

B-TÍPUSÚ NATRIURETIKUS PEPTID/ (BNP)

Rendeltetésszerű használat

Az i-STAT BNP teszt a B-típusú natriuretikus peptid (BNP) szint kvantitatív mérésére szolgáló *in vitro* diagnosztikai teszt teljes vérben vagy plazmamintákban EDTA antikoaguláns alkalmazásával. A BNP szint mérése a pangásos szívelégtelenség diagnózisa és súlyosságának megállapítása során nyújthat segítséget.

A módszer magyarázata

Az i-STAT BNP tesztkazetta kétlépéses enzimhez kötött immunoszorbens vizsgálatot (ELISA) alkalmaz. A BNP-re specifikus antitestek egy szilikon chipre szerelt elektrokémiai érzékelőn találhatók. Az érzékelő szilikon chip egy másik helyén a BNP molekula különálló részére specifikus antitest/alkalikus foszfatáz enzimkonjugátum található. A teljes vér vagy plazmaminta érintkezésbe kerül az érzékelőkkel, lehetővé téve az enzimkonjugátumnak a mintában történő feloldódását. A mintában lévő BNP alkalikus foszfatáz jelölést kap, majd a körülbelül hét perccig tartó inkubációs időtartam során megtapad az elektrokémiai érzékelő felületén. A mintát, valamint a felesleges enzimkonjugátumot lemosás az érzékelőkről. A mosófolyadék tartalmaz egy szubsztrátot az alkalikus foszfatáz számára. Az antitest/antigén/antitest szendvicshöz kötődő enzim hasítja a szubsztrátot, ezzel egy elektrokémiailag kimutatható terméket szabadít fel. Az elektrokémiai (amperometrikus) érzékelő ezt az enzimterméket méri, amely arányos a minta BNP koncentrációjával.

Tartalom

Mindegyik i-STAT BNP kazetta tartalmaz egy mintabemenetet, valamint a BNP kimutatására szolgáló, fent leírt érzékelőket és a teszt elvégzéséhez szükséges reagenseket. A kazetta puffert és tartósítószeret tartalmaz. A reaktív összetevők felsorolása az alábbiakban olvasható:

Reaktív összetevő	Biológiai forrás	Minimális mennyiség
Antitest/alkalikus foszfatáz konjugátum	Egér IgG: Szarvasmarha bél	0,009 µg
IgG	Kecske IgG: Egér IgG	8,5 µg: 8 µg
Nátrium-aminofenil-foszfát	Nem alkalmazható	0,9 mg
Heparin	Sertés bél	0,45 IU
IgM	Egér IgM	0,3 µg

Metrológiai nyomonkövethetőség

A B-típusú natriuretikus peptidre (BNP) vonatkozó i-STAT System teszt a BNP anyagmennyiség-koncentrációját méri plazmában vagy EDTA-val antikoagulált teljes vér plazmafrakciójában (dimenzió: pg/mL vagy ng/L) *in vitro* diagnosztikai használatra. Az i-STAT kontrollokhoz és kalibrációs ellenőrző anyagokhoz rendelt BNP értékek az i-STAT szintetikus BNP-ből készített munkakalibrátorára vezethetők vissza (Peptide International, Luisville, KY, katalógusszám 4212v). Az i-STAT System kontrolljai és kalibrációs ellenőrző anyagai csak az i-STAT Systemmel történő használatra lettek validálva, és a hozzárendelt értékek nem feltétlenül válthatók át más módszerekkel való alkalmazásra. A metrológiai nyomonkövethetőségre vonatkozó további információk az i-STAT Corporationtól szerezhetők be.

Mérési tartomány

Az i-STAT BNP teszt 15 és 5000 pg/mL (ng/L) közötti tartományban mér. A mérési tartomány alá eső minták esetében „<15 pg/mL” jelenik meg az analizátor kijelzőjén. A mérési tartományt meghaladó minták esetében „>5000 pg/mL” jelenik meg az analizátor kijelzőjén.

Referenciatartomány

Teljes vér- és plazmamintákat elemeztek 165, látszólag egészséges donorból. A felső 95%-os referenciatartományt 50 pg/mL értékben állapították meg.

Megjegyzés: Minden egyes létesítményben saját referenciatartományt kell létrehozni az i-STAT BNP vizsgálat alkalmazásával.

Klinikai jelentőség

A pangásos szívelégtelenség (congestive heart failure, CHF) egy összetett klinikai rendellenesség, amely a szív teljesítményének csökkenéséhez vezet, így a szív nem képes kielégíteni a szervezet metabolikus igényeit.¹ Okozhatja a kamra szisztolés (összehúzódás), diasztolés (elernyedés) vagy mindkét diszfunkciója.² A CHF leggyakoribb kiváltó oka a koszorúér-betegség. További okok lehetnek többet között a magas vérnyomás, a szívmegnagyobbodás, a szívbillentyűk zavarai, valamint idiopátiás (ismeretlen) okok.³

A leggyakoribb tünetek közé tartozik a hirtelen éjszakai nehézlégzés (paroxizmális nokturnális diszpnoé, PND), az ortopnoé, a terhelésre jelentkező légszomj, az éjszakai köhögés, valamint a perifériás ödéma.² A klinikai jellemzők például az emelkedett nyomás a juguláris vénában, hallgatózási leletként tüdő szörtyözörek, harmadik szívhang jelenléte és a perifériás ödéma.² Sajnálatos módon ezek a tünetek nagyon változatosak lehetnek, és amennyiben jelen vannak, akkor sem specifikusak, mivel egyéb klinikai állapotok, például a krónikus obstruktív tüdőbetegség is hasonló klinikai képet idéznek elő.⁴

A B-típusú natriuretikus peptid (BNP) a peptid neurohormonok egy szerkezetileg egymáshoz hasonló családjába tartozik, amelynek a pitvari (atriális) natriuretikus peptid (ANP), illetve a C-típusú natriuretikus peptid (CNP) is tagja, melyek feladata a vérnyomás, valamint az elektrolitok egyensúlyának és a folyadék mennyiségének szabályozása. Az ANP a pitvarokban granulumok formájában tárolódik, és pitvari feszülés hatására gyorsan felszabadul. Ezzel szemben a BNP elsősorban a kamra szívműködésében termelődik, tárolódik, és onnan is szabadul fel a térfogat növekedése és a nyomás túlterhelés hatására.¹ A pre-pro-BNP (134 aminosav) molekulát a szívműködő sejtek termelik, és ez alakul át a pro-BNP (108 aminosav) nevű molekuláris prekursorrá. A pro-BNP ezt követően az élettanilag aktív BNP-re (32 aminosav) és egy N-terminális pro-BNP-nek nevezett N-terminális fragmentumra (76 aminosav) hasítódik.³

Számos klinikai vizsgálat mutatja, hogy a plazma BNP szintjének mérése klinikailag hasznos lehet:

1. a légszomj és a pangásos szívelégtelenség diagnosztikájában^{4,5}
2. a bal kamra szisztolés és diasztolés diszfunkciójának megállapításában^{6,7}
3. a pangásos szívelégtelenségben és akut koszorúér-betegségben szenvedő betegek prognózisának megállapításában^{8,9} és
4. a pangásos szívelégtelenségben szenvedő betegek terápiájának nyomonkövetésében^{10,11}

Több vizsgálat is megalapozza a BNP értékét a légszomjjal jelentkező CHF betegek diagnosztikájának megkönnyítésében.¹² Davis és mtsai. 52 akut légszomjjal jelentkező beteg ANP és BNP szintjét mérték meg.^{12,13} Úgy találták, hogy a felvételkor a plazmában mért BNP koncentrációk pontosabban tükrözték a végleges diagnózist, mint az ejekciós frakció (EF) értékek vagy az ANP plazmakoncentrációja. Morrison és mtsai. kimutatták, hogy a BNP gyors teszt segíthet a tüdő- vagy szív-eredetű légszomj megkülönböztetésében.⁴ Emellett az Európai Kardiológiai Társaság (European Society of Cardiology) krónikus szívelégtelenség kezelésére és diagnosztikájára alapított munkacsoportjának a szívelégtelenség diagnosztikájára vagy kizárására vonatkozó ajánlásai is magukban foglalják az elektrokardiográfia és a mellkasröntgen mellett a natriuretikus peptidek (pl. BNP) vizsgálatát.¹⁴

A „Breathing Not Properly”, vagyis „nem megfelelő légzés” vizsgálat egy 1586 beteget felölelő nemzetközi prospektív vizsgálat, amelyben a BNP gyors teszt klinikai hasznosságát validálták a sürgősségi osztályokon a pangásos szívelégtelenség diagnózisában vagy kizárásában egyéb klinikai információkkal együtt alkalmazva.¹⁵ A BNP szintje jóval magasabb volt az későbbiekben pangásos szívelégtelenséggel diagnosztizált betegeknél, mint azoknál, akiknél a nehézlégzés nem szív eredetű volt (675 pg/mL, illetve 110 pg/mL). A 110 pg/mL BNP határérték szenzitivitás 90%, specificitása pedig 76% volt a nehézlégzés mögött álló pangásos szívelégtelenség egyéb okoktól való differenciálásában, míg az 50 pg/mL-es határérték negatív prediktív értéke 96% volt. A sürgősségi osztályon dolgozó orvosok között 43%-os volt a bizonytalanság aránya a nehézlégzéssel jelentkező betegek diagnosztizálása során. Amennyiben a BNP értékek az orvosok rendelkezésére álltak volna, a bizonytalansági arány 11%-osra csökkent volna. Többváltozós elemzésekben a BNP szintje mindig hozzájárult a diagnózishoz, még azt követően is, ha figyelembe vették a kórtörténetet és a fizikális vizsgálat eredményeit.

A BNP szintje szintén magas olyan betegeknél, akiknél bal kamrai diszfunkció áll fenn, és az értékekkel felbecsülhető a pangásos szívelégtelenség súlyossága, mivel mind a New Yorki Szívbetegség Társaság (New York Heart Association, NYHA) által megállapított funkcionális osztályokkal, mint a betegek prognózisával korrelálnak.¹⁶

Steg és mtsai. 2005-ben kimutatták, hogy a pangásos szívelégtelenségben szenvedő betegek azonosításában a BNP szint mérése a határértéktől függetlenül következetes módon előnyösebb, mint a bal kamra EF értékének egyszeri echokardiográfiával történő meghatározása.¹⁶ A kétdimenziós szívultrahang kevésbé bizonyult érzékeny módszernek a CHF diagnózisa során, mint a BNP szint egyszeri mérése. Azonban a két változónak láthatóan összeadódó diagnosztikai értéke van, és együttes alkalmazásuk jóval nagyobb pontosságot tesz lehetővé, mint önmagában bármelyik módszer. Ez erősen arra utal, hogy – amennyiben lehetséges – a két módszert együttesen kell alkalmazni.¹⁶

Emellett arra is utalnak vizsgálatok, hogy a BNP-nek egyre inkább kibontakozó szerepe van a szívelégtelenségben szenvedő betegek prognózisának felállításában.¹⁷ A BNP egy erőteljes prognosztikus indikátor a CHF bármely stádiumában lévő betegeknél, és úgy tűnik, jobb előrejelző tényezője a túlélésnek, mint sok hagyományos prognosztikus indikátor, mint például a New York Heart Association osztály, a szérum kreatininszint és valószínűleg a bal kamrai ejekciós frakció is.¹⁸ A halálozás relatív kockázata a BNP szintjének minden 100 pg/mL-es növekedésével nagyjából 35%-kal nő a pangásos szívelégtelenségben szenvedő betegeknél.¹⁸ Az emelkedett BNP szint emellett megjósolja a túlélést olyan betegeknél is, akiknél nincs ismert pangásos szívelégtelenség: a kockázat megduplázódott a >20 pg/mL-es BNP szinttel rendelkező betegeknél.¹⁸

A BNP-ről emellett kimutatták, hogy előrejelzi a morbiditást és a mortalitást is egyéb szív- és érrendszeri betegségekben, mint például akut koszorúér-szindrómákban és akut miokardiális infarktusban.¹⁹ Emelkedett BNP szinttel rendelkező akut koszorúér-szindrómás betegeknél magasabb a kardiális komplikációk gyakorisága és magasabb a szívinfarktust követő mortalitás.

Egy neurohormon-panelt (beleértve a BNP-t és a katecholaminokat) mérve egy–négy nappal az akut infarktus után, a BNP volt az egyetlen független előrejelzője a bal kamra ejekciós frakciójának (LVEF < 40%) és a legerőteljesebb előrejelzője az infarktust követő 4 hónapon belüli elhalálozásnak.²⁰ 2525 AMI beteget vizsgálva, mind 30 napot, mind 10 hónapot követően, a BNP emelkedésének mértéke korrelált a mortalitással, a szívelégtelenséggel és az ismétlődő infarktussal.⁸ Az EF és a BNP együttes alkalmazása csökkentette a kockázatot az önmagukban történő felhasználáshoz képest.²¹

VÁRHATÓ ÉRTÉKEK

Szívelégtelenségben nem szenvedő populáció

Plazmamintákat vizsgáltak axSYM® BNP vizsgálat segítségével 890 személynél (465 nő, 425 férfi), akiknél nem állt fenn a szívelégtelenség diagnózisa. A csoportba beletartoztak olyan, kórházi kezelésben nem részesülő betegek is, akiknek vesebetegsége (dialíziskezelés nélkül), cukorbetegsége, magas vérnyomása vagy krónikus obstruktív tüdőbetegsége volt. A vesebetegségben, cukorbetegségben, magas vérnyomásban vagy krónikus obstruktív tüdőbetegségben szenvedő betegek BNP szintje statisztikailag nem különbözött a látszólag egészséges populáció értékeitől. A vizsgálat adatait az alábbi táblázat foglalja össze.*

Szívelégtelenségben nem szenvedő populáció - Összes (korcsoport)						
	Összes	<45 év	45-54 év	55-64 év	65-74 év	75+ év
Minta nagysága (N=)	890	205	146	171	248	120
Medián (pg/mL)	21	17	9	24	23	31
Átlag (pg/mL)	39	28	21	37	47	63
SD (pg/mL)	66	36	30	48	80	109
95. percentilis	135	85	87	119	160	254
< 100 pg/mL érték százalékos aránya	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

Szívelégtelenségben nem szenvedő populáció - Férfiak (korcsoport)						
	Összes	<45 év	45-54 év	55-64 év	65-74 év	75+ év
Minta nagysága (N=)	425	107	71	94	115	38
Medián (pg/mL)	14	12	1	17	21	37
Átlag (pg/mL)	30	23	9	26	47	49
SD (pg/mL)	61	34	14	45	96	51
95. percentilis	104	73	40	80	150	121
< 100 pg/mL érték százalékos aránya	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

Szívelégtelenségben nem szenvedő populáció - Nők (korcsoport)						
	Összes	<45 év	45-54 év	55-64 év	65-74 év	75+ év
Minta nagysága (N=)	465	98	75	77	133	82
Medián (pg/mL)	26	23	23	37	23	25
Átlag (pg/mL)	46	34	34	51	46	69
SD (pg/mL)	70	37	36	48	63	126
95. percentilis	150	89	111	155	159	266
< 100 pg/mL érték százalékos aránya	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

* Reprezentatív adatok, az egyes laboratóriumokban mért eredmények eltérhetnek ezektől az adatoktól.

A populációk közötti demográfiai különbséges miatt a referenciatartományt minden egyes laboratóriumban meg kell állapítani.

Szívelégtelenségben szenvedő populáció

Plazmamintákat vizsgáltak axSYM® BNP vizsgálat segítségével 693 személyből (231 nő, 462 férfi), akiknél szívelégtelenséget diagnosztizáltak. Ebben a populációban minden beteget osztályoztak a New Yorki Szívbetegség Társaság (New York Heart Association, NYHA) által kiadott funkcionális osztályozórendszer alapján.²² Ez a rendszer a szívelégtelenségben szenvedő betegeket a betegség előrehaladásának megfelelően sorolja be négy kategória (I-IV. osztály) valamelyikébe a beteg klinikai tüneteinek szubjektív értékelése alapján. A vizsgálat adatait az alábbi táblázat foglalja össze.*

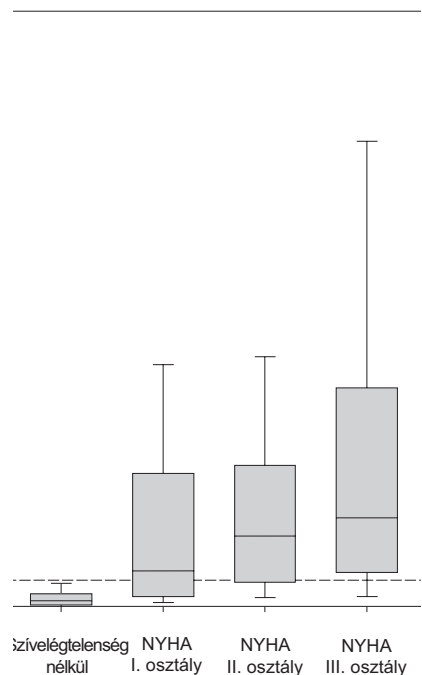
Szívelégtelenségben szenvedő populáció - Összes					
NYHA funkcionális osztály					
	Összes	I.	II.	III.	IV.
Minta nagysága (N=)	693	124	319	190	60
Medián (pg/mL)	298	133	266	335	1531
Átlag (pg/mL)	578	320	432	656	1635
SD (pg/mL)	771	388	574	841	1097
5. percentilis	14	9	15	12	188
95. percentilis	2154	1257	1534	2516	>4000
≥ 100 pg/mL alatti értékek százalékos aránya	74,2%	58,1%	73,0%	79,0%	98,3%
Minimum (pg/mL)	0	3	0	0	14
Maximum (pg/mL)	>4000	1651	>4000	>4000	>4000

Szívelégtelenségben szenvedő populáció - Férfiak					
NYHA funkcionális osztály					
	Összes	I.	II.	III.	IV.
Minta nagysága (N=)	462	94	215	121	32
Medián (pg/mL)	268	122	258	293	1645
Átlag (pg/mL)	524	314	409	597	1646
SD (pg/mL)	719	390	539	821	1032
5. percentilis	12	9	14	22	265
95. percentilis	1976	1281	1356	2288	3654
≥ 100 pg/mL alatti értékek százalékos aránya	71,0%	56,4%	70,7%	76,0%	96,9%
Minimum (pg/mL)	0	3	0	0	14
Maximum (pg/mL)	>4000	1408	3782	>4000	>4000

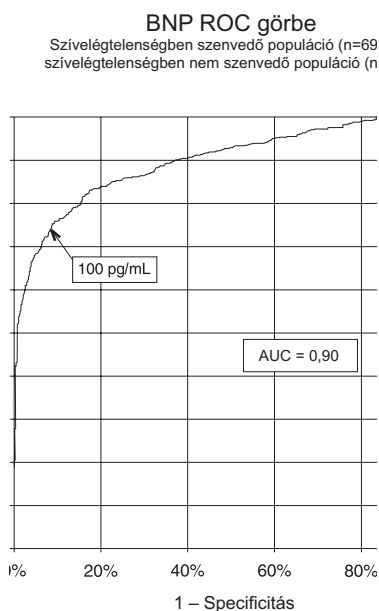
Szívelégtelenségben szenvedő populáció - Nők					
NYHA funkcionális osztály					
	Összes	I.	II.	III.	IV.
Minta nagysága (N=)	231	30	104	69	28
Medián (pg/mL)	385	174	298	466	1408
Átlag (pg/mL)	685	341	481	760	1623
SD (pg/mL)	858	388	641	870	1186
5. percentilis	16	14	21	12	244
95. percentilis	2593	1022	2031	2718	>4000
≥ 100 pg/mL alatti értékek százalékos aránya	80,5%	63,3%	77,9%	84,1%	100,0%
Minimum (pg/mL)	0	10	0	0	173
Maximum (pg/mL)	>4000	1651	>4000	>4000	>4000

* Reprezentatív adatok, az egyes laboratóriumokban mért eredmények eltérhetnek ezektől az adatoktól.

Az alábbi boxdiagram mutatja a klinikai vizsgálati populációt NYHA osztályok szerinti bontásban. A szaggatott vonal jelzi a 100 pg/mL-es szintet, amely az AxSYM BNP teszthez javasolt döntési határérték. A korábbi irodalmi beszámolóknak megfelelően,²³ ezek az adatok is a BNP progresszív emelkedését mutatják a magasabb NYHA osztályokban. A fenti elemzés alapján a BNP méréssel objektív információk nyerhetők, amelyekkel felmérhető a szívelégtelenség súlyossága.



A fenti klinikai vizsgálatból származó adatok szolgáltatják az alapot a BNP döntési határértékekre vonatkozó ROC-görbék (Receiver Operating Characteristic) előállításához a klinikai szenzitivitás és klinikai specificitás függvényében, amelyet az alábbi grafikon szemléltet. Ebben a vizsgálatban a 100 pg/mL-es döntési határérték esetén a BNP vizsgálat klinikai szenzitivitása 74,2%, specificitása pedig 91,5% volt. A görbe alatti terület (Area Under Curve, AUC) 0,90 volt (0,86 és 0,92 között, 95% CI).



Az i-STAT BNP kalibrátorok egy belső referenciastandardra vezethetők vissza, amelyet szintetikus BNP-ből gravimetriai úton állítottak elő. A belső referenciastandardon egyszeri alkalommal elvégeztek egy értékmegfeleltetést, hogy hozzáigazítsák az ARCHITECT BNP vizsgálathoz, 100 pg/mL döntési határérték mellett.

Az Amerikai Kardiológiai Társaság (American Heart Association) 2000-es kardiológiai és stroke statisztikai jelentésében közölt adatok²⁴, valamint az Egyesült Államok népességének korösszetétele²⁵ alapján elvégezték a szívelégtelenségben szenvedő és a szívelégtelenségben nem szenvedő populációk életkor szerinti elemzését. A használatra megcélzott populációban a koreloszlás nagyjából a következők szerint alakul: a 45 év alatti személyek 9%-ot tesznek ki, a 45-54 év közötti személyek 11%-ot tesznek ki, az 55-64 év közötti személyek 22%-ot tesznek ki, a 65-74 év közötti személyek 26%-ot tesznek ki, a 75 év feletti pedig 32%-ot. Az így kapott kombinált görbe alatti terület (AUC) 0,87 volt (0,85 és 0,90 között, 95% CI).

A 100 pg/mL-es döntési értékhatár alkalmazásával elért klinikai szenzitivitást és specificitást az alábbi táblázat mutatja be.*

Férfiak (korcsoport)						
	Összes	<45 év	45-54 év	55-64 év	65-74 év	75+ év
Szenzitivitás	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%-os konfidencia intervallum (CI)	66,6 - 75,1%	23,0 - 72,2%	41,0 - 72,3%	46,4 - 67,7%	62,9 - 77,4%	79,5 - 91,2%
Specificitás	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%-os konfidencia intervallum (CI)	92,3 - 96,7%	92,0 - 99,4%	94,9 - 100,0%	92,5 - 99,7%	81,5 - 93,8%	75,2 - 97,1%

Nők (korcsoport)						
	Összes	<45 év	45-54 év	55-64 év	65-74 év	75+ év
Szenzitivitás	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%-os konfidencia intervallum (CI)	74,8 - 85,4%	13,7 - 78,8%	44,9 - 92,2%	29,9 - 70,1%	69,5 - 88,9%	84,9 - 96,2%
Specificitás	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%-os konfidencia intervallum (CI)	85,1 - 91,2%	89,9 - 98,9%	81,7 - 96,2%	80,6 - 95,4%	78,6 - 91,2%	70,3 - 88,4%

* Reprezentatív adatok, az egyes laboratóriumokban mért eredmények eltérhetnek ezektől az adatoktól.

Teljesítményjellemzők

A precíziós adatokat a következők szerint gyűjtötték: Minden egyes kontrollról kettős mintákat teszteltek naponta három kazettatétellel 20 napon keresztül, összesen 434 minta elemzésével. Az átlagos statisztikai adatok az alábbiakban láthatók.

A teljes vérrre vonatkozó pontatlansági adatokat az alábbiak szerint gyűjtötték: 5 egészséges donorból származó teljes vérmintát spike-oltak alacsony, közepes és magas BNP koncentrációig, így összesen 15 mintát nyerve, amelyek mindegyikét lemérték 10, egy kazettatétellel származó i-STAT BNP tesztkazettán; összesen három kazettatételt használtak fel. A mintán belüli átlagos BNP koncentráció 84 - 3925 pg/mL

között változott, a mintán belüli pontatlanság (%CV) pedig 3,4% és 9,4% között; a BNP átlagos koncentrációja 1464 pg/mL, a vonatkozó pontatlanság pedig 6,5% volt.

A módszereket összehasonlító adatok gyűjtésére az EP9-A2 számú CLSI-irányelv szerint került sor.²⁶ A vénás vérmintákat EDTA-t tartalmazó vákuumcsövekben gyűjtötték, majd két példányban elemezték azokat az i-STAT Systemen. A minta egy részét centrifugálták, és az elválasztott plazmát két példányban elemezték az i-STAT System, illetve az összehasonlító módszer segítségével a levételt követő 1 órán belül. Deming regressziós analízist²⁷ végeztek mindegyik minta első példányán. A módszereket összehasonlító táblázatban n jelenti az első adathalmaz mintáinak számát, az Sxx és Syy a becsült pontatlanságra utal az összehasonlításra használt és az i-STAT módszer szerinti kétszeres mérések alapján. Sy.x a becsült értéke standard hibája, r pedig a korrelációs együttható.* A módszerek összehasonlítása helyszínenként különbözhet a minta kezelésében, az összehasonlításra használt módszer kalibrációjában és egyéb helyszínspecifikus változókban jelentkező különbségek miatt.

Az i-STAT BNP vizsgálatot a BNP teljes vér- vagy plazmamintákból történő kimutatására fejlesztették ki. 25, névlegesen egészséges donorból levett vérmintákból készítettek egy mintasorozatot a teljes vérből és a plazmából kimutatott eredmények összehasonlítása érdekében. Minden egyes donor esetén először párhuzamosan vizsgálták két példányban a teljes vért (spike-olás nélkül) és a centrifugálással kinyert plazmát az i-STAT BNP tesztkazettákkal. Ezt követően BNP-vel spike-oltak egy teljes vérmintát, majd rövid ekvibrációs idő után centrifugálással készítettek egy plazmamintát, és a teljes vér- és plazmamintát párhuzamosan, két példányban vizsgálták meg. Három i-STAT BNP tesztkazetta-tételt alkalmaztak, minden egyes donor esetén azonos tételből származókat. A teljes vér vs. plazma (x-tengely) korrelációs adatokon végzett Deming regresszió eredményét az összes mintát összesítve ([BNP] < 5000 pg/mL), valamint a [BNP] < 1000 pg/mL értékű mintákra külön-külön az alábbiakban mutatjuk be.

*A regressziós analízis használatával kapcsolatos, szokásos figyelmeztetéseket emlékeztetés céljából itt összegezzük. Minden analit esetében, "ha az adatok szűk tartományban helyezkednek el, a regressziós paraméterek becslése viszonylag pontatlan és torz lehet. Ezért a becslésekből származó előrejelzések érvénytelenek lehetnek."²⁶ Az r korrelációs együttható használható útmutatóként, hogy értékeljék az összehasonlításra használt módszer tartományának megfelelőségét a probléma megoldása terén. Útmutásként az adatok tartománya megfelelőnek tekinthető r >0,975 esetén.

Pontossági adatok (pg/mL)

Vizes kontroll	Átlag	%CV (egy futtatáson belül)	%CV (összes)
1. szint	126	9,0	11,1
2. szint	1551	6,6	8,1
3. szint	3337	8,0	9,8

A módszerek összehasonlítása

Abbott ARCHITECT	
N	433
Átlag (pg/mL)	482,1
Sxx (pg/mL)	38,1
Syy (pg/mL)	97,6
Meredekség	0,971
Tengelymetszet	-14,4
Sy.x	198,0
Xmin	5
Xmax	4797,7
Korreláció, r	0,972

Teljes vér és plazma (x-tengely) ekvivalenciája

	Plazma([BNP]<5000pg/mL)	Plazma([BNP]<1000pg/mL)
N	49	36
Átlag (pg/mL)	776	146
Sxx (pg/mL)	122,0	18,5
Syy (pg/mL)	98,1	16,5
Meredekség	0,946	1,01
Tengelymetszet	50,2	-0,2
Sy.x	107,3	28,3
Xmin	0	0
Xmax	4173	922
Korreláció, r	0,997	0,996

Analitikai érzékenység

A vakértéket vagy blankot (közismertebb nevén analitikai érzékenységet) 14 pg/mL-nek becsülték úgy, hogy két alkalommal kiszámolták a teljes pontatlanság mértékét egy BNP nélküli (mérés alapján a BNP mennyisége <5 pg/mL) plazmaanyagon 20 napon keresztül végzett pontatlansági vizsgálat keretében, amelyhez három eltérő BNP kazettát és 6 i-STAT 1 analizátort alkalmaztak.

Analitikai specificitás

A BNP módszer a B-típusú natriuretikus peptidre specifikus. Az alábbi izomfehérjéket tesztelték 1000 pg/mL-es és 20000 pg/mL-es koncentrációban, és nem találtak keresztreaktivitást a BNP-re nézve: ANP, CNP és N-terminális pro-BNP.

Regenerálódás

Az i-STAT BNP teszt hígítási linearitását 3 különböző donorból származó EDTA-val kezelt teljes vér és plazma minták alkalmazásával vizsgálták. Mindegyik donor esetében az eredeti BNP-negatív mintát készítették el egy BNP-vel spike-olt minta mellett. Ez az eljárás három, BNP-pozitív teljes vérmintát eredményezett, amelyet ezután két példányban elemeztek mindhárom különálló i-STAT BNP kazettátétel esetében. Ezután ezeket a teljes vérmintákat hígították az eredeti, nem spike-olt teljes vér egyenlő tömegének használatával, és két példányban elemezték azokat. E teljes vér adatokból kiszámították a BNP-regenerálódást.

Teljes vér minta	Koncentráció (pg/mL)	Hígított koncentráció (pg/mL)	% Regenerálódás
A	590	312	106%
B	2765	1429	103%
C	5123	2803	109%

E három donorból származó plazmát egyenlő térfogatban kombinálták az összes páronkénti kombinációban. Ezután ezeket a kombinációkat két példányban vizsgálták mindhárom különálló i-STAT BNP kazettátétel esetében. Mindegyik párhoz kiszámították a BNP regenerációt a 6 érték átlagának alkalmazásával.

Plazma vérminta	Koncentráció (pg/mL)	Hígított koncentráció (pg/mL)	% Regenerálódás
A	590	—	—
B	2764	—	—
C	5123	—	—
A+B	—	1570	94%
B+C	—	3992	101%
A+C	—	2734	96%

Egy plazmamintát nagyjából 5000 pg/mL-es értékig spike-oltak BNP-vel, majd meghatározták a koncentrációját i-STAT BNP tesztkazettákon két példányban történő mérés segítségével. Az eredmény a célzott a célzott értékhez képest 200 pg/mL-en belüli volt. Ezen a mintán hígítások sorozatát végezték el friss, nem spike-olt plazmával, így kialakítva a koncentrációk egy sorát. Minden egyes minta/hígítás koncentrációját a kezdeti oldat mért koncentrációja, valamint az elvégzett hígítások alapján határozták meg. A hígított mintákat ezt követően i-STAT BNP tesztkazettákkal mérték (N = 6-10). Az eljárást megismételték egy teljes vérmintával is. Ezeknek a kísérleteknek az eredményeit az alábbi táblázat foglalja össze.

Minta	Hígítás	Számított [BNP] (pg/mL)	Mért [BNP] (pg/mL)	% Regenerálódás
Plazma	1	52	57	110%
Plazma	2	104	114	110%
Plazma	3	259	265	103%
Plazma	4	518	560	108%
Plazma	5	1036	1002	97%
Plazma	6	2072	2277	110%
Plazma	7	3107	3384	109%
Plazma	8	4143	4222	102%
Teljes vér	1	44	41	93%
Teljes vér	2	88	88	100%
Teljes vér	3	269	287	107%
Teljes vér	4	537	554	103%
Teljes vér	5	725	720	99%
Teljes vér	6	1450	1367	94%
Teljes vér	7	3042	2826	93%
Teljes vér	8	4056	3856	95%

A teszt korlátai

A visszatartott eredmények gyakoriságát befolyásolja a légköri nyomás. A visszatartott eredmények aránya növekedhet a nagyobb tengerszint feletti magassággal (csökkent barometrikus nyomás) és tartósan fennmaradhat, ha a vizsgálatot több mint 2286 méter (7500 feet) tengerszint feletti magasságban végzik. Ha az eredmények elérhetetlensége nem elfogadható, az Abbott Point of Care azt ajánlja, hogy alternatív vizsgálati módszer álljon rendelkezésre.

Az olyan betegektől származó minták, akik állatokkal érintkeztek, illetve immunglobulinokat vagy belőlük származó reagenset alkalmazó terápiás vagy diagnosztikai eljárásokon estek át, antitesteket, pl. HAMA-t vagy egyéb heterofil antitesteket tartalmazhatnak, amelyek zavarhatják az immunvizsgálatokat és hibás eredményeket adhatnak.²⁸⁻³⁴ A bakteriális fertőzésre válaszként megjelenő, esetlegesen zavaró antitestek keletkezéséről számoltak be.²⁸ Bár ez a termék olyan reagenset tartalmaz, amelyek minimalizálják e zavaró anyagok hatását, valamint olyan QC algoritmusokat, amelyeket a szóban forgó

hatások kimutatására alakítottak ki, a hibás eredményeket okozó zavaró hatás lehetőségét óvatosan kell értékelni azokban az esetekben, amikor a klinikai információk között ellentmondások vannak.

A részben alvadt minták a referenciatartományt meghaladó, emelkedett BNP eredményeket okozhatnak, minőségellenőrző hibakód küldése mellett. Ennek megakadályozása érdekében, amikor a teljes vér mintát EDTA-t tartalmazó gyűjtőcsőbe veszik le, a mintát legalább 10-szer óvatosan fel és le kell fordítani az antikoaguláns feloldódásának biztosítása érdekében.

A nagymértékben hemolizált minták az alkalikus foszfatáz csökkent aktivitását okozhatják, amely a BNP értékének csökkent kimutatását, a vizsgálat háttérjelének megemelkedését és/vagy minőségellenőrző kódok megjelenítését eredményezheti.

A 0-60%-os PCV-tartományba eső hematokrit értékekről kimutatták, hogy nem befolyásolják az eredményeket. A fenti tartomány feletti hematokritszintekkel rendelkező minták esetén bizonyíthatóan megnövekedett a teszt pontatlansága a minőségellenőrző kódok mellett.

Az analizátornak vízszintes felületen kell maradnia úgy, hogy a kijelző felfelé nézzen a tesztelés során. Az analizátor mozgása a vizsgálat során növelheti a visszatartott értékek gyakoriságát vagy a minőségellenőrző kódok megjelenítését. A vízszintes felülethez hozzá tartozik a hordozható konzolnak a letöltőben/újrátöltőben történő futtatása.

A BNP szint mérését a nesiritid (Natrekor) rekombináns BNP kezelés előtt kell elvégezni, vagy 2 órával a kezelés után.³⁵

Zavaró hatás tesztelése

A következő anyagokkal kapcsolatban kimutatták, hogy a BNP módszerre gyakorolt hatásuk nem jelentős (kevesebb mint 10%), ha körülbelül 1000 pg/mL B-típusú natriuretikus peptidet tartalmazó plazmakeverékhez adják hozzá őket a megadott koncentrációkban:

Az interferenciavizsgálatok az EP7-A³⁶ számú CLSI-irányelven alapulnak.

Vegyület	Tesztkoncentráció ($\mu\text{mol/L}$, ha másképp nincs feltüntetve)
Acetaminofen	1660
Allopurinol	294
Ampicillin	152
Aszkorbinsav	227
Acetilszalícilsav	3330
Atenolol	37,6
Koffein	308
Kaptopril	23
Klóramfenikol	155
Diklofenák	169
Digoxin	6,15
Dopamin	5,87
Enalaprilát	0,86
Eritromicin	81,6
Furoszemid	181
Nátrium-heparin	90 U/mL
Ibuprofén	2425
Izoszorbid-dinitrát	636
Metildopa	71
Nikotin	6,2
Nifedipin	1156
Fenitoin	198
Propranolol	7,71
Szalícilsav	4340
Teofillin	222
Verapamil	4,4
Warfarin	64,9

Irodalom

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 Guidelines*. CLSI document I/LA30-P (ISBN 1-56238-633-6) Clinical and Laboratory Standards Institute, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 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. Boscato 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 az Abbott group of companies különböző védjegye.



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.