

B-TYPE NATRIURETISCH PEPTIDE/(BNP)

Beoogde toepassing

De i-STAT BNP-test is een *in vitro* diagnostische test voor de kwantitatieve bepaling van B-type natriuretisch peptide (BNP) in volbloed- of plasmamonsters met gebruik van EDTA als anticoagulans. BNP-bepalingen kunnen worden gebruikt bij de diagnose en evaluatie van de ernst van congestief hartfalen.

Uitleg van de methode

De i-STAT BNP-testcartridge maakt gebruik van een enzyme-linked immunosorbant assay (ELISA)-methode op twee locaties. De voor BNP specifieke antilichamen bevinden zich op een elektrochemische sensor die op een siliconen chip is aangebracht. Op een andere locatie op de siliconen sensorchip is een antilichaam/alkalische fosfatase-enzymconjugaat geplaatst dat specifiek is voor een separaat deel van het BNP-molecuul. Het volbloed- of plasmamonster wordt in contact gebracht met de sensoren, waardoor het enzymconjugaat in het monster kan oplossen. Het BNP in het monster wordt gelabeld met alkalische fosfatase en wordt tijdens een incubatieperiode van ongeveer zeven minuten op het oppervlak van de elektrochemische sensor gevangen. Het monster en het overtollige enzymconjugaat worden van de sensoren afgewassen. In de wasvloeistof bevindt zich een substraat voor het alkalische fosfatase-enzym. Het enzym dat aan de antilichaam/antigeen/antilichaam-sandwich is gebonden, klieft het substraat, waarbij een elektrochemisch aantoonbaar product vrijkomt. De elektrochemische (amperometrische) sensor meet dit enzymproduct dat evenredig is aan de concentratie BNP in het monster.

Inhoud

Elke i-STAT BNP-cartridge bestaat uit een monsterinlaat, sensoren voor de detectie van het BNP zoals hierboven beschreven en alle benodigde reagentia voor het uitvoeren van de test. De cartridge bevat een buffer en conserveermiddelen. Hieronder staat een lijst met reactieve ingrediënten.

Reactief ingrediënt	Biologische bron	Minimum hoeveelheid
Conjugaat van antilichaam en alkalisch fosfatase	Muizen-IgG : Runderdarm	0,009 µg
IgG	Geit IgG : Muis IgG	8,5 µg : 8 µg
Natriumaminofenylfosfaat	Niet van toepassing	0,9 mg
Heparine	Varkensdarm	0,45 IU
IgM	Muizen-IgM	0,3 µg

Metrologische traceerbaarheid

De i-STAT System-test voor B-type natriuretisch peptide (BNP) bepaalt de concentratie stofhoeveelheid BNP in plasma of de plasmafractie van met EDTA behandeld volbloed (meeteenheid: pg/mL of ng/L) voor *in vitro* diagnostisch gebruik. De BNP-waarden die zijn toegewezen aan i-STAT-controlepunten en kalibratieverificatiematerialen zijn terug te voeren op een actieve kalibrator van i-STAT die vervaardigd is uit synthetisch BNP (Peptide International, Louisville, KY, Cat# 4212v). De i-STAT System-controlepunten en kalibratieverificatiematerialen gelden uitsluitend voor gebruik met het i-STAT System en toegewezen waarden hoeven niet uitwisselbaar te zijn met andere methoden. Meer informatie over metrologische aantoonbaarheid is te verkrijgen bij Abbott Point of Care Inc.

Meetbereiken

De i-STAT BNP-test vermeldt 15 tot 5.000 pg/mL (ng/L). Monsters onder het meetbereik geven als resultaat “<15 pg/mL” op het scherm van de analyzer. Monsters boven het meetbereik geven als resultaat “>5.000 pg/mL”.

Referentiebereik

Er werden volbloed- en plasmamonsters van 165 ogenschijnlijk gezonde donors beoordeeld. Het hoogste 95%-referentiebereik werd bepaald op 50 pg/mL (ng/L).

Opmerking: Elke instelling dient een eigen referentiebereik vast te stellen met behulp van de i-STAT BNP assay.

Klinische betekenis

Congestief hartfalen (congestive heart failure; CHF) is een complex klinisch syndroom dat resulteert in een verlaagd hartminuutvolume dat onvoldoende is om te beantwoorden aan de metabolische behoeften van het lichaam.¹ Dit kan voortvloeien uit dysfunctie van een der ventrikels in systole (samentrekking), diastole (ontspanning) of beide.² De meest voorkomende onderliggende oorzaak van CHF is aandoening van de coronaire vaten. Andere oorzaken zijn onder meer: hypertensie, myocarditis, hartklepaandoeningen en idiopathisch (onbekend).³

Veel voorkomende symptomen zijn onder meer: paroxismale nachtelijke dyspneu (PND), orthopneu, dyspneu bij inspanning (DOE), nachtelijke hoest en perifeer oedeem.² Klinische tekenen zijn onder meer een verhoogde bloeddruk in de halsader, rhonchus bij longauscultatie, de aanwezigheid van een derde harttoon en perifeer oedeem.² Helaas zijn deze tekenen en symptomen niet consistent en indien aanwezig non-specifiek, aangezien andere klinische fenomenen, zoals COPD een soortgelijk klinisch beeld kunnen opleveren.⁴

B-type natriuretisch peptide (BNP) is lid van een familie van structureel gelijksoortige peptide-neurohormonen waar ook atriaal natriuretisch peptide (ANP) en C-type natriuretisch peptide (CNP) deel van uitmaken, met als functie het reguleren van de bloeddruk, de elektrolytenbalans en het vloeistofvolume. ANP wordt in korrelvorm opgeslagen in de atria en snel afgegeven als reactie op atriaal rekken. BNP wordt daarentegen gesynthetiseerd, opgeslagen en voornamelijk vrijgegeven door het ventriculair myocard als reactie op volumevergroting en drukoverbelasting.¹ Pre-pro-BNP (134 aminozuren) wordt gesynthetiseerd in de hartmyocyten en verwerkt tot een pro-BNP (108 aminozuren) voorlopermolecuul. Het pro-BNP wordt vervolgens gekleefd in het fysiologisch actieve BNP (32 aminozuren) en een N-terminaal fragment dat N-Terminal pro-BNP wordt genoemd (76 aminozuren).³

Talrijke klinische onderzoeken duiden op potentieel klinisch nut van plasma-BNP bij:

1. de diagnose van dyspneu en CHF^{4,5}
2. de detectie van linksventriculaire systolische en diastolische dysfunctie^{6,7}
3. de prognose van patiënten met CHF en acute coronaire syndromen^{8,9} en
4. bewaking tijdens de behandeling van CHF-patiënten^{10,11}

Uit meerdere onderzoeken blijkt de waarde van BNP voor de diagnose van CHF bij patiënten die dyspneu vertonen.¹² Davis et al. bepaalden ANP- en BNP-niveaus bij 52 patiënten met acute dyspneu.^{12,13} Zij stelden vast dat plasma-BNP-concentratie bij opname een betere predictor van de uiteindelijke diagnose vormde dan zowel ejectiefraction (EF) als ANP-plasmaconcentratie. Morrison et al. toonden ook aan dat snel bepalen van BNP kon bijdragen aan het onderscheid tussen pulmonale en cardiale etiologieën van dyspneu.⁴ Verder heeft de Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic HF van de European Society of Cardiology het gebruik van onderzoek naar natriuretische peptiden (bijv. BNP) naast electrocardiografie en borst-röntgenopnamen opgenomen in de richtlijnen voor het diagnostisch uitsluiten van HF.¹⁴

Het onderzoek Breathing Not Properly, een multinational prospectief onderzoek onder 1.586 patiënten, bevestigde de klinische bruikbaarheid van een snelle BNP-bepaling, gebruikt in combinatie met andere klinische informatie, voor de diagnose of het uitsluiten van CHF op de afdeling spoedeisende hulp¹⁵. Bij patiënten die vervolgens CHF kregen waren de BNP-waarden veel hoger dan bij patiënten met niet-cardiale dyspneu (675 pg/mL t.o.v. 110 pg/mL). Een BNP-grenswaarde van 110 pg/mL bood een gevoeligheid van 90% en een specificiteit van 76% voor het onderscheiden van CHF van andere oorzaken

van dyspneu, en een grenswaarde van 50 pg/mL had een negatief voorspellende waarde van 96%. Er was een twijfelfrequentie van 43% onder artsen op de afdeling spoedeisende hulp bij het stellen van een diagnose bij patiënten met dyspneu. Als die artsen hadden kunnen beschikken over BNP-gegevens, zou de twijfelfrequentie zijn teruggelopen tot 11%. Bij meerdimensionale analyse droegen BNP-waarden altijd bij aan de diagnose, ook na evaluatie van de anamnese en een lichamelijk onderzoek.

BNP-waarden zijn ook verhoogd bij patiënten met een linksventriculaire dysfunctie en de waarden kunnen worden gebruikt voor de evaluatie van de ernst van CHF, aangezien ze correleren met zowel de functieklassen en patiëntprognoses van de New York Heart Association (NYHA).¹⁶

Steg et al. wezen er in 2005 op dat BNP-bepaling consistent superieur is ten opzichte van een enkele echocardiografische bepaling van de linksventriculaire EF voor het identificeren van patiënten met CHF, ongeacht de drempelwaarde.¹⁶ Tweedimensionale echocardiografie was minder gevoelig dan een enkele bepaling van BNP bij de diagnose van CHF. De twee variabelen hebben echter een uitgesproken aanvullende diagnostische waarde en bieden bij combinatie een sterk verbeterde nauwkeurigheid ten opzichte van elk van de methoden op zich. Dit duidt er sterk op dat ze waar mogelijk in combinatie moeten worden toegepast.¹⁶

Uit onderzoeken blijkt ook dat BNP tevens een steeds grotere rol speelt bij de prognostische beoordeling van patiënten met hartfalen.¹⁷ BNP is een krachtige prognostische indicator voor patiënten met CHF in alle fasen van de aandoening en lijkt een betere predictor voor overleving te vormen dan veel traditionele prognostische indicatoren, zoals New York Heart Association-klasse, serum-creatininewaarden en mogelijk ook linksventriculaire ejectiefraction.¹⁸ Het relatieve risico van overlijden stijgt met circa 35% voor elke 100 pg/mL verhoging van BNP bij patiënten met CHF.¹⁸ Een verhoogde BNP-waarde voorspelt ook overleven van patiënten waarbij geen CHF bekend is, met een verdubbeld risico bij patiënten met een BNP-waarde >20 pg/mL.¹⁸

Ook is aangetoond dat BNP een predictor vormt voor morbiditeit en mortaliteit bij andere cardiovasculaire aandoeningen, zoals acute coronaire syndromen en acuut myocardiinfarct.¹⁹ Voor ACS-patiënten met een verhoogde BNP-waarden geldt een hogere frequentie van hartcomplicaties en een hogere mortaliteit na een myocardiinfarct.

Indien één tot vier dagen na een acuut infarct een neurohormoonpanel werd gemeten (inclusief BNP en catecholamines), was BNP de enige onafhankelijke voorspeller van de linkerventrikelejectiefraction (LVEF < 40%) en de krachtigste voorspeller van overlijden binnen vier maanden na het infarct.²⁰ Bij 2.525 AMI-patiënten correleerde na zowel 30 dagen als 10 maanden de mate van verhoging van BNP met mortaliteit, hartfalen en terugkerend infarct.⁸ Het combineren van EF en BNP leidt tot betere risicostratificering dan gebruik van slechts één van beide.²¹

VERWACHTE WAARDEN

Populatie zonder hartfalen

Plasmamonsters van 890 individuen (465 vrouwen, 425 mannen) waarbij geen diagnose van hartfalen was gesteld, werden onderzocht met de AxSYM® BNP assay. Deze populatie omvatte niet in het ziekenhuis opgenomen patiënten met nieraandoeningen (zonder dialyse), diabetes, hypertensie en COPD. De BNP-waarden voor de patiënten met nieraandoeningen, diabetes, hypertensie en CARA vertoonden geen statistisch verschil met de populatie van ogenschijnlijk gezonde individuen. De volgende tabel biedt een overzicht van de gegevens uit dit onderzoek.*

Populatie zonder hartfalen - Alle (leeftijdsgroep)						
	Alle	<45 Jaar	45-54 Jaar	55-64 Jaar	65-74 Jaar	75+ Jaar
Steekproefgrootte (N=)	890	205	146	171	248	120
Mediaan (pg/mL)	21	17	9	24	23	31
Gemiddelde (pg/mL)	39	28	21	37	47	63
SD (pg/mL)	66	36	30	48	80	109
95-percentiel	135	85	87	119	160	254
Percentage < 100 pg/mL	91,5%	96,6%	95,2%	94,2%	87,1%	83,3%
Minimum (pg/mL)	0	0	0	0	0	0
Maximum (pg/mL)	907	263	142	380	907	837

Populatie zonder hartfalen - Mannen (leeftijdsgroep)						
	Alle	<45 Jaar	45-54 Jaar	55-64 Jaar	65-74 Jaar	75+ Jaar
Steekproefgrootte (N=)	425	107	71	94	115	38
Mediaan (pg/mL)	14	12	1	17	21	37
Gemiddelde (pg/mL)	30	23	9	26	47	49
SD (pg/mL)	61	34	14	45	96	51
95-percentiel	104	73	40	80	150	121
Percentage < 100 pg/mL	94,8%	97,2%	100,0%	97,9%	88,7%	89,5%
Minimum (pg/mL)	0	0	0	0	0	0
Maximum (pg/mL)	907	200	57	380	907	254

Populatie zonder hartfalen - Vrouwen (leeftijdsgroep)						
	Alle	<45 Jaar	45-54 Jaar	55-64 Jaar	65-74 Jaar	75+ Jaar
Steekproefgrootte (N=)	465	98	75	77	133	82
Mediaan (pg/mL)	26	23	23	37	23	25
Gemiddelde (pg/mL)	46	34	34	51	46	69
SD (pg/mL)	70	37	36	48	63	126
95-percentiel	150	89	111	155	159	266
Percentage < 100 pg/mL	88,4%	95,9%	90,7%	89,6%	85,7%	80,5%
Minimum (pg/mL)	0	0	0	0	0	0
Maximum (pg/mL)	837	263	142	230	374	837

* Representatieve gegevens, resultaten in afzonderlijke laboratoria kunnen afwijken van deze gegevens.

Wegens demografische verschillen tussen populatie dient het referentiebereik in elk laboratorium te worden vastgesteld.

Populatie met hartfalen

Plasmamonsters van 693 patiënten waarbij de diagnose van hartfalen was gesteld (231 vrouwen, 462 mannen) werden onderzocht met de AxSYM BNP assay. Alle patiënten in deze populatie werden ingedeeld volgens het functieclassificatiesysteem gepubliceerd door de New York Heart Association (NYHA).²² Dit systeem deelt hartfalenpatiënten in vier categorieën in met een toenemende voortschrijding van de aandoening (klasse I tot IV) op basis van een subjectieve beoordeling van de klinische tekenen en symptomen van de patiënt. De volgende tabel biedt een overzicht van de gegevens uit dit onderzoek.*

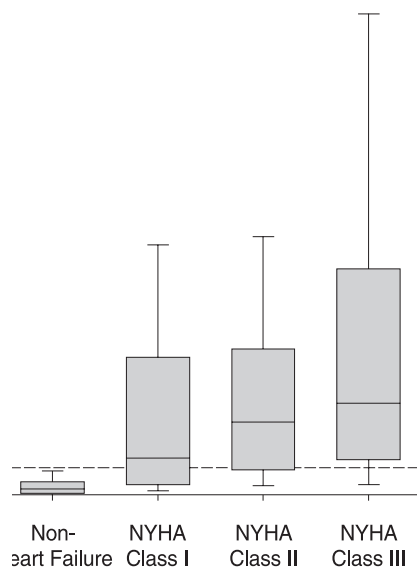
Populatie met hartfalen - Alle					
NYHA-functieklasse					
	Alle	I	II	III	IV
Steekproefgrootte (N=)	693	124	319	190	60
Mediaan (pg/mL)	298	133	266	335	1.531
Gemiddelde (pg/mL)	578	320	432	656	1.635
SD (pg/mL)	771	388	574	841	1.097
5-percentiel	14	9	15	12	188
95-percentiel	2.154	1.257	1.534	2.516	>4.000
Percentage ≥ 100 pg/mL	74,2%	58,1%	73,0%	79,0%	98,3%
Minimum (pg/mL)	0	3	0	0	14
Maximum (pg/mL)	>4.000	1.651	>4.000	>4.000	>4.000

Populatie met hartfalen - Mannen					
NYHA-functieklasse					
	Alle	I	II	III	IV
Steekproefgrootte (N=)	462	94	215	121	32
Mediaan (pg/mL)	268	122	258	293	1.645
Gemiddelde (pg/mL)	524	314	409	597	1.646
SD (pg/mL)	719	390	539	821	1.032
5-percentiel	12	9	14	22	265
95-percentiel	1.976	1.281	1.356	2.288	3.654
Percentage $\geq$ 100 pg/mL	71,0%	56,4%	70,7%	76,0%	96,9%
Minimum (pg/mL)	0	3	0	0	14
Maximum (pg/mL)	>4.000	1.408	3.782	>4.000	>4.000

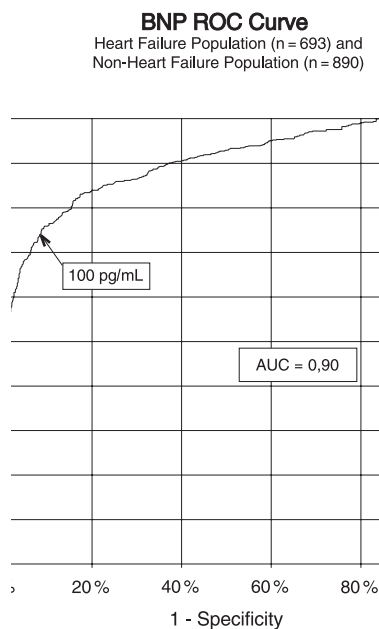
Populatie met hartfalen - Vrouwen					
NYHA-functieklasse					
	Alle	I	II	III	IV
Steekproefgrootte (N=)	231	30	104	69	28
Mediaan (pg/mL)	385	174	298	466	1.408
Gemiddelde (pg/mL)	685	341	481	760	1.623
SD (pg/mL)	858	388	641	870	1.186
5-percentiel	16	14	21	12	244
95-percentiel	2.593	1.022	2.031	2.718	>4.000
Percentage $\geq$ 100 pg/mL	80,5%	63,3%	77,9%	84,1%	100,0%
Minimum (pg/mL)	0	10	0	0	173
Maximum (pg/mL)	>4.000	1.651	>4.000	>4.000	>4.000

* Representatieve gegevens, resultaten in afzonderlijke laboratoria kunnen afwijken van deze gegevens.

In de onderstaande grafiek vindt u een box-and-whisker-plot van de klinische onderzoekspopulatie, opgedeeld volgens de NYHA-classificatie. De streepjeslijn staat voor 100 pg/mL, de aanbevolen beslissingsdrempel voor de AxSYM BNP assay. Uit deze gegevens blijkt, net als uit eerder literatuuronderzoek,²³ een voortschrijdende toename in de BNP-waarden die correleert met toenames in de NYHA-classificaties. Deze analyse duidt erop dat BNP-bepalingen objectieve informatie bieden voor gebruik bij de beoordeling van de ernst van hartfalen.



Op basis van de gegevens uit het bovenstaande onderzoek werd de Receiver Operating Characteristic-curve (ROC-curve) gegenereerd van BNP-beslissingsdrempels t.o. klinische gevoeligheid en klinische specificiteit, weergegeven in de volgende grafiek. Bij een beslissingsdrempel van 100 pg/mL vertoonde de BNP assay in dit onderzoek een klinische gevoeligheid en specificiteit van respectievelijk 74,2% en 91,5%. De oppervlakte onder de curve (area under curve; AUC) is 0,90 (0,86 tot 0,92, 95% BI).



De i-STAT BNP Calibrators zijn traceerbaar volgens een interne referentiestandaard die gravimetrisch is vastgesteld met synthetische BNP. De interne referentiestandaard onderging een eenmalige waardetoewijzing om deze in overeenstemming te brengen met de ARCHITECT BNP assay met een beslissingsdrempel van 100 pg/mL.

Er werd een leeftijdgevoelige analyse van de populaties met en zonder hartfalen uitgevoerd op basis van de gegevens gepubliceerd door de American Heart Association in de 2000 Heart and Stroke Statistical Update²⁴ en conform de leeftijdsopbouw van de bevolking van de Verenigde Staten.²⁵ De leeftijdsopbouw van de beoogde gebruikspopulatie is bij benadering als volgt: individuen jonger dan 45 jaar vormen 9%, individuen van 45 tot 54 vormen 11%, individuen van 55 tot 64 jaar vormen 22%, individuen van 65 tot 74 jaar vormen 26% en individuen van 75 jaar en ouder vormen 32%. De resulterende gecombineerde AUC is 0,87 (0,85 tot 0,90, 95% BI).

De klinische gevoeligheid en specificiteit bij een beslissingsdrempel van 100 pg/mL zijn aangegeven in de volgende tabel.*

Mannen (leeftijdsgroep)						
	Alle	<45 Jaar	45-54 Jaar	55-64 Jaar	65-74 Jaar	75+ Jaar
Gevoeligheid	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% Betrouwbaarheidsinterval	66,6 tot 75,1%	23,0 tot 72,2%	41,0 tot 72,3%	46,4 tot 67,7%	62,9 tot 77,4%	79,5 tot 91,2%
Specificiteit	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% Betrouwbaarheidsinterval	92,3 tot 96,7%	92,0 tot 99,4%	94,9 tot 100,0%	92,5 tot 99,7%	81,5 tot 93,8%	75,2 tot 97,1%

Vrouwen (leeftijdsgroep)						
	Alle	<45 Jaar	45-54 Jaar	55-64 Jaar	65-74 Jaar	75+ Jaar
Gevoeligheid	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% Betrouwbaarheidsinterval	74,8 tot 85,4%	13,7 tot 78,8%	44,9 tot 92,2%	29,9 tot 70,1%	69,5 tot 88,9%	84,9 tot 96,2%
Specificiteit	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% Betrouwbaarheidsinterval	85,1 tot 91,2%	89,9 tot 98,9%	81,7 tot 96,2%	80,6 tot 95,4%	78,6 tot 91,1%	70,3 tot 88,4%

* Representatieve gegevens, resultaten in afzonderlijke laboratoria kunnen afwijken van deze gegevens.

Prestatiekenmerken

Nauwkeurigheidsgegevens werden als volgt verzameld: Duplicaten van elke controle werden gedurende 20 dagen dagelijks getest voor 3 partijen cartridges, wat leidde tot een totaal van 434 duplo's. De gemiddelde statistische gegevens staan hieronder weergegeven.

Onnauwkeurigheidsgegevens voor volbloed werden als volgt verzameld: volbloedmonsters van 5 gezonde donors werden op een lage, gemiddelde en hoge BNP-concentratie gebracht, waarmee 15 monsters werden gecreëerd, die elk werden getest in 10 i-STAT BNP cartridges uit één cartridgepartij; er werden drie partijen

cartridges gebruikt. De gemiddelde concentratie BNP binnen een monster liep uiteen van 84 - 3.925 pg/mL en de onnauwkeurigheid binnen een monster (%CV) liep uiteen van 3,4 tot 9,4%; de gemiddelde BNP-concentratie en onnauwkeurigheid bedroegen respectievelijk 1.464 pg/mL en 6,5%.

Gegevens van methodevergelijking werden verzameld met behulp van CLSI-richtlijn EP9-A2.²⁶ Veneuze bloedmonsters werden afgenomen in vacuümbuizen met EDTA en in tweevoud geanalyseerd op het i-STAT System. Een deel van het monster werd gecentrifugeerd en het afgescheiden plasma werd in tweevoud op het i-STAT System geanalyseerd en met de vergelijkende methode binnen 1 uur na afname. Er werd een Deming-regressieanalyse²⁷ uitgevoerd op het eerste exemplaar van elk monster. In de tabel voor methodevergelijking staat n voor het aantal monsters in de eerste gegevensset en verwijzen Sxx en Syy naar de onnauwkeurigheidsberekeningen op basis van de duplicaten van respectievelijk de vergelijkende en de i-STAT methode. Sy.x is de standaardfout van de berekening en r is de correlatiecoëfficiënt.* Methodevergelijkingen kunnen per laboratorium verschillen door verschillen in de omgang met monsters, kalibratie van de vergelijkende methode en andere laboratoriumspecifieke variabelen.

De i-STAT BNP assay is bestemd voor kwantificatie van BNP in volbloed- of plasmamonsters. Een reeks monsters voor vergelijking van volbloed- en plasma-uitslagen werd bereid uit het bloed afgenomen van 25 naar weten gezonde donors. Voor elke donor werden eerst tegelijk volbloed (zonder toevoegingen) en plasma, verkregen door middel van centrifugeren, gemeten met identieke i-STAT BNP test cartridges. Vervolgens werd BNP toegevoegd aan een volbloedmonster en werd na een korte vereffeningsperiode een plasmamonster bereid door middel van centrifugeren, waarna het volbloed- en plasmamonster tegelijkertijd in duplo werden getest. Drie partijen i-STAT BNP testcartridges werden ingezet, waarbij voor elke donor telkens cartridges uit één en dezelfde partij werden gebruikt. Hieronder volgt een overzicht van een Deming-regressie van de correlatiegegevens van volbloed t.o.v. plasma (x-as) voor alle monsters ([BNP] < 5.000 pg/mL) en afzonderlijk voor monsters met [BNP] < 1.000 pg/mL.

* De gebruikelijke waarschuwing bij het gebruik van regressieanalyse wordt hier ter herinnering samengevat. Voor elke te analyseren stof geldt dat 'als de gegevens binnen een smal bereik worden verzameld, de berekening van de regressieparameters betrekkelijk onnauwkeurig is en vertekend kan zijn. Derhalve kunnen voorspellingen op basis van deze berekeningen ongeldig zijn.'²⁶ De correlatiecoëfficiënt, r, kan als richtlijn bij de beoordeling van de geschiktheid van het bereik van de vergelijkende methode worden gebruikt om het probleem te ondervangen. Als richtsnoer kan worden aangehouden dat bij $r > 0,975$ het gegevensbereik als geschikt kan worden beschouwd.

Nauwkeurigheidsgegevens (pg/mL)

Waterige controleoplossing	Gemiddeld	%CV (binnen arbeidsgang)	%CV (totaal)
Niveau 1	126	9,0	11,1
Niveau 2	1.551	6,6	8,1
Niveau 3	3.337	8,0	9,8

Methodevergelijking

Abbott ARCHITECT	
N	433
Gemiddelde (pg/mL)	482,1
Sxx (pg/mL)	38,1
Syy (pg/mL)	97,6
Helling	0,971
Intercept	-14,4
Sy.x	198,0
Xmin	5
Xmax	4.797,7
Correlatie, r	0,972

Equivalentie van volbloed en plasma (x-as)

	Plasma([BNP]<5.000pg/mL)	Plasma([BNP]<1.000pg/mL)
N	49	36
Gemiddelde (pg/mL)	776	146
Sxx (pg/mL)	122,0	18,5
Syy (pg/mL)	98,1	16,5
Helling	0,946	1,01
Intercept	50,2	-0,2
Sy.x	107,3	28,3
Xmin	0	0
Xmax	4.173	922
Correlatie,r	0,997	0,996

Analytische gevoeligheid

De 'limit of blank' (gewoonlijk analytische gevoeligheid genoemd) werd geschat op 14 pg/mL door tweemaal de totale onnauwkeurigheid te rekenen die werd vastgesteld met een BNP-arm gemaakt plasmamateriaal (volgens meting <5 pg/mL BNP) gedurende een onnauwkeurigheidsonderzoek van 20 dagen met behulp van drie verschillende lots BNP-cartridges en 6 i-STAT 1 analyzers.

Analytische specificiteit

De BNP-methode is specifiek voor het B-type natriuretisch peptide. De volgende spiereiwitten werden gemeten bij concentraties van 1.000 pg/mL en 20.000 pg/mL en vertoonden geen waarneembare kruisreactiviteit voor BNP: ANP, CNP en N-terminaal pro-BNP.

Herstel

De verdunningslineariteit van de i-STAT BNP-test werd onderzocht met behulp van volbloed- en plasmamonsters met EDTA afkomstig van 3 verschillende donoren. Voor elke donor werd het originele BNP-negatieve monster en een BNP-controlemonster geprepareerd. Hieruit kwamen drie BNP-positieve volbloedmonsters voort, die vervolgens in tweevoud werden onderzocht met elk van de 3 afzonderlijke zendingen i-STAT BNP cartridges. Deze volbloedmonsters werden verdund met behulp van een gelijke hoeveelheid van het originele volbloed zonder toevoegingen en in tweevoud onderzocht. Uit de gegevens van dit volbloed werd het BNP-herstel berekend.

Volbloedmonster	Concentratie (pg/mL)	Verdunde concentratie (pg/mL)	% Herstel
A	590	312	106%
B	2.765	1.429	103%
C	5.123	2.803	109%

Het plasma afkomstig van deze drie donoren werd in alle paarsgewijze combinaties in gelijke volumes gecombineerd. Deze combinaties werden vervolgens in tweevoud onderzocht voor elk van de 3 afzonderlijke zendingen i-STAT BNP cartridges. Het BNP-herstel voor elk paar werd berekend aan de hand van het gemiddelde voor de 6 resultaten.

Plasmabloedmonster	Concentratie pg/mL)	Verdunde concentratie (pg/mL)	% Herstel
A	590	–	–
B	2.764	–	–
C	5.123	–	–
A+B	–	1.570	94%
B+C	–	3.992	101%
A+C	–	2.734	96%

Aan een plasmamonster werd BNP toegevoegd tot een waarde van circa 5.000 pg/mL en de concentratie werd bepaald met metingen in duplo met i-STAT BNP-testcartridges; de uitslag viel binnen 200 pg/mL vanaf de beoogde doelwaarde. Dit monster onderging een reeks verdunningen met vers plasma zonder toevoeging om een serie concentraties te verkrijgen. De concentratie van elk(e) monster/verdunning werd berekend op basis van de gemeten concentratie van de aanvankelijke oplossing en de uitgevoerde verdunningen. De verdunde monsters werden vervolgens gemeten in i-STAT BNP-testcartridges (N = 6-10). De procedure werd herhaald met een volbloedmonster. De volgende tabel biedt een overzicht van de resultaten van deze experimenten.

Monster	Verdunning	Berekend [BNP] (pg/mL)	Gemeten [BNP] (pg/mL)	% Herstel
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%
Volbloed	1	44	41	93%
Volbloed	2	88	88	100%
Volbloed	3	269	287	107%
Volbloed	4	537	554	103%
Volbloed	5	725	720	99%
Volbloed	6	1.450	1.367	94%
Volbloed	7	3.042	2.826	93%
Volbloed	8	4.056	3.856	95%

Testbeperkingen

De frequentie van onderdrukte resultaten wordt door de atmosferische druk beïnvloed. Onderdrukte resultaatspercentages kunnen stijgen in hoger gelegen gebieden (verminderde luchtdruk) en kunnen persistent worden op 7500 voet boven zeespiegel. Wanneer de niet-beschikbaarheid van resultaten onaanvaardbaar is, raad Abbott Point of Care aan om over een alternatieve testmethode te beschikken.

Monsters van patiënten die zijn blootgesteld aan dieren die therapeutische of diagnostische procedures ondergingen waarbij immunoglobulinen of reagentia die waren afgeleid van immunoglobulinen werden gebruikt, kunnen antilichamen, bijv. HAMA of andere heterofiele antilichamen bevatten, die immunoassays kunnen verstoren en foutieve resultaten produceren.²⁸⁻³⁴ De aanmaak van potentieel versturende antilichamen als respons op bacteriële infecties is gemeld.²⁸ Hoewel dit product reagentia bevat die het effect van deze storende lichamen minimaliseren en QC-algoritmen die zijn ontworpen om hun effecten

te detecteren, moet de mogelijkheid van storingen veroorzakende foutieve resultaten zorgvuldig worden geëvalueerd in gevallen waarin sprake is van inconsistenties in de klinische informatie.

Gedeeltelijk gestolde monsters kunnen resulteren in verhoogde BNP-waarden boven het referentiebereik en in de kwaliteitscontrolecodes. Om dit te voorkomen moet het monster, na afname van het volbloedmonster in een afnamebuis met EDTA, voorzichtig minimaal 10 keer omgekeerd worden om een gelijkmatige verdeling van het anticoagulant te garanderen.

Grotendeels gehemolyseerde monsters kunnen een verminderde alkalische fosfatase-activiteit veroorzaken, wat leidt tot een verminderde detectie van BNP, verhoogde assayachtergronden en/of kwaliteitscontrolecodes.

Van hematocrietwaarden tussen 0-60% PCV is aangetoond dat ze de uitslagen niet beïnvloeden. Van monsters met hematocrietwaarden boven deze marge is gebleken dat zij de tests en de kwaliteitscontrolecodes onnauwkeuriger maken.

De analyzer moet tijdens het testen op een plat oppervlak met het scherm naar boven blijven staan. Een beweging van de analyzer tijdens de test kan de frequentie van onderdrukte resultaten of kwaliteitscontrolecodes verhogen. Een vlak oppervlak omvat ook het gebruik van het draagbaar toestel in de downloader/lader.

Metingen van BNP moeten worden uitgevoerd vóór recombinant BNP-behandeling met nesiritide (Natrecor), of 2 uur na de behandeling.³⁵

Testen interferentie

Van de navolgende substanties werd bepaald dat deze geen significant effect (minder dan 10%) hebben op de BNP-methode, als deze werden toegevoegd aan een plasmapool die ongeveer 1.000 pg/mL B-type natriuretisch peptide bevatte, bij de aangegeven concentraties:

Interferentiestudies werden gebaseerd op CLSI-richtlijn EP7-A.³⁶

Stof	Testniveau (μ mol/L, tenzij anders aangegeven)
Acetaminofen	1.660
Allopurinol	294
Ampicilline	152
Ascorbinezuur	227
Acetylsalicylzuur	3330
Atenolol	37,6
Cafeïne	308
Captopril	23
Chloramfenicol	155
Diclofenac	169
Digoxine	6,15
Dopamine	5,87
Enalaprilat	0,86
Erytromycine	81,6
Furosemide	181
Natriumheparine	90 U/mL
Ibuprofen	2.425
Isosorbidedinitraat	636
Methyldopa	71
Nicotine	6,2
Nifedipine	1156
Fenytoïne	198
Propranolol	7,71
Salicylzuur	4340
Theofylline	222
Verapamil	4,4
Warfarine	64,9

Literatuurverwijzingen

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 is een handelsmerk van de Abbott group of companies.



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