

# B-ΤΥΠΟΥ ΝΑΤΡΙΟΥΡΗΤΙΚΟ ΠΕΠΤΙΔΙΟ/(BNP)

## Σκοπός χρήσης

Η δοκιμασία BNP της i-STAT είναι μια *in vitro* διαγνωστική δοκιμασία για την ποσοτική μέτρηση του B-τύπου νατριουρητικού πεπτιδίου (BNP) σε δείγματα ολικού αίματος ή πλάσματος χρησιμοποιώντας EDTA ως αντιπηκτικό. Οι μετρήσεις BNP μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως βοήθημα στη διάγνωση και αξιολόγηση της σοβαρότητας της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας.

## Επεξήγηση της μεθόδου

Ο υποδοχέας δοκιμασίας i-STAT BNP χρησιμοποιεί μια μέθοδο ενζυμικής ανοσοπροσοροφητικής ανάλυσης (ELISA) δύο σημείων. Αντισώματα ειδικά για BNP βρίσκονται σε έναν ηλεκτροχημικό αισθητήρα κατασκευασμένο επάνω σε ένα τσιπ σιλικόνης. Επίσης τοποθετημένο σε μια άλλη τοποθεσία επάνω στο τσιπ σιλικόνης βρίσκεται ένα ενζυμικό σύζευγμα αντισώματος/αλκαλικής φωσφατάσης, ειδικό για ένα ξεχωριστό τμήμα του μορίου BNP. Το δείγμα ολικού αίματος ή πλάσματος έρχεται σε επαφή με τους αισθητήρες, επιτρέποντας στο ενζυμικό σύζευγμα να διαλυθεί μέσα στο δείγμα. Το BNP που βρίσκεται μέσα στο δείγμα γίνεται σεσημασμένο με αλκαλική φωσφατάση και συλλαμβάνεται επάνω στην επιφάνεια του ηλεκτροχημικού αισθητήρα κατά τη διάρκεια μιας περιόδου επώασης περίπου επτά λεπτών. Το δείγμα πλένεται από τους αισθητήρες, όπως επίσης και το περίσσιο ενζυμικό σύζευγμα. Εντός του υγρού πλύσης, υπάρχει ένα υπόστρωμα για το ένζυμο αλκαλική φωσφατάση. Το ένζυμο που δεσμεύεται στο σάντουιτς αντισώματος/αντιγόνου/αντισώματος διασπά το υπόστρωμα απελευθερώνοντας ένα ηλεκτροχημικά ανιχνεύσιμο προϊόν. Ο ηλεκτροχημικός (αμπερομετρικός) αισθητήρας μετρά αυτό το προϊόν ενζύμου, το οποίο είναι ανάλογο προς τη συγκέντρωση του BNP στο δείγμα.

## Περιεχόμενα

Κάθε υποδοχέας i-STAT BNP παρέχει μια είσοδο δείγματος, αισθητήρες για την ανίχνευση του BNP όπως περιγράφηκε παραπάνω, καθώς και όλα τα απαραίτητα αντιδραστήρια που απαιτούνται για τη διεξαγωγή της δοκιμασίας. Ο υποδοχέας περιέχει ρυθμιστικό διάλυμα και συντηρητικά. Ο κατάλογος που ακολουθεί παραθέτει τα αντιδραστήρια συστατικά:

| Αντιδραστικό συστατικό                     | Βιολογική πηγή                  | Ελάχιστη ποσότητα |
|--------------------------------------------|---------------------------------|-------------------|
| Σύζευγμα αντισώματος/ αλκαλικής φωσφατάσης | IgG μυός/επίμυος : Βόειο έντερο | 0,009 μg          |
| IgG                                        | Αίγεια IgG: IgG μυός/επίμυος    | 8,5 μg : 8 μg     |
| Αμινοφαινυλ-φωσφορικό νάτριο               | Δεν εφαρμόζεται                 | 0,9 mg            |
| Ηπαρίνη                                    | Χοίρειο έντερο                  | 0,45 IU           |
| IgM                                        | IgM ποντικού                    | 0,3 μg            |

## Μετρολογική ιχνηλασιμότητα

Το i-STAT System για B-τύπου νατριουρητικό πεπτίδιο (BNP) μετρά τη συγκέντρωση ποσότητας ουσίας BNP στο πλάσμα ή στο κλάσμα πλάσματος του ολικού αίματος που περιέχει αντιπηκτικό EDTA (μονάδες μέτρησης: pg/mL ή ng/L) για *in vitro* διαγνωστική χρήση. Οι τιμές BNP που έχουν εκχωρηθεί στους ορούς ελέγχου και στα υλικά επαλήθευσης βαθμονόμησης της i-STAT προέρχονται από το λειτουργικό ορό βαθμονόμησης της i-STAT που παρασκευάστηκε από συνθετικό BNP (Peptide International, Louisville, KY, # καταλόγου 4212v). Οι οροί ελέγχου και τα υλικά επαλήθευσης βαθμονόμησης του i-STAT System είναι επικυρωμένα για χρήση μόνο με το i-STAT System και οι τιμές που έχουν εκχωρηθεί δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν από κοινού με άλλες μεθόδους. Περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τη μετρολογική ιχνηλασιμότητα διατίθενται από την Abbott Point of Care Inc.

## Αναφερόμενο εύρος τιμών

Η δοκιμασία i-STAT BNP δίνει αποτελέσματα από 15 έως 5000 pg/mL (ng/L). Για δείγματα κάτω από αυτό το εύρος τιμών θα εμφανιστεί η ένδειξη "<15 pg/mL" στην οθόνη του αναλυτή. Για δείγματα πάνω από αυτό το εύρος τιμών θα εμφανιστεί η ένδειξη ">5000 pg/mL".

## Εύρος φυσιολογικών τιμών

Αναλύθηκαν δείγματα ολικού αίματος και πλάσματος από 165 εμφανώς υγιείς δότες. Το άνω 95% εύρος φυσιολογικών τιμών καθορίστηκε ότι είναι 50 pg/mL (ng/L).

Σημείωση: Κάθε εργαστήριο πρέπει να καθιερώσει το δικό του εύρος φυσιολογικών τιμών χρησιμοποιώντας την ανάλυση i-STAT BNP.

## Κλινική σημασία

Η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (CHF) είναι ένα σύνθετο κλινικό σύνδρομο που προκαλεί μειωμένη καρδιακή παροχή, η οποία είναι ανεπαρκής για να καλύψει τις μεταβολικές ανάγκες του σώματος.<sup>1</sup> Μπορεί να οφείλεται σε δυσλειτουργία μίας από τις κοιλίες κατά τη συστολή (σύσπαση), διαστολή (χαλάρωση) ή και τα δύο.<sup>2</sup> Το συνηθέστερο υποκείμενο αίτιο της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας είναι στεφανιαία αρτηριακή νόσος. Άλλα αίτια είναι: υπέρταση, μυοκαρδίτιδα, βαλβιδική καρδιακή νόσος και ιδιοπαθής (άγνωστης αιτιολογίας).<sup>3</sup>

Τα συνήθη συμπτώματα συμπεριλαμβάνουν: παροξυσμική νυκτερινή δύσπνοια (PND), ορθόπνοια, δύσπνοια κατά τη σωματική άσκηση (DOE), νυκτερινό βήχα και περιφερικό οίδημα.<sup>2</sup> Οι κλινικές ενδείξεις περιλαμβάνουν υψηλή σφαγιτιδική φλεβική πίεση, ρόγχο κατά τη στηθοσκοπήση, παρουσία τρίτου καρδιακού ήχου και περιφερικό οίδημα.<sup>2</sup> Δυστυχώς, αυτές οι ενδείξεις και τα συμπτώματα ποικίλλουν και, όταν είναι παρόντα, είναι μη ειδικά, καθώς άλλες κλινικές καταστάσεις όπως χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια μπορεί να παράγουν μια όμοια κλινική εικόνα.<sup>4</sup>

Το B-τύπου νατριουρητικό πεπτίδιο (BNP) ανήκει σε μια οικογένεια δομικά όμοιων πεπτιδικών νευροορμονών, η οποία επίσης περιλαμβάνει το κοιλιακό νατριουρητικό πεπτίδιο (ANP) και το C-τύπου νατριουρητικό πεπτίδιο (CNP) του οποίου η λειτουργία είναι να ρυθμίζει την πίεση του αίματος, τις ισορροπίες των ηλεκτρολυτών και τον όγκο υγρού. Το ANP αποθηκεύεται σε κοκκία εντός των κόλπων και απελευθερώνεται γρήγορα σε απάντηση στην κοιλιακή έκταση. Αντίθετα, το BNP συντίθεται, αποθηκεύεται και απελευθερώνεται κυρίως από το κοιλιακό μυοκάρδιο, σε απάντηση στην αύξηση του όγκου και στην υπερβολική πίεση.<sup>1</sup> Το pre-pro-BNP (134 αμινοξέα) συντίθεται στα καρδιακά μυοκύτταρα και μετατρέπεται σε ένα pro-BNP (108 αμινοξέα) μόριο-πρόδρομο. Το pro-BNP στη συνέχεια διασπάται στο φυσιολογικά ενεργό BNP (32 αμινοξέα) και ένα N-τερματικό κλάσμα, αποκαλούμενο ως N-Terminal pro-BNP (76 αμινοξέα).<sup>3</sup>

Πολυάριθμες κλινικές δοκιμές υποδεικνύουν την πιθανή κλινική χρησιμότητα του BNP πλάσματος στους εξής τομείς:

1. διάγνωση της δύσπνοιας και της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας<sup>4,5</sup>
2. ανίχνευση της αριστερής κοιλιακής συστολικής και διαστολικής δυσλειτουργίας<sup>6,7</sup>
3. πρόγνωση των ασθενών με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια και οξεία στεφανιαία σύνδρομα<sup>8,9</sup> και
4. παρακολούθηση της θεραπείας για ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια<sup>10,11</sup>

Πολλαπλές μελέτες αποδεικνύουν την αξία του BNP για τη διευκόλυνση της διάγνωσης της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας σε ασθενείς που παρουσιάζουν δύσπνοια.<sup>12</sup> Οι Davis et al. μέτρησαν τα επίπεδα ANP και BNP σε 52 ασθενείς που παρουσίαζαν οξεία δύσπνοια.<sup>12,13</sup> Βρήκαν ότι οι συγκεντρώσεις BNP πλάσματος κατά την εισαγωγή αντικατόπτριζαν με μεγαλύτερη ακρίβεια την τελική διάγνωση απ' ό,τι τα επίπεδα κλάσματος εξώθησης (EF) ή οι συγκεντρώσεις ANP πλάσματος. Οι Morrison et al. κατέδειξαν επίσης ότι η ταχεία δοκιμασία BNP θα μπορούσε να βοηθήσει στη διαφοροποίηση της πνευμονικής από την καρδιακή αιτιολογία της δύσπνοιας.<sup>4</sup> Επιπλέον, η επιτροπή Task Force of the European Society of Cardiology for the Diagnosis and Treatment of Chronic HF συμπεριέλαβε τη χρήση της δοκιμασίας νατριουρητικού πεπτιδίου (π.χ. BNP) μαζί με την ηλεκτροκαρδιογραφία και τις ακτινογραφίες θώρακος στις οδηγίες της για τη διάγνωση ή τον αποκλεισμό της καρδιακής ανεπάρκειας (HF).<sup>14</sup>

Η μελέτη Breathing Not Properly, μια πολυεθνική προβλεπτική μελέτη στην οποία συμμετείχαν 1586 ασθενείς, αξιολόγησε την κλινική χρησιμότητα της ταχείας μέτρησης του BNP, σε συνδυασμό με άλλες κλινικές πληροφορίες, για τη διάγνωση ή τον αποκλεισμό της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας στη μονάδα έκτακτων περιστατικών<sup>15</sup>. Τα επίπεδα BNP ήταν πολύ υψηλότερα σε ασθενείς με επακόλουθη συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια απ' ό,τι σε ασθενείς με μη καρδιακή δύσπνοια (675 pg/mL έναντι 110 pg/mL). Μια οριακή τιμή BNP 110 pg/mL είχε ευαισθησία 90% και ειδικότητα 76% για τη διαφοροποίηση της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας από άλλα αίτια της δύσπνοιας, ενώ μια οριακή τιμή 50 pg/mL είχε αρνητική προγνωστική αξία της τάξης του 96%. Υπήρχε ένα ποσοστό 43% αναποφασιστικότητας μεταξύ των ιατρών στη μονάδα έκτακτων περιστατικών (ED) όσον αφορά στην διάγνωση των ασθενών με δύσπνοια. Εάν τα επίπεδα BNP ήταν διαθέσιμα στους συγκεκριμένους ιατρούς, το ποσοστό αναποφασιστικότητας θα είχε μειωθεί στο 11%. Στην ανάλυση πολλαπλών μεταβλητών, τα επίπεδα BNP συνεισέφεραν πάντοτε στη διάγνωση, ακόμα και μετά την εξέταση του ιστορικού και την ιατρική εξέταση.

Τα επίπεδα BNP είναι επίσης αυξημένα σε ασθενείς με αριστερή κοιλιακή δυσλειτουργία, και οι τιμές μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την αξιολόγηση της σοβαρότητας της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας, καθώς συσχετίζονται τόσο με τη λειτουργική τάξη όσο και με την πρόγνωση ασθενών της New York Heart Association (NYHA).<sup>16</sup>

Οι Steg et al. κατέδειξαν το 2005 ότι η μέτρηση BNP είναι σταθερά ανώτερη από έναν μεμονωμένο υπερηχοκαρδιογραφικό προσδιορισμό του κλάσματος εξώθησης (EF) αριστερής κοιλίας για την αναγνώριση των ασθενών με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, ανεξάρτητα από την τιμή κατωφλίου.<sup>16</sup> Η δισδιάστατη υπερηχοκαρδιογραφία ήταν λιγότερο ευαίσθητη απ' ό,τι ένας μεμονωμένος προσδιορισμός του BNP στη διάγνωση της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας. Ωστόσο, οι δύο μεταβλητές έχουν σημαντική πρόσθετη διαγνωστική αξία και, όταν συνδυάζονται, δίνουν κατά πολύ βελτιωμένη ακρίβεια σε σύγκριση με την καθεμία μέθοδο χωριστά. Το παραπάνω υποδεικνύει σε μεγάλο βαθμό ότι, όπου εφαρμόζεται, αυτές οι μεταβλητές πρέπει να χρησιμοποιούνται μαζί.<sup>16</sup>

Οι μελέτες επίσης υποδεικνύουν ότι το BNP έχει έναν αυξανόμενο ρόλο στην προγνωστική αξιολόγηση των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια.<sup>17</sup> Το BNP είναι ένας ισχυρός προγνωστικός δείκτης για ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια σε όλα τα στάδια της νόσου και φαίνεται ότι είναι καλύτερος προγνωστικός δείκτης της επιβίωσης απ' ό,τι πολλοί παραδοσιακοί προγνωστικοί δείκτες, όπως η τάξη, οι τιμές κρεατινίνης ορού και πιθανώς το κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας της New York Heart Association.<sup>18</sup> Ο σχετικός κίνδυνος θανάτου αυξάνεται κατά περίπου 35% για κάθε αύξηση 100 pg/mL στο BNP σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια.<sup>18</sup> Οι αυξημένες τιμές BNP επίσης προβλέπουν την επιβίωση στους ασθενείς για τους οποίους δεν είναι γνωστό εάν πάσχουν από συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, με διπλασιασμό του κινδύνου στους ασθενείς με τιμή BNP >20 pg/mL.<sup>18</sup>

Το BNP καταδείχθηκε επίσης ότι προβλέπει τη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα σε άλλες καρδιαγγειακές καταστάσεις, όπως οξεία στεφανιαία σύνδρομα και οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου.<sup>19</sup> Ασθενείς με οξεία στεφανιαία σύνδρομα με αυξημένα επίπεδα BNP έχουν υψηλότερα ποσοστά καρδιακών επιπλοκών και υψηλότερη θνησιμότητα μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου.

Κατά τη μέτρηση ομάδας νευρορμονών (συμπεριλαμβανομένων των BNP και των κατεχολαμινών) μία έως τέσσερις ημέρες μετά από οξύ έμφραγμα, το BNP ήταν ο μόνος ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης του κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας (LVEF <40%) και ήταν ο ισχυρότερος προγνωστικός δείκτης θανάτου μέσα σε τέσσερις μήνες μετά από έμφραγμα.<sup>20</sup> Σε 2.525 ασθενείς με AMI, το μέγεθος της αύξησης του BNP συσχετιζόταν με τη θνησιμότητα, την καρδιακή ανεπάρκεια και το υποτροπιάζον έμφραγμα εντός 30 ημερών και 10 μηνών.<sup>8</sup> Η στρατηγική συνδυασμού EF και BNP βελτίωσε τη διαστρωμάτωση κινδύνου, συγκριτικά με τη χρήση μόνο του ενός εξ αυτών.<sup>21</sup>

## ΑΝΑΜΕΝΟΜΕΝΕΣ ΤΙΜΕΣ

### Πληθυσμός χωρίς καρδιακή ανεπάρκεια

Τα δείγματα πλάσματος από 890 άτομα (465 γυναίκες, 425 άνδρες) που δεν είχαν διαγνωστεί με καρδιακή ανεπάρκεια εξετάστηκαν με την ανάλυση AxSYM® BNP. Αυτός ο πληθυσμός συμπεριέλαβε ασθενείς με νεφρική νόσο χωρίς νοσηλεία (όχι σε αιμοκάθαρση), διαβήτη, υπέρταση και χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια. Τα επίπεδα BNP για τους ασθενείς με νεφρική νόσο, διαβήτη, υπέρταση και χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια δεν ήταν στατιστικά διαφορετικά από τον πληθυσμό των εμφανώς υγιών ατόμων. Τα δεδομένα από αυτή τη μελέτη συνοψίζονται στον ακόλουθο πίνακα.\*

| Πληθυσμός χωρίς καρδιακή ανεπάρκεια - Σύνολο (Ομάδα ηλικίας) |        |             |               |               |               |             |
|--------------------------------------------------------------|--------|-------------|---------------|---------------|---------------|-------------|
|                                                              | Σύνολο | <45<br>ετών | 45-54<br>ετών | 55-64<br>ετών | 65-74<br>ετών | 75+<br>ετών |
| Μέγεθος δείγματος (N=)                                       | 890    | 205         | 146           | 171           | 248           | 120         |
| Διάμεσος (pg/mL)                                             | 21     | 17          | 9             | 24            | 23            | 31          |
| Μέση τιμή (pg/mL)                                            | 39     | 28          | 21            | 37            | 47            | 63          |
| SD (pg/mL)                                                   | 66     | 36          | 30            | 48            | 80            | 109         |
| 95ο εκατοστημόριο                                            | 135    | 85          | 87            | 119           | 160           | 254         |
| Ποσοστό < 100 pg/mL                                          | 91,5%  | 96,6%       | 95,2%         | 94,2%         | 87,1%         | 83,3%       |
| Ελάχιστο (pg/mL)                                             | 0      | 0           | 0             | 0             | 0             | 0           |
| Μέγιστο (pg/mL)                                              | 907    | 263         | 142           | 380           | 907           | 837         |

| Πληθυσμός χωρίς καρδιακή ανεπάρκεια - Άνδρες (Ομάδα ηλικίας) |        |             |               |               |               |             |
|--------------------------------------------------------------|--------|-------------|---------------|---------------|---------------|-------------|
|                                                              | Σύνολο | <45<br>ετών | 45-54<br>ετών | 55-64<br>ετών | 65-74<br>ετών | 75+<br>ετών |
| Μέγεθος δείγματος (N=)                                       | 425    | 107         | 71            | 94            | 115           | 38          |
| Διάμεσος (pg/mL)                                             | 14     | 12          | 1             | 17            | 21            | 37          |
| Μέση τιμή (pg/mL)                                            | 30     | 23          | 9             | 26            | 47            | 49          |
| SD (pg/mL)                                                   | 61     | 34          | 14            | 45            | 96            | 51          |
| 95ο εκατοστημόριο                                            | 104    | 73          | 40            | 80            | 150           | 121         |
| Ποσοστό < 100 pg/mL                                          | 94,8%  | 97,2%       | 100,0%        | 97,9%         | 88,7%         | 89,5%       |
| Ελάχιστο (pg/mL)                                             | 0      | 0           | 0             | 0             | 0             | 0           |
| Μέγιστο (pg/mL)                                              | 907    | 200         | 57            | 380           | 907           | 254         |

| Πληθυσμός χωρίς καρδιακή ανεπάρκεια - Γυναίκες (Ομάδα ηλικίας) |        |             |               |               |               |             |
|----------------------------------------------------------------|--------|-------------|---------------|---------------|---------------|-------------|
|                                                                | Σύνολο | <45<br>ετών | 45-54<br>ετών | 55-64<br>ετών | 65-74<br>ετών | 75+<br>ετών |
| Μέγεθος δείγματος (N=)                                         | 465    | 98          | 75            | 77            | 133           | 82          |
| Διάμεσος (pg/mL)                                               | 26     | 23          | 23            | 37            | 23            | 25          |
| Μέση τιμή (pg/mL)                                              | 46     | 34          | 34            | 51            | 46            | 69          |
| SD (pg/mL)                                                     | 70     | 37          | 36            | 48            | 63            | 126         |
| 95ο εκατοστημόριο                                              | 150    | 89          | 111           | 155           | 159           | 266         |
| Ποσοστό < 100 pg/mL                                            | 88,4%  | 95,9%       | 90,7%         | 89,6%         | 85,7%         | 80,5%       |
| Ελάχιστο (pg/mL)                                               | 0      | 0           | 0             | 0             | 0             | 0           |
| Μέγιστο (pg/mL)                                                | 837    | 263         | 142           | 230           | 374           | 837         |

\* Αντιπροσωπευτικά δεδομένα, τα αποτελέσματα ανεξάρτητων εργαστηρίων ενδέχεται να παρουσιάζουν αποκλίσεις από αυτά τα δεδομένα. Λόγω δημογραφικών πληθυσμιακών διαφορών, το εύρος των φυσιολογικών τιμών πρέπει να καθιερώνεται σε κάθε εργαστήριο.

### Πληθυσμός με καρδιακή ανεπάρκεια

Τα δείγματα πλάσματος από 693 ασθενείς με διαγνωσμένη καρδιακή ανεπάρκεια (231 γυναίκες, 462 άνδρες) εξετάστηκαν με την ανάλυση AxSYM BNP. Όλοι οι ασθενείς σε αυτόν τον πληθυσμό ταξινομήθηκαν σύμφωνα με το λειτουργικό σύστημα ταξινόμησης που δημοσιεύθηκε από την New York Heart Association (NYHA).<sup>22</sup> Αυτό το σύστημα χωρίζει τους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια σε μία από τέσσερις κατηγορίες αυξανόμενης προόδου της νόσου (τάξεις I έως IV) με βάση μια υποκειμενική αξιολόγηση των κλινικών ενδείξεων και συμπτωμάτων του ασθενούς. Τα δεδομένα από αυτή τη μελέτη συνοψίζονται στον ακόλουθο πίνακα.\*

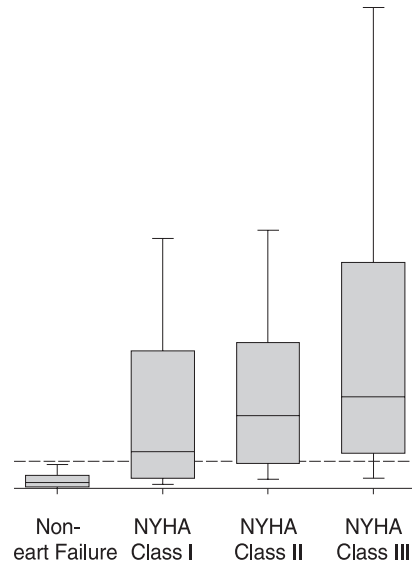
| Πληθυσμός με καρδιακή ανεπάρκεια - Σύνολο |        |       |       |       |       |
|-------------------------------------------|--------|-------|-------|-------|-------|
| Λειτουργική τάξη NYHA                     |        |       |       |       |       |
|                                           | Σύνολο | I     | II    | III   | IV    |
| Μέγεθος δείγματος (N=)                    | 693    | 124   | 319   | 190   | 60    |
| Διάμεσος (pg/mL)                          | 298    | 133   | 266   | 335   | 1531  |
| Μέση τιμή (pg/mL)                         | 578    | 320   | 432   | 656   | 1635  |
| SD (pg/mL)                                | 771    | 388   | 574   | 841   | 1097  |
| 5ο εκατοστημόριο                          | 14     | 9     | 15    | 12    | 188   |
| 95ο εκατοστημόριο                         | 2154   | 1257  | 1534  | 2516  | >4000 |
| Ποσοστό ≥ 100 pg/mL                       | 74,2%  | 58,1% | 73,0% | 79,0% | 98,3% |
| Ελάχιστο (pg/mL)                          | 0      | 3     | 0     | 0     | 14    |
| Μέγιστο (pg/mL)                           | >4000  | 1651  | >4000 | >4000 | >4000 |

| Πληθυσμός με καρδιακή ανεπάρκεια - Άνδρες |        |       |       |       |       |
|-------------------------------------------|--------|-------|-------|-------|-------|
| Λειτουργική τάξη NYHA                     |        |       |       |       |       |
|                                           | Σύνολο | I     | II    | III   | IV    |
| Μέγεθος δείγματος (N=)                    | 462    | 94    | 215   | 121   | 32    |
| Διάμεσος (pg/mL)                          | 268    | 122   | 258   | 293   | 1645  |
| Μέση τιμή (pg/mL)                         | 524    | 314   | 409   | 597   | 1646  |
| SD (pg/mL)                                | 719    | 390   | 539   | 821   | 1032  |
| 5ο εκατοστημόριο                          | 12     | 9     | 14    | 22    | 265   |
| 95ο εκατοστημόριο                         | 1976   | 1281  | 1356  | 2288  | 3654  |
| Ποσοστό $\geq 100$ pg/mL                  | 71,0%  | 56,4% | 70,7% | 76,0% | 96,9% |
| Ελάχιστο (pg/mL)                          | 0      | 3     | 0     | 0     | 14    |
| Μέγιστο (pg/mL)                           | >4000  | 1408  | 3782  | >4000 | >4000 |

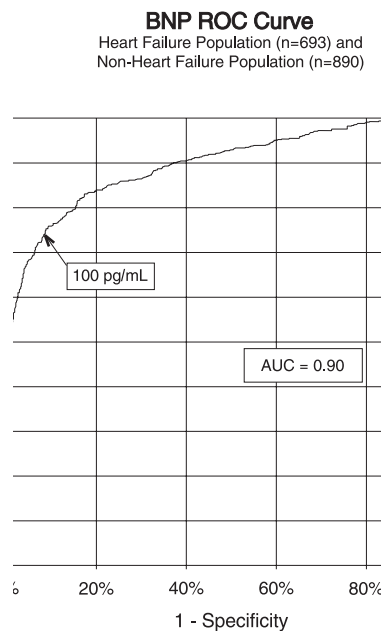
| Πληθυσμός με καρδιακή ανεπάρκεια - Γυναίκες |        |       |       |       |        |
|---------------------------------------------|--------|-------|-------|-------|--------|
| Λειτουργική τάξη NYHA                       |        |       |       |       |        |
|                                             | Σύνολο | I     | II    | III   | IV     |
| Μέγεθος δείγματος (N=)                      | 231    | 30    | 104   | 69    | 28     |
| Διάμεσος (pg/mL)                            | 385    | 174   | 298   | 466   | 1408   |
| Μέση τιμή (pg/mL)                           | 685    | 341   | 481   | 760   | 1623   |
| SD (pg/mL)                                  | 858    | 388   | 641   | 870   | 1186   |
| 5ο εκατοστημόριο                            | 16     | 14    | 21    | 12    | 244    |
| 95ο εκατοστημόριο                           | 2593   | 1022  | 2031  | 2718  | >4000  |
| Ποσοστό $\geq 100$ pg/mL                    | 80,5%  | 63,3% | 77,9% | 84,1% | 100,0% |
| Ελάχιστο (pg/mL)                            | 0      | 10    | 0     | 0     | 173    |
| Μέγιστο (pg/mL)                             | >4000  | 1651  | >4000 | >4000 | >4000  |

\* Αντιπροσωπευτικά δεδομένα, τα αποτελέσματα ανεξάρτητων εργαστηρίων ενδέχεται να παρουσιάζουν αποκλίσεις από αυτά τα δεδομένα.

Ένα διάγραμμα πλαισίων του πληθυσμού της κλινικής μελέτης, διασπασμένο σύμφωνα με την ταξινόμηση NYHA παρουσιάζεται στο ακόλουθο γράφημα. Η διακεκομμένη γραμμή αντιπροσωπεύει 100 pg/mL, το οποίο είναι η προτεινόμενη τιμή κατωφλίου απόφασης για την ανάλυση AxSYM BNP. Σε συμφωνία με τις προηγούμενες αναφορές βιβλιογραφίας,<sup>23</sup> αυτά τα δεδομένα δείχνουν μια προοδευτική αύξηση στις συγκεντρώσεις BNP με αυξήσεις στις ταξινομήσεις NYHA. Αυτή η ανάλυση υποδεικνύει ότι οι μετρήσεις BNP παρέχουν αντικειμενικές πληροφορίες για χρήση στην αξιολόγηση της σοβαρότητας της καρδιακής ανεπάρκειας.



Τα δεδομένα από την παραπάνω κλινική μελέτη χρησιμοποιήθηκαν για την παραγωγή της καμπύλης Receiver Operating Characteristic (ROC) των τιμών κατωφλίου απόφασης BNP έναντι της κλινικής ευαισθησίας και της κλινικής ειδικότητας, όπως φαίνεται στο ακόλουθο γράφημα. Σε μια τιμή κατωφλίου απόφασης 100 pg/mL, η ανάλυση BNP κατέδειξε κλινική ευαισθησία και ειδικότητα 74,2% και 91,5% αντίστοιχα, στη συγκεκριμένη μελέτη. Η περιοχή κάτω από την καμπύλη (AUC) είναι 0,90 (0,86 έως 0,92, 95% CI).



Τα υλικά βαθμονόμησης i-STAT BNP επαληθεύονται σύμφωνα με ένα εσωτερικό πρότυπο αναφοράς που παρασκευάστηκε σταθμιστικά με συνθετικό BNP. Το εσωτερικό πρότυπο αναφοράς υποβλήθηκε σε μια μοναδική εκχώρηση τιμής για ευθυγράμμιση με την ανάλυση ARCHITECT BNP με μια τιμή κατωφλίου 100 pg/mL.

Μια ανάλυση αντίστοιχων ηλικιών των πληθυσμών με καρδιακή ανεπάρκεια και χωρίς καρδιακή ανεπάρκεια διενεργήθηκε με βάση τα δεδομένα που δημοσιεύθηκαν από την American Heart Association στην ενημέρωση 2000 Heart and Stroke Statistical Update<sup>24</sup> και σύμφωνα με την ηλικιακή δομή του πληθυσμού των Ηνωμένων Πολιτειών.<sup>25</sup> Οι ηλικιακές κατανομές στον στοχευόμενο πληθυσμό είναι κατά προσέγγιση οι εξής: άτομα κάτω των 45 ετών συνιστούν το 9%, άτομα 45-54 ετών συνιστούν το 11%, άτομα 55-64 ετών συνιστούν το 22%, άτομα 65-74 ετών συνιστούν το 26%, και άτομα 75 και άνω συνιστούν το 32%. Η συνδυασμένη περιοχή (AUC) που προκύπτει είναι 0,87 (0,85 έως 0,90, 95% CI).

Η κλινική ευαισθησία και ειδικότητα χρησιμοποιώντας μια τιμή κατωφλίου απόφασης 100 pg/mL παρουσιάζεται στον ακόλουθο πίνακα.\*

| <b>Ανδρες (Ομάδα ηλικίας)</b>  |                    |                        |                       |                       |                       |                     |
|--------------------------------|--------------------|------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|---------------------|
|                                | <b>Σύνολο</b>      | <b>&lt;45<br/>ετών</b> | <b>45-54<br/>ετών</b> | <b>55-64<br/>ετών</b> | <b>65-74<br/>ετών</b> | <b>75+<br/>ετών</b> |
| Ευαισθησία                     | 71,0%<br>(328/462) | 47,1%<br>(8/17)        | 57,1%<br>(24/42)      | 57,3%<br>(51/89)      | 70,6%<br>(115/163)    | 86,1%<br>(130/151)  |
| 95% διάστημα εμπιστοσύνης (CI) | 66,6 έως<br>75,1%  | 23,0 έως<br>72,2%      | 41,0 έως<br>72,3%     | 46,4 έως<br>67,7%     | 62,9 έως<br>77,4%     | 79,5 έως<br>91,2%   |
| Ειδικότητα                     | 94,8%<br>(403/425) | 97,2%<br>(104/107)     | 100,0%<br>(71/71)     | 97,9%<br>(92/94)      | 88,7%<br>(102/115)    | 89,5%<br>(34/38)    |
| 95% διάστημα εμπιστοσύνης (CI) | 92,3 έως<br>96,7%  | 92,0 έως<br>99,4%      | 94,9 έως<br>100,0%    | 92,5 έως<br>99,7%     | 81,5 έως<br>93,8%     | 75,2 έως<br>97,1%   |

| <b>Γυναίκες (Ομάδα ηλικίας)</b> |                    |                        |                       |                       |                       |                     |
|---------------------------------|--------------------|------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|---------------------|
|                                 | <b>Σύνολο</b>      | <b>&lt;45<br/>ετών</b> | <b>45-54<br/>ετών</b> | <b>55-64<br/>ετών</b> | <b>65-74<br/>ετών</b> | <b>75+<br/>ετών</b> |
| Ευαισθησία                      | 80,5%<br>(186/231) | 44,4%<br>(4/9)         | 73,3%<br>(11/15)      | 50,0%<br>(13/26)      | 80,6%<br>(58/72)      | 91,7%<br>(100/109)  |
| 95% διάστημα εμπιστοσύνης (CI)  | 74,8 έως<br>85,4%  | 13,7 έως<br>78,8%      | 44,9 έως<br>92,2%     | 29,9 έως<br>70,1%     | 69,5 έως<br>88,9%     | 84,9 έως<br>96,2%   |
| Ειδικότητα                      | 88,4%<br>(411/465) | 95,9%<br>(94/98)       | 90,7%<br>(68/75)      | 89,6%<br>(69/77)      | 85,7%<br>(114/133)    | 80,5%<br>(66/82)    |
| 95% διάστημα εμπιστοσύνης (CI)  | 85,1 έως<br>91,2%  | 89,9 έως<br>98,9%      | 81,7 έως<br>96,2%     | 80,6 έως<br>95,4%     | 78,6 έως<br>91,2%     | 70,3 έως<br>88,4%   |

\* Αντιπροσωπευτικά δεδομένα, τα αποτελέσματα ανεξάρτητων εργαστηρίων ενδέχεται να παρουσιάζουν αποκλίσεις από αυτά τα δεδομένα.

### Χαρακτηριστικά απόδοσης

Τα δεδομένα επαναληψιμότητας συγκεντρώθηκαν ως εξής: Αντίγραφα κάθε ορού ελέγχου αναλύθηκαν καθημερινά για μια περίοδο 20 ημερών για καθεμία από 3 παρτίδες υποδοχέων, δίνοντας ένα σύνολο 434 αντιγράφων. Οι μέσες στατιστικές παρουσιάζονται παρακάτω.

Τα δεδομένα μη επαναληψιμότητας ολικού αίματος συγκεντρώθηκαν ως εξής: δείγματα ολικού αίματος από 5 υγιείς δότες εμπλουτίστηκαν με χαμηλές, μεσαίες και υψηλές συγκεντρώσεις BNP δίνοντας 15 δείγματα, το καθένα από τα οποία μετρήθηκε σε 10 υποδοχείς i-STAT BNP από μία μοναδική παρτίδα υποδοχέων. Χρησιμοποιήθηκαν τρεις παρτίδες υποδοχέων. Η μέση συγκέντρωση BNP εντός δείγματος είχε εύρος από 84 - 3925 pg/mL και η μη επαναληψιμότητα εντός δείγματος (%CV) είχε εύρος από 3,4 έως 9,4%. Η μέση συγκέντρωση BNP και η μη επαναληψιμότητα ήταν 1464 pg/mL και 6,5% αντίστοιχα.

Τα δεδομένα σύγκρισης μεθόδων συγκεντρώθηκαν με χρήση της οδηγίας CLSI EP9-A2.<sup>26</sup> Δείγματα φλεβικού αίματος συλλέχθηκαν σε εκκενωμένους σωλήνες με EDTA και αναλύθηκαν εις διπλούν στο i-STAT System. Ένα τμήμα του δείγματος υποβλήθηκε σε φυγοκέντρηση και το διαχωρισμένο πλάσμα αναλύθηκε εις διπλούν στο i-STAT System και με τη συγκριτική μέθοδο εντός 1 ώρας από τη συλλογή. Το πρώτο αντίγραφο κάθε δείγματος υποβλήθηκε σε ανάλυση παλινδρόμησης Deming<sup>27</sup>. Στο πίνακα σύγκρισης μεθόδων, η είναι ο αριθμός των δειγμάτων στο πρώτο σύνολο δεδομένων, Sxx και Syy αναφέρονται στις εκτιμήσεις μη επαναληψιμότητας με βάση τα αντίγραφα της συγκριτικής μεθόδου και της μεθόδου i-STAT αντίστοιχα. Sy,x είναι το τυπικό σφάλμα της εκτίμησης και r είναι ο συντελεστής συσχέτισης.\* Οι συγκρίσεις μεθόδων μπορεί να παρουσιάζουν αποκλίσεις από εργαστήριο σε εργαστήριο λόγω διαφορών στο χειρισμό των δειγμάτων, στη βαθμονόμηση της συγκριτικής μεθόδου και άλλες μεταβλητές συγκεκριμένες για το κάθε εργαστήριο.

Η ανάλυση i-STAT BNP είναι σχεδιασμένη για την ποσοτικοποίηση του BNP σε δείγματα ολικού αίματος ή πλάσματος. Μια σειρά δειγμάτων για σύγκριση των αποτελεσμάτων ολικού αίματος και πλάσματος προετοιμάστηκε από αίμα που δόθηκε από είκοσι πέντε ονομαστικά υγιείς δότες. Για κάθε δότη, ολικό αίμα (χωρίς προσθήκη BNP) και πλάσμα που ελήφθη μέσω φυγοκέντρησης αναλύθηκαν πρώτα ταυτόχρονα σε διπλούς υποδοχείς δοκιμασίας i-STAT BNP. Ένα δείγμα ολικού αίματος εμπλουτίστηκε στη συνέχεια με BNP και, μετά από μια σύντομη περίοδο εξισορρόπησης, ένα δείγμα πλάσματος προετοιμάστηκε με φυγοκέντρηση και τα δείγματα ολικού αίματος και πλάσματος αναλύθηκαν ταυτόχρονα εις διπλούν. Χρησιμοποιήθηκαν τρεις παρτίδες υποδοχέων δοκιμασίας i-STAT BNP με μία μοναδική παρτίδα να χρησιμοποιείται για κάθε δότη. Τα αποτελέσματα παλινδρόμησης Deming των δεδομένων συσχέτισης ολικού πλάσματος έναντι πλάσματος (άξονας x) συνοψίζονται παρακάτω για όλα τα δείγματα ( [BNP] < 5000 pg/mL) και ξεχωριστά για δείγματα με [BNP] < 1000 pg/mL.

\*Η συνηθισμένη προειδοποίηση σχετικά με τη χρήση της ανάλυσης παλινδρόμησης συνοψίζεται εδώ ως υπενθύμιση. Για μία αναλυόμενη ουσία, "εάν τα δεδομένα έχουν στενό εύρος τιμών, η εκτίμηση των παραμέτρων παλινδρόμησης έχει σχετικά μικρή επαναληψιμότητα και μπορεί να είναι μεροληπτική. Συνεπώς, οι προβλέψεις που γίνονται από τέτοιες εκτιμήσεις ενδέχεται να είναι άκυρες".<sup>26</sup> Ο συντελεστής συσχέτισης, r, μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως οδηγός για την αξιολόγηση της επάρκειας του εύρους τιμών της συγκριτικής μεθόδου για την αντιμετώπιση του προβλήματος. Γενικά, το εύρος τιμών των δεδομένων μπορεί να θεωρηθεί επαρκές εάν  $r > 0,975$ .

#### Δεδομένα επαναληψιμότητας (pg/mL)

| Υδατικό διάλυμα ελέγχου | Μέση τιμή | %CV (εντός της ανάλυσης) | %CV (συνολικό) |
|-------------------------|-----------|--------------------------|----------------|
| Επίπεδο 1               | 126       | 9,0                      | 11,1           |
| Επίπεδο 2               | 1551      | 6,6                      | 8,1            |
| Επίπεδο 3               | 3337      | 8,0                      | 9,8            |

#### Σύγκριση μεθόδων

| Abbott ARCHITECT  |        |
|-------------------|--------|
| N                 | 433    |
| Μέση τιμή (pg/mL) | 482,1  |
| Sxx (pg/mL)       | 38,1   |
| Syy (pg/mL)       | 97,6   |
| Κλίση             | 0,971  |
| Τομή              | -14,4  |
| Sy,x              | 198,0  |
| Xmin              | 5      |
| Xmax              | 4797,7 |
| Συσχέτιση, r      | 0,972  |

## Ισοδυναμία ολικού αίματος και πλάσματος (άξονας x)

|                   | Πλάσμα ([BNP]<5000pg/mL) | Πλάσμα ([BNP]<1000pg/mL) |
|-------------------|--------------------------|--------------------------|
| N                 | 49                       | 36                       |
| Μέση τιμή (pg/mL) | 776                      | 146                      |
| Sxx (pg/mL)       | 122,0                    | 18,5                     |
| Syy (pg/mL)       | 98,1                     | 16,5                     |
| Κλίση             | 0,946                    | 1,01                     |
| Τομή              | 50,2                     | -0,2                     |
| Sy,x              | 107,3                    | 28,3                     |
| Xmin              | 0                        | 0                        |
| Xmax              | 4173                     | 922                      |
| Συσχέτιση, r      | 0,997                    | 0,996                    |

### Αναλυτική ευαισθησία

Το όριο του τυφλού δείγματος (κοινώς οριζόμενο ως αναλυτική ευαισθησία) εκτιμήθηκε στα 14 pg/mL υπολογίζοντας δύο φορές τη συνολική μη επαναληψιμότητα που καθορίστηκε με χρήση ενός υλικού πλάσματος χωρίς BNP (το οποίο μετρήθηκε όταν ήταν <5 pg/mL BNP) κατά τη διάρκεια μιας μελέτης μη επαναληψιμότητας διάρκειας 20 ημερών χρησιμοποιώντας τρεις διαφορετικές παρτίδες υποδοχέων BNP και 6 i-STAT 1 Analyzers.

### Αναλυτική ειδικότητα

Η μέθοδος BNP είναι ειδική για το B-τύπου νατριουρητικό πεπτίδιο. Οι ακόλουθες μυϊκές πρωτεΐνες αναλύθηκαν σε συγκεντρώσεις 1000 pg/mL και 20000 pg/mL και βρέθηκε ότι δεν έχουν ανιχνεύσιμη διασταυρούμενη αντιδραστικότητα για BNP: ANP, CNP και N-terminal pro-BNP.

### Ανάκτηση

Η γραμμικότητα αραιώσης της δοκιμασίας i-STAT BNP διερευνήθηκε χρησιμοποιώντας δείγματα ολικού αίματος και πλάσματος με EDTA που προήλθαν από 3 ξεχωριστούς δότες. Για κάθε δότη, προετοιμάστηκαν το αρχικό BNP αρνητικό δείγμα και ένα δείγμα με προσθήκη BNP. Αυτή η διαδικασία έδωσε τρία BNP θετικά δείγματα ολικού αίματος, τα οποία στη συνέχεια αναλύθηκαν εις διπλούν για καθεμία από 3 ξεχωριστές παρτίδες υποδοχέων i-STAT BNP. Αυτά τα δείγματα ολικού αίματος αραιώθηκαν στη συνέχεια χρησιμοποιώντας ίση μάζα του αρχικού ολικού αίματος χωρίς προσθήκη BNP, και αναλύθηκαν εις διπλούν. Από αυτά τα δεδομένα ολικού αίματος, υπολογίστηκε η ανάκτηση BNP.

| Δείγμα ολικού αίματος | Συγκέντρωση (pg/mL) | Αραιωμένη συγκέντρωση (pg/mL) | % Ανάκτηση |
|-----------------------|---------------------|-------------------------------|------------|
| A                     | 590                 | 312                           | 106%       |
| B                     | 2765                | 1429                          | 103%       |
| C                     | 5123                | 2803                          | 109%       |

Το πλάσμα που προήλθε από αυτούς τους τρεις δότες συνδυάστηκε σε όλους τους κατά ζεύγη συνδυασμούς σε ίσους όγκους. Αυτοί οι συνδυασμοί αναλύθηκαν στη συνέχεια εις διπλούν για καθεμία από 3 ξεχωριστές παρτίδες υποδοχέων i-STAT BNP. Η ανάκτηση BNP για κάθε ζεύγος υπολογίστηκε χρησιμοποιώντας το μέσο όρο των 6 αποτελεσμάτων.

| Δείγμα πλάσματος | Συγκέντρωση pg/mL) | Αραιωμένη συγκέντρωση (pg/mL) | % Ανάκτηση |
|------------------|--------------------|-------------------------------|------------|
| A                | 590                | —                             | —          |
| B                | 2764               | —                             | —          |
| C                | 5123               | —                             | —          |
| A+B              | —                  | 1570                          | 94%        |
| B+C              | —                  | 3992                          | 101%       |
| A+C              | —                  | 2734                          | 96%        |

Ένα δείγμα πλάσματος εμπλουτίστηκε με BNP σε μια τιμή κατά προσέγγιση 5000 pg/mL και η συγκέντρωση καθορίστηκε με μετρήσεις εις διπλούν με υποδοχείς δοκιμασίας i-STAT BNP. Το αποτέλεσμα βρέθηκε να είναι εντός 200 pg/mL του προβλεπόμενου στόχου. Αυτό το δείγμα υποβλήθηκε σε μια σειρά αραιώσεων με φρέσκο πλάσμα χωρίς προσθήκη BNP, με σκοπό την προετοιμασία μίας σειράς συγκεντρώσεων. Η συγκέντρωση κάθε δείγματος/αραιώσης υπολογίστηκε με βάση τη μετρημένη συγκέντρωση του αρχικού διαλύματος και των αραιώσεων που έγιναν. Τα αραιωμένα δείγματα μετρήθηκαν στη συνέχεια σε υποδοχείς δοκιμασίας i-STAT BNP (N = 6-10). Η διαδικασία επαναλήφθηκε με ένα δείγμα ολικού αίματος. Τα αποτελέσματα αυτών των πειραμάτων συνοψίζονται στον ακόλουθο πίνακα.

| Δείγμα     | Αραίωση | Υπολογισμένη [BNP] (pg/mL) | Μετρημένη [BNP] (pg/mL) | % Ανάκτηση |
|------------|---------|----------------------------|-------------------------|------------|
| Πλάσμα     | 1       | 52                         | 57                      | 110%       |
| Πλάσμα     | 2       | 104                        | 114                     | 110%       |
| Πλάσμα     | 3       | 259                        | 265                     | 103%       |
| Πλάσμα     | 4       | 518                        | 560                     | 108%       |
| Πλάσμα     | 5       | 1036                       | 1002                    | 97%        |
| Πλάσμα     | 6       | 2072                       | 2277                    | 110%       |
| Πλάσμα     | 7       | 3107                       | 3384                    | 109%       |
| Πλάσμα     | 8       | 4143                       | 4222                    | 102%       |
| Ολικό αίμα | 1       | 44                         | 41                      | 93%        |
| Ολικό αίμα | 2       | 88                         | 88                      | 100%       |
| Ολικό αίμα | 3       | 269                        | 287                     | 107%       |
| Ολικό αίμα | 4       | 537                        | 554                     | 103%       |
| Ολικό αίμα | 5       | 725                        | 720                     | 99%        |
| Ολικό αίμα | 6       | 1450                       | 1367                    | 94%        |
| Ολικό αίμα | 7       | 3042                       | 2826                    | 93%        |
| Ολικό αίμα | 8       | 4056                       | 3856                    | 95%        |

### Περιορισμοί της δοκιμασίας

Η συχνότητα εμφάνισης μειωμένων τιμών αποτελεσμάτων επηρεάζεται από την ατμοσφαιρική πίεση. Το ποσοστό μειωμένων τιμών αποτελεσμάτων ενδέχεται να αυξηθεί με μεγαλύτερες αυξήσεις (μειωμένη βαρομετρική πίεση) και ενδέχεται να επιμείνει εάν η εξέταση πραγματοποιείται σε υψόμετρο μεγαλύτερο από 7500 πόδια πάνω από το επίπεδο της θάλασσας. Στις περιπτώσεις όπου η απουσία αποτελεσμάτων δεν είναι αποδεκτή, οι οδηγίες Abbott Point of Care συνιστούν τη χρήση εναλλακτικής μεθόδου εξέτασης.

Δείγματα από ασθενείς που έχουν εκτεθεί σε ζώα ή που έχουν δεχθεί θεραπευτικές ή διαγνωστικές διαδικασίες με χρήση ανοσοσφαιρινών ή αντιδραστηρίων παραγόμενων από ανοσοσφαιρίνες μπορεί να περιέχουν αντισώματα, π.χ. HAMA ή άλλα ετερόφιλα αντισώματα, τα οποία μπορεί να παρεμβληθούν στους ανοσοπροσδιορισμούς και να δώσουν εσφαλμένα αποτελέσματα.<sup>28-34</sup> Έχει αναφερθεί η παραγωγή δυνάμει παρεμβαλλόμενων αντισωμάτων ως απάντηση σε βακτηριακές λοιμώξεις.<sup>28</sup> Αν και αυτό το προϊόν περιέχει αντιδραστήρια που ελαχιστοποιούν την

επίδραση αυτών των παραγόντων παρεμβολής, καθώς και αλγορίθμους QC σχεδιασμένους για να ανιχνεύουν τις επιδράσεις τους, η πιθανότητα παρεμβολής που θα μπορούσε να προκαλέσει εσφαλμένα αποτελέσματα πρέπει να αξιολογηθεί προσεκτικά σε περιπτώσεις όπου υπάρχουν ασυμφωνίες στις κλινικές πληροφορίες.

Μερικώς πηγμένα δείγματα μπορεί να προκαλέσουν αυξημένες ενδείξεις BNP πάνω από το εύρος φυσιολογικών τιμών, καθώς επίσης και κωδικούς ελέγχου ποιότητας. Για να αποφευχθεί αυτό, κατά την άντληση του δείγματος ολικού αίματος σε ένα σωλήνα συλλογής με EDTA, το δείγμα πρέπει να αναστραφεί απαλά τουλάχιστον 10 φορές ώστε να διασφαλιστεί η ομοιόμορφη διάλυση του αντιπηκτικού.

Έντονα αιμολυμένα δείγματα μπορεί να προκαλέσουν μειωμένη δραστηριότητα της αλκαλικής φωσφατάσης, με αποτέλεσμα μειωμένη ανίχνευση του BNP, αυξημένα παρασκήνια δοκιμασίας ή/και κωδικούς ελέγχου ποιότητας.

Τιμές αιματοκρίτη μεταξύ 0-60% PCV έχει καταδειχθεί ότι δεν επηρεάζουν τα αποτελέσματα. Δείγματα με επίπεδα αιματοκρίτη πάνω από αυτό το εύρος τιμών έχουν δείξει αυξήσεις στη μη επαναληψιμότητα της δοκιμασίας και κωδικούς ελέγχου ποιότητας.

Ο αναλυτής πρέπει να παραμείνει σε επίπεδη επιφάνεια με την οθόνη προς τα επάνω κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας. Κίνηση του αναλυτή κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας μπορεί να αυξήσει τη συχνότητα καταστολής των αποτελεσμάτων ή εμφάνισης κωδικών ελέγχου ποιότητας. Επίπεδη θεωρείται και η θέση του φορητού όταν είναι συνδεδεμένος στη συσκευή λήψης δεδομένων/φορτιστή.

Οι μετρήσεις BNP πρέπει να πραγματοποιούνται πριν από τη θεραπεία nesiritide (Natrecor) ανασυνδυασμένου BNP, ή 2 ώρες μετά τη θεραπεία.<sup>35</sup>

### Έλεγχος παρεμβολών

Οι ακόλουθες ουσίες βρέθηκε ότι δεν επηρεάζουν σημαντικά (λιγότερο από 10%) τη μέθοδο BNP, όταν προστίθενται σε ένα κοινό δείγμα πλάσματος που περιέχει περίπου 1000 pg/mL Β-τύπου νατριουρητικό πεπτίδιο στις υποδεικνυόμενες συγκεντρώσεις:

Οι μελέτες παρεμβολής βασίστηκαν στην οδηγία CLSI EP7-A.<sup>36</sup>

| Ένωση                  | Επίπεδο ελέγχου<br>(μmol/L εκτός εάν υποδεικνύεται<br>διαφορετικά) |
|------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| Ακεταμινοφαίνη         | 1660                                                               |
| Αλλοπουρινόλη          | 294                                                                |
| Αμπικιλλίνη            | 152                                                                |
| Ασκορβικό οξύ          | 227                                                                |
| Ακετυλοσαλικυλικό οξύ  | 3330                                                               |
| Atenolol               | 37,6                                                               |
| Καφεΐνη                | 308                                                                |
| Captopril              | 23                                                                 |
| Χλωραμφενικόλη         | 155                                                                |
| Diclofenac             | 169                                                                |
| Διγοξίνη               | 6,15                                                               |
| Ντοπαμίνη              | 5,87                                                               |
| Enalaprilat            | 0,86                                                               |
| Ερυθρομυκίνη           | 81,6                                                               |
| Φουροσεμίδα            | 181                                                                |
| Ηπαρίνη νατρίου        | 90 U/mL                                                            |
| Ιβουπροφένη            | 2425                                                               |
| Δινιτρικός ισοσορβίτης | 636                                                                |
| Μεθυλντόπα             | 71                                                                 |
| Νικοτίνη               | 6,2                                                                |
| Νιφεδιπίνη             | 1156                                                               |
| Φαινυτοΐνη             | 198                                                                |
| Προπρανολόλη           | 7,71                                                               |
| Σαλικυλικό οξύ         | 4340                                                               |
| Θεοφυλλίνη             | 222                                                                |
| Verapamil              | 4,4                                                                |
| Ουαρφαρίνη             | 64,9                                                               |

## Βιβλιογραφία

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, Heloïre 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.

Το i-STAT είναι εμπορικό σήμα του Ομίλου εταιρειών της 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