra disse fuldboldsdata.

Fuldblodsprøve	Koncentration (pg/mL)	Fortyndet koncentration (pg/mL)	% restitution
A	590	312	106%
B	2.765	1.429	103%
C	5.123	2.803	109%

Plasmaet fra disse tre donorer blev kombineret i alle parvise kombinationer i ligelige mængder. Disse kombinationer blev så analyseret i duplikat for hver af 3 separate i-STAT BNP-kassetelots. BNP-restitutionen for hvert par blev beregnet ved hjælp af gennemsnittet af de 6 resultater.

Plasmablodprøve	Koncentration pg/mL	Fortyndet koncentration (pg/mL)	% restitution
A	590	–	–
B	2.764	–	–
C	5.123	–	–
A+B	–	1.570	94%
B+C	–	3.992	101%
A+C	–	2.734	96%

En plasmaprøve blev tilsat BNP på en værdi af ca. 5.000 pg/mL, og koncentrationen blev fastslået ved duplikatmålinger med i-STAT BNP-testkassetter; resultatet blev konstateret til at være inden for 200 pg/mL af det tilsigtede mål. Denne prøve blev underkastet en række fortyndinger med frisk plasma uden tilsætning for at forberede en række koncentrationer. Koncentrationen af hver prøve/fortynding blev beregnet på basis af den målte koncentration af den indledende opløsning og de foretagne fortyndinger. De fortyndede prøver blev så målt i i-STAT BNP-testkassetter (N = 6-10). Proceduren blev gentaget med en fuldblodsprøve. Resultaterne fra disse forsøg er opsummeret i følgende tabel.

Prøve	Fortynding	Beregnet [BNP] (pg/mL)	Målt [BNP] (pg/ mL)	% restitution
Plasma	1	52	57	110%
Plasma	2	104	114	110%
Plasma	3	259	265	103%
Plasma	4	518	560	108%
Plasma	5	1.036	1.002	97%
Plasma	6	2.072	2.277	110%
Plasma	7	3.107	3.384	109%
Plasma	8	4.143	4.222	102%
Fuldblod	1	44	41	93%
Fuldblod	2	88	88	100%
Fuldblod	3	269	287	107%
Fuldblod	4	537	554	103%
Fuldblod	5	725	720	99%
Fuldblod	6	1.450	1.367	94%
Fuldblod	7	3.042	2.826	93%
Fuldblod	8	4.056	3.856	95%

Testbegrænsninger

Frekvensen af nedsatte resultater påvirkes af atmosfærisk tryk. Antallet af nedsatte resultater kan blive forøget i større højder (aftagende barometertryk) og kan blive vedvarende, hvis testning udføres mere end 2286 meter over havoverfladen. Hvis manglen på resultater ikke er acceptabel, anbefaler Abbott Point of Care at have en alternativ testmetode til rådighed.

Prøver fra patienter, der har været eksponeret for dyr, eller som har været genstand for terapeutiske eller diagnostiske procedurer med anvendelse af immunoglobuliner eller reagenser, der er afledt af immunoglobuliner, kan indeholde antistoffer, f.eks. HAMA eller andre heterofile antistoffer, der kan interferere med immunoassays og frembringe fejlbehæftede resultater.²⁸⁻³⁴ Der er rapporteret om generering af eventuelt interfererende antistoffer som reaktion på bakterieinfektioner.²⁸ Da dette produkt indeholder reagenser, der minimerer virkningen af disse interferenser, og QC-algoritmer, der er udformet til at detektere disse virkninger,

bør muligheden for interferenser, der forårsager fejlbehæftede resultater, omhyggeligt vurderes i tilfælde med uoverensstemmelser i de kliniske informationer.

Delvist størknede prøver kan resultere i forhøjede BNP-aflæsninger over referenceområdet samt kvalitetskontrolkoder. For at forhindre at dette sker, skal fuldblodsprøven, når den er tappet i et EDTA-blodtagningsglas, vendes forsigtigt mindst 10 gange for at sikre en jævn opløsning af antikoaguleringsmidlet.

Groft hæmolyserede prøver kan forårsage en nedsat alkalifosfatase-aktivitet, hvilket resulterer i en nedsat sporing af BNP, forøgede analysebaggrunde og/eller kvalitetskontrolkoder.

Hæmatokritværdier i området 0-60% PCV har vist sig ikke at påvirke resultater. Prøver med hæmatokritniveauer over dette område har vist forøget testunøjagtighed og kvalitetskontrolkoder.

Analysatoren skal stå på en jævn flade med skærbilledet vendt opad under målingen. Hvis analysatoren bevæges under måling, kan hyppigheden af undertrykte resultater eller kvalitetskontrolkoder øges. Den håndholdte analysator anses for at være placeret på en jævn overflade, når den benyttes, mens den sidder i Downloader/Recharger.

Målinger af BNP skal forekomme forud for nesiritide (Natrecor) rekombinant BNP-behandling eller 2 timer efter behandling.³⁵

Interferenstest

Følgende substanser har vist sig at ikke at have nogen signifikant effekt (mindre end 10%) på BNP-metoden, når de tilføjes til en plasmapool, der indeholder ca. 1.000 pg/mL B-type natriuretisk peptid ved de angivne koncentrationer:

Interferensundersøgelser blev baseret på CLSI retningslinje EP7-A.³⁶

Forbindelse	Testniveau (µmol/L medmindre andet er angivet)
Acetaminophen	1.660
Allopurinol	294
Ampicillin	152
Ascorbinsyre	227
Acetylsalicylsyre	3330
Atenolol	37,6
Koffein	308
Captopril	23
Chloramphenicol	155
Diclofenac	169
Digoxin	6,15
Dopamin	5,87
Enalaprilat	0,86
Erythromycin	81,6
Furosemid	181
Natriumheparin	90 U/mL
Ibuprofen	2.425
Isosorbiddinitrat	636
Methyldopa	71
Nikotin	6,2
Nifedipin	1156
Phenytoin	198
Propranolol	7,71
Salicylsyre	4340
Theofyllin	222
Verapamil	4,4
Warfarin	64,9

Referencer

1. Maisel A, Mehra MR. Understanding B-Type Natriuretic Peptide and Its Role in Diagnosing and Monitoring Congestive Heart Failure, Clin Cornerstone 2005, 7 Suppl 1: S7-17.
2. Senni M, Tribouilloy CM, Rodeheffer RJ, et al. Congestive Heart Failure in the Community. A Study of All Incident Cases in Olmsted County, Minnesota, in 1991. Circulation 1998; 98: 2282-2289.
3. Wu AH. B-Type Natriuretic Peptide and Its Clinical Utility in Patients with Heart Failure, MLO Med Lab Obs. 2001 Oct; 33(10): 10-4.
4. Morrison LK, Harrison A, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Clopton P, Maisel A. Utility of a Rapid B-natriuretic Peptide Assay in Differentiating Congestive Heart Failure From Lung Disease in Patients Presenting With Dyspnea. J Am Coll Cardiol 2002; 39: 202-209.
5. Cabanes L, Richaoud-Thiriez B, Fulla Y, Heloire F, Vuilleumard C, Weber S, et al. Brain Natriuretic Peptide Blood Levels in the Differential Diagnosis of Dyspnea. Chest 2001; 120: 2047-2050.
6. Lubien E, DeMaria A, Krishnaswamy P, Clopton P, Koon J, Kazanegra R, et al. Utility of B-natriuretic Peptide in Detecting Diastolic Dysfunction: Comparison With Doppler Velocity Recording. Circulation 2002; 105: 595-601.
7. Murdoch DR, Byrne J, Morton JJ, McDonagh TA, Robb SD, Clements S, et al. Brain Natriuretic Peptide is Stable in Whole Blood and Can Be Measured Using a Simple Rapid Assay: Implications for Clinical Practice. Heart 1997; 78: 594-597.
8. de Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH, Omland T, Sabatine MS, McCabe CH, et al. The Prognostic Value of B-Type Natriuretic Peptide in Patients with Acute Coronary Syndromes. N Engl J Med. 2001 Oct 4; 345(14): 1014-21.
9. Koglin J, Pehlivanli S, Schwaiblmair M, Vogeser M, Cremer P, von Scheidt W. Role of Brain Natriuretic Peptide in Risk Stratification of Patients with Congestive Heart Failure. J Am Coll Cardiol. 2001 Dec; 38(7): 1934-41.
10. Richards AM, Lainchbury JG, Nicholls MG, Troughton RW, Yandle TG. BNP in hormone-guided treatment of heart failure. Trends Endocrinol Metab. 2002 May-Jun; 13(4):151-5.
11. Troughton RW, Frampton CM, Yandle TG, Espiner EA, Nicholls MG, Richards AM. Treatment of Heart Failure Guided by Plasma Aminoterminal Brain Natriuretic Peptide (N-BNP) Concentrations. Lancet. 2000 Apr 1; 355(9210): 1126-30.
12. Silver MA, Maisel A, Yancy CW, McCullough PA, Burnett JC Jr, Francis GS, Mehra MR, Peacock WF 4th, Fonarow G, Gibler WB, Morrow DA, Hollander J; BNP Consensus Panel. BNP Consensus Panel 2004: A clinical approach for the diagnostic, prognostic, screening, treatment monitoring, and therapeutic roles of natriuretic peptides in cardiovascular diseases. Congest Heart Fail. 2004 Sep-Oct;10 (5 Suppl 3): 1-30.
13. Davis M, Espiner E, Richards G, Billings J, Town I, Drennan NA, et al. Plasma Brain Natriuretic Peptide in Assessment of Acute Dyspnea. Lancet 1994; 343: 440-444.
14. Remme WJ, Swedberg K, Task Force Report. Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure. Eur Heart J 2001; 22: 1527-1560.
15. Maisel A, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, et al. Rapid Measurement of B-Type Natriuretic Peptide in the Emergency Diagnosis of Heart Failure. N Engl J Med. 2002 Jul 18; 347(3): 161-7.
16. Steg PG, Joubin L, McCord J, Abraham WT, Hollander JE, Omland T, et al. B-Type Natriuretic Peptide and Echocardiographic Determination of Ejection Fraction in the Diagnosis of Congestive Heart Failure in Patients with Acute Dyspnea. Chest. 2005 Jul; 128(1): 21-9.

17. Rodeheffer RJ. Measuring Plasma B-Type Natriuretic Peptide in Heart Failure: Good to Go in 2004? *J Am Coll Cardiol*. 2004 Aug 18; 44(4): 740-9.
18. Doust JA, Petrzak E, Dobson A, Glasziou P. How Well Does B-Type Natriuretic Peptide Predict Death and Cardiac Events in Patients With Heart Failure: Systematic Review. *BMJ*. 2005 Mar 19; 330(7492): 625.
19. Anand IS, Fisher LD, Chiang Y-T, Latini R, Masson S, Maggioni AP, et al. Changes in Brain Natriuretic Peptide and Norepinephrine Over Time and Mortality and Morbidity in the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Circulation*. 2003 Mar 11; 107(9): 1278-83.
20. Richards AM, Nicholls MG, Yandle TG, Ikram H, Espiner EA, Turner JG, et al. Neuroendocrine Prediction of Left Ventricular Function and Heart Failure After Acute Myocardial Infarction. *Heart*. 1999 Feb; 81(2): 114-20.
21. Richards AM, Nicholls MG, Espiner EA, et al. B-Type Natriuretic Peptides and Ejection Fraction For Prognosis After Myocardial Infarction. *Circulation*. 2003 Jun 10; 107(22): 2786-92.
22. The Criteria Committee of the New York Heart Association. *Nomenclature and criteria for diagnosis of diseases of the heart and great vessels*. 9th ed. Boston, Mass: Little, Brown & Co; 1994: 253-6.
23. Wieczorek SJ, Wu AHB, Christenson R, et al. A rapid B-type natriuretic peptide assay accurately diagnoses left ventricular dysfunction and heart failure: a multicenter evaluation. *Am Heart J* 2002, 144(5): 834-9.
24. American Heart Association. *2000 Heart and Stroke Statistical Update*. Dallas, TX: American Heart Association; 1999: 18-19.
25. MacKay AP, Fingerhut LA, Duran CR. *Adolescent Health Chartbook*. Health, United States, 2000. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics; 2000: 123.
26. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Method Comparison and Bias Estimation Using Patient Samples; Approved Guideline - Second Edition*. CLSI document EP9-A2 [ISBN 1-56238-472-4]. Clinical and Laboratory Standards Institute, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898, USA 2002.
27. P.J. Cornbleet and N. Gochman, "Incorrect Least-Squares Regression Coefficients in Method-Comparison Analysis," *Clinical Chemistry* 25:3, 432 (1979).
28. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Immunoassay Interference by Endogenous Antibodies; Proposed Guideline. CLSI document I/LA30-P (ISBN 1-56238-633-6) Clinical and Laboratory Standards Institute, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-4898 USA, 2007.
29. Bjerner et al. Immunometric Assay Interference: Incidence and Prevention. *Clin. Chem*. 2002; 48:613.
30. Kricka, Interferences in Immunoassays - Still a Threat. *Clin. Chem*. 2000; 46:1037.
31. Schroff et al. Human anti-murine immunoglobulin responses in patients receiving monoclonal antibody therapy. *Cancer Res*. 1985; 45:879.
32. Primus et al. "Sandwich"-type immunoassay of carcinoembryonic antigen in patients receiving murine monoclonal antibodies for diagnosis and therapy. *Clin. Chem*. 1988; 34:261.
33. Nahm et al. Heteroantibody: phantom of the immunoassay. *Clin. Chem*. 1990; 36:829.
34. Boscata et al. Heterophilic antibodies: a problem for all immunoassays. *Clin. Chem*. 1988; 34:27.
35. Maisel AS, Cremo R, Gardetto N, et al. [The effects of nesiritide on serum levels of B-type natriuretic peptide (BNP) in patients admitted for decompensated congestive heart failure [Abstr.].] *Circulation (suppl II)*, 106:19, 565 (2002).

36. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Interference Testing in Clinical Chemistry; Approved Guideline*. CLSI document EP7-A [ISBN 1-56238-480-5]. Clinical and Laboratory Standards Institute, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898, USA 2002.

i-STAT er et varemærke, der tilhører virksomhedsgruppen Abbott.



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



Emergo Europe
Prinsessegracht 20
2514 AP The Hague
The Netherlands



©2019 Abbott Point of Care Inc. All rights reserved. Printed in USA