

PEPTIDE NATRIURETICO DI TIPO B/(BNP)

Uso previsto

L'analisi i-STAT BNP è un test diagnostico *in vitro* che consente di effettuare la misurazione quantitativa del peptide natriuretico di tipo B (BNP) nel sangue intero o nel plasma usando EDTA come anticoagulante. Le misurazioni BNP possono essere utilizzate come supporto alla diagnosi e alla valutazione della gravità dello scompenso cardiaco congestizio.

Spiegazione del metodo

La cartuccia per l'analisi BNP utilizza il metodo dei test di immunoassorbimento enzimatico su due punti (ELISA). Gli anticorpi specifici per il BNP sono contenuti in un sensore elettrochimico collocato su un chip di silicio. Un altro punto del chip di silicio del sensore contiene un coniugato anticorpo/fosfatasi alcalina, specifico per una porzione separata della molecola di BNP. Il campione di sangue intero o plasma viene portato a contatto con i sensori per consentire al coniugato con l'enzima di sciogliersi nel campione. Il BNP nel campione viene contrassegnato con la fosfatasi alcalina e catturato sulla superficie del sensore elettrochimico durante un periodo di incubazione di circa sette minuti. Il campione, così come il coniugato con l'enzima in eccesso, vengono rimossi dal sensore mediante lavaggio. Nel fluido di lavaggio vi è un substrato per la fosfatasi alcalina. L'enzima legato al sandwich anticorpo-antigene-anticorpo spacca il substrato rilasciando un prodotto rilevabile elettrochimicamente. Il sensore elettrochimico (amperometrico) misura questo prodotto enzimatico proporzionale alla concentrazione di BNP nel campione.

Contenuto

Ogni cartuccia i-STAT BNP è munita di una porta per il campione, di sensori per la rilevazione del BNP come descritto in precedenza, nonché di tutti i reagenti necessari per eseguire il test. La cartuccia contiene un tampone e dei conservanti. Di seguito è riportato un elenco di ingredienti reattivi:

Ingrediente reattivo	Origine biologica	Quantità minima
Coniugato anticorpo/fosfatasi alcalina	IgG murino : intestino bovino	0,009 µg
IgG	IgG di capra : IgG murino	8,5 µg : 8 µg
Sodio amminofenil fosfato	Non applicabile	0,9 mg
Eparina	Intestino di maiale	0,45 IU
IgM	IgM murino	0,3 µg

Tracciabilità metrologica

Il sistema di test i-STAT per il peptide natriuretico di tipo B (BNP) misura la concentrazione di BNP nel plasma o nella frazione plasmatica del sangue intero non coagulato EDTA (unità di misura: pg/mL o ng/L) per uso diagnostico *in vitro*. I valori BNP assegnati alle soluzioni di controllo ed ai materiali di verifica della calibrazione del sistema i-STAT sono tracciabili e conformi alla soluzione di calibrazione i-STAT preparata utilizzando BNP sintetico (Peptide International, Louisville, KY, Cat. #4212v). Pertanto, i valori assegnati non possono essere utilizzati in sostituzione di quelli ottenuti con altri metodi. Ulteriori informazioni sulla tracciabilità metrologica possono essere richieste direttamente a Abbott Point of Care Inc.

Range rilevabile

L'analisi i-STAT BNP darà come risultato un valore compreso fra 15 e 5000 pg/mL (ng/L). Per i campioni con valori inferiori al range di valori rilevabili verrà visualizzato "<15 pg/mL". Per i campioni con valori superiori al range di valori rilevabili verrà visualizzato ">5000 pg/mL".

Range di riferimento

Sono stati analizzati campioni di sangue intero e plasma provenienti da 165 donatori apparentemente sani. Il range di riferimento superiore (95%) era pari a 50 pg/mL (ng/L).

Nota: ogni struttura deve stabilire il proprio range di riferimento per l'uso del test i-STAT BNP.

Importanza clinica

Lo scompenso cardiaco congestizio (CHF) è una sindrome clinica complessa che comporta una diminuzione della gittata cardiaca tale da diventare insufficiente per i bisogni metabolici dell'organismo.¹ Può essere dovuto a una disfunzione di uno dei due ventricoli durante la sistole (contrazione), diastole (rilassamento) o entrambe le fasi.² La causa più comune deriva da una patologia dell'arteria coronarica. Tra le altre cause figurano: ipertensione, miocardite, patologie delle valvole cardiache e idiopatica (sconosciuta).³

Tra i sintomi comuni figurano: dispnea parossistica notturna (PND), ortopnea, dispnea da sforzo (DOE), tosse notturna e edema periferico.² I segni clinici comprendono una pressione venosa giugulare elevata, rantoli all'auscultazione dei polmoni, la presenza di un terzo tono cardiaco e di edema periferico.² Purtroppo questi segni e sintomi sono variabili e, qualora presenti, non specifici come altre entità cliniche quali la pneumopatia cronica ostruttiva che possono produrre un quadro clinico simile.⁴

Il peptide natriuretico di tipo B (BNP) fa parte di una famiglia di neuromoni peptidici strutturalmente simili che comprendono anche il peptide natriuretico atriale (ANP) e il peptide natriuretico di tipo C (CNP), la cui funzione è quella di regolare la pressione sanguigna, i bilanci elettrolitici e il volume del fluido. L'ANP è contenuto nei granuli all'interno degli atri e viene rilasciato rapidamente in risposta allo stretch atriale. Il BNP invece viene sintetizzato, conservato e rilasciato principalmente dal miocardio ventricolare, in risposta all'espansione del volume e al sovraccarico della pressione.¹ Il pre-proBNP (134 aminoacidi) viene sintetizzato dai miociti cardiaci ed elaborato in una molecola precursore del pro-BNP (108 aminoacidi). Il pro-BNP si scinde successivamente nel BNP fisiologicamente attivo (32 aminoacidi) e nel frammento N-terminal detto pro-BNP N-Terminal (76 aminoacidi).³

Numerosi studi clinici suggeriscono la potenziale utilità clinica del BNP nel plasma per:

1. La diagnosi di dispnea e CHF^{4,5}
2. Il rilevamento di disturbi sistolici e diastolici del ventricolo sinistro^{6,7}
3. La prognosi di pazienti affetti da CHF e sindrome coronarica acuta^{8,9}
4. Il monitoraggio terapeutico di pazienti affetti da CHF^{10,11}

Vari studi suggeriscono il valore di BNP utile per diagnosticare il CHF nei pazienti affetti da dispnea.¹² Davis et al. dopo aver misurato i livelli di ANP e BNP in 52 pazienti affetti da dispnea acuta^{12,13}, hanno riscontrato che le concentrazioni di BNP nel plasma al momento dell'ammissione riflettevano in modo più accurato la diagnosi finale rispetto ai livelli di frazione di eiezione (EF) o alle concentrazioni di ANP nel plasma. Morrison et al. hanno inoltre dimostrato che l'analisi rapida del BNP permette di differenziare le eziologie polmonari da quelle cardiache nella dispnea.⁴ Inoltre la Task Force della European Society of Cardiology for the Diagnosis and Treatment of Chronic HF ha aggiunto l'uso dei test dei peptidi natriuretici (es. BNP) all'elettrocardiogramma e ai raggi x del torace alle linee guida per la diagnosi e l'esclusione delle cardiopatie.¹⁴

Lo studio Breathing Not Properly, uno studio prospettivo multinazionale realizzato su 1586 pazienti, ha convalidato l'utilità clinica della misurazione rapida di BNP, se usata insieme ad altre informazioni cliniche per la diagnosi o l'esclusione del CHF nei reparti di pronto soccorso.¹⁵ Lo studio ha dimostrato che i livelli di BNP erano molto più elevati nei pazienti con successivo CHF che in quelli affetti da dispnea non cardiaca (675 pg/mL contro 110 pg/mL). Il valore di cutoff del BNP, pari a 110 pg/mL, ha dimostrato una sensibilità del 90% e una specificità del 76% nella distinzione del CHF da altre cause di dispnea, mentre il valore di cutoff del 50 pg/mL ha dimostrato un valore predittivo negativo del 96%. Il coefficiente di indecisione tra i medici del pronto soccorso nella formulazione di una diagnosi per i pazienti affetti da dispnea è risultato pari al 43%. Tale coefficiente avrebbe potuto essere ridotto all'11% se i medici avessero potuto conoscere i livelli di BNP. Nelle analisi multivariate, i livelli di BNP hanno sempre permesso di effettuare una diagnosi, anche a seguito della valutazione dell'anamnesi e della visita medica.

I livelli di BNP risultano inoltre elevati in pazienti affetti da disfunzioni del ventricolo sinistro. Tali valori possono essere usati per valutare la gravità del CHF poiché sono correlati alla classe funzionale NYHA (New York Heart Association) e alla prognosi del paziente.¹⁶

Nello studio del 2005 di Steg et al. gli autori indicano che la validità della misurazione del BNP è decisamente superiore alla sola determinazione della frazione di eiezione ventricolare sinistra mediante ecocardiogramma, poiché consente di identificare i pazienti affetti da CHF, indipendentemente dal valore di soglia.¹⁶ L'ecocardiogramma bidimensionale è risultato meno sensibile rispetto alla sola misurazione del BNP nella diagnosi del CHF. Tuttavia, le due variabili presentano un marcato valore diagnostico additivo e, se combinate, assicurano un'accuratezza notevolmente superiore rispetto alle singole metodiche. Ciò suggerisce che può essere opportuno combinare le metodiche laddove possibile.¹⁶

Gli studi inoltre indicano che il BNP viene usato sempre più frequentemente nella valutazione prognostica di pazienti affetti da cardiopatie.¹⁷ Il BNP è un potente indicatore diagnostico di pazienti affetti da CHF a tutti gli stadi della malattia e sembra essere un predittore di sopravvivenza migliore rispetto a molti indicatori prognostici tradizionali, quali la classe funzionale NYHA, i valori di creatinina sierica e probabilmente la frazione di eiezione ventricolare sinistra.¹⁸ Il relativo rischio di decesso aumenta del 35% circa ogni 100 pg/mL di aumento del BNP nei pazienti affetti da CHF.¹⁸ L'aumento dei valori del BNP consente di pronosticare la sopravvivenza nei pazienti non affetti da CHF, con un rischio raddoppiato nei pazienti con un valore BNP di >20 pg/mL.¹⁸

Gli studi hanno inoltre dimostrato che il valore BNP consente di prevedere morbosità e mortalità in altre condizioni cardiovascolari, quali le sindromi coronariche acute e l'infarto miocardico acuto.¹⁹ I pazienti affetti da sindrome coronarica acuta con un aumento dei livelli di BNP presentano un coefficiente di complicazioni cardiache e una mortalità post infarto miocardico più elevati.

Quando un pannello di neurormoni (inclusi BNP e catecolammine) è stato misurato da uno a quattro giorni dopo un infarto acuto, il BNP era l'unico predittore indipendente della frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF <40%) ed è stato il predittore più efficace di decesso entro quattro mesi dopo l'infarto.²⁰ In 2.525 pazienti con IMA, l'importanza dell'innalzamento del BNP era correlata a mortalità, insufficienza cardiaca e infarto ricorrente sia a 30 giorni che a 10 mesi.⁸ Una strategia di combinazione di EF e BNP ha migliorato la stratificazione del rischio rispetto all'utilizzo del singolo elemento.²¹

VALORI PREVISTI

Popolazione non affetta da cardiopatie

I campioni di plasma di 890 soggetti (465 femmine, 425 maschi) cui non era stata diagnosticata alcuna cardiopatia, sono stati esaminati con l'analisi AxSYM® BNP. Questa popolazione comprendeva pazienti non ospedalizzati con disturbi renali (non in dialisi), diabete, ipertensione e pneumopatia cronica ostruttiva. I livelli di BNP dei pazienti affetti da disturbi renali, diabete, ipertensione e pneumopatia cronica ostruttiva non erano statisticamente diversi da quelli della popolazione di soggetti apparentemente sani. I dati di questo studio sono stati riassunti nella seguente tabella.*

Popolazione non affetta da cardiopatie - Tutte le età (gruppo di età)						
	Tutti	Età <45	Età 45-54	Età 55-64	Età 65-74	Età 75+
Dimensioni del campione (N=)	890	205	146	171	248	120
Mediano (pg/mL)	21	17	9	24	23	31
Media (pg/mL)	39	28	21	37	47	63
DS (pg/mL)	66	36	30	48	80	109
95° percentile	135	85	87	119	160	254
Percentuale < 100 pg/mL	91,5%	96,6%	95,2%	94,2%	87,1%	83,3%
Minimo (pg/mL)	0	0	0	0	0	0
Massimo (pg/mL)	907	263	142	380	907	837

Popolazione non affetta da cardiopatie - Maschi (gruppo di età)						
	Tutti	Età <45	Età 45-54	Età 55-64	Età 65-74	Età 75+
Dimensioni del campione (N=)	425	107	71	94	115	38
Mediano (pg/mL)	14	12	1	17	21	37
Media (pg/mL)	30	23	9	26	47	49
DS (pg/mL)	61	34	14	45	96	51
95° percentile	104	73	40	80	150	121
Percentuale < 100 pg/mL	94,8%	97,2%	100,0%	97,9%	88,7%	89,5%
Minimo (pg/mL)	0	0	0	0	0	0
Massimo (pg/mL)	907	200	57	380	907	254

Popolazione non affetta da cardiopatie - Femmine (gruppo di età)						
	Tutti	Età <45	Età 45-54	Età 55-64	Età 65-74	Età 75+
Dimensioni del campione (N=)	465	98	75	77	133	82
Mediano (pg/mL)	26	23	23	37	23	25
Media (pg/mL)	46	34	34	51	46	69
DS (pg/mL)	70	37	36	48	63	126
95° percentile	150	89	111	155	159	266
Percentuale < 100 pg/mL	88,4%	95,9%	90,7%	89,6%	85,7%	80,5%
Minimo (pg/mL)	0	0	0	0	0	0
Massimo (pg/mL)	837	263	142	230	374	837

* I dati sono rappresentativi, poiché i risultati effettivi dei laboratori possono differire da quelli indicati.

A causa delle differenze anagrafiche della popolazione, il range di riferimento deve essere definito dai singoli laboratori.

Popolazione affetta da cardiopatie

I campioni di plasma di 693 soggetti affetti da cardiopatie (231 femmine, 462 maschi) sono stati esaminati con l'analisi AxSYM BNP. Tutti i pazienti di questa popolazione sono stati classificati in base al sistema di classificazione funzionale pubblicato dalla New York Heart Association (NYHA).²² Questo sistema suddivide i pazienti affetti da cardiopatie in quattro categorie di progressione della patologia (classi I-IV) in base a una valutazione soggettiva dei segni e sintomi clinici del paziente. I dati di questo studio sono stati riassunti nella seguente tabella.*

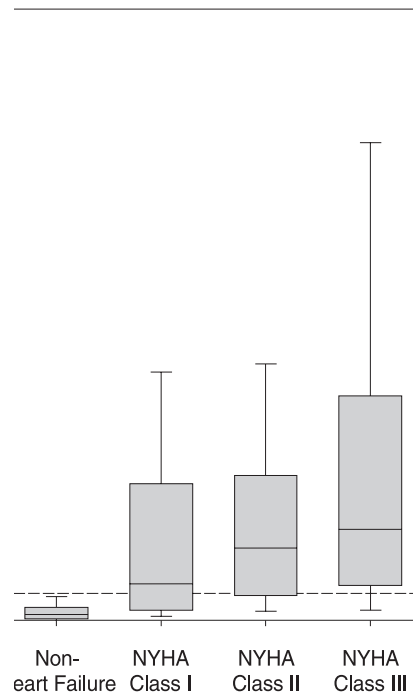
Popolazione affetta da cardiopatie - Tutti					
Classe funzionale NYHA					
	Tutti	I	II	III	IV
Dimensioni del campione (N=)	693	124	319	190	60
Mediano (pg/mL)	298	133	266	335	1531
Media (pg/mL)	578	320	432	656	1635
DS (pg/mL)	771	388	574	841	1097
5° percentile	14	9	15	12	188
95° percentile	2154	1257	1534	2516	>4000
Percentuale ≥ 100 pg/mL	74,2%	58,1%	73,0%	79,0%	98,3%
Minimo (pg/mL)	0	3	0	0	14
Massimo (pg/mL)	>4000	1651	>4000	>4000	>4000

Popolazione affetta da cardiopatie - Maschi					
Classe funzionale NYHA					
	Tutti	I	II	III	IV
Dimensioni del campione (N=)	462	94	215	121	32
Mediano (pg/mL)	268	122	258	293	1645
Media (pg/mL)	524	314	409	597	1646
DS (pg/mL)	719	390	539	821	1032
5° percentile	12	9	14	22	265
95° percentile	1976	1281	1356	2288	3654
Percentuale ≥ 100 pg/mL	71,0%	56,4%	70,7%	76,0%	96,9%
Minimo (pg/mL)	0	3	0	0	14
Massimo (pg/mL)	>4000	1408	3782	>4000	>4000

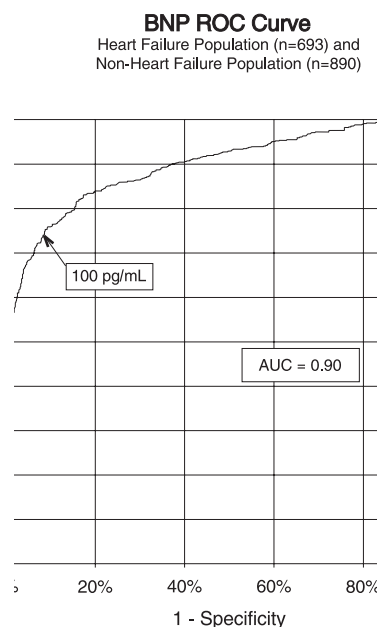
Popolazione affetta da cardiopatie - Femmine					
Classe funzionale NYHA					
	Tutti	I	II	III	IV
Dimensioni del campione (N=)	231	30	104	69	28
Mediano (pg/mL)	385	174	298	466	1408
Media (pg/mL)	685	341	481	760	1623
DS (pg/mL)	858	388	641	870	1186
5° percentile	16	14	21	12	244
95° percentile	2593	1022	2031	2718	>4000
Percentuale ≥ 100 pg/mL	80,5%	63,3%	77,9%	84,1%	100,0%
Minimo (pg/mL)	0	10	0	0	173
Massimo (pg/mL)	>4000	1651	>4000	>4000	>4000

* I dati sono rappresentativi, poiché i risultati effettivi dei laboratori possono differire da quelli indicati.

Il grafico che segue mostra un diagramma Box and Whisker della popolazione dello studio clinico, suddiviso in base alla classificazione NYHA. La linea tratteggiata rappresenta 100 pg/mL, la soglia di decisione suggerita per il test AxSYM BNP. A conferma di quanto indicato in precedenza ²³, questi dati mostrano che le concentrazioni di BNP tendono ad aumentare in funzione del livello della classificazione NYHA. Questa analisi indica che le misurazioni BNP forniscono informazioni obiettive e utili per valutare la gravità delle cardiopatie.



I dati raccolti dal suddetto studio clinico sono stati usati per generare la curva ROC (Receiver Operating Characteristic) comparativa tra le soglie di decisione BNP e la sensibilità e la specificità cliniche, come mostra il grafico seguente. In questo studio l'analisi del BNP ha rispettivamente dimostrato una sensibilità e specificità cliniche del 74,2% e 91,5% per una soglia di decisione di 100 pg/mL. L'area sotto la curva (AUC) è di 0,90 (da 0,86 a 0,92, 95% CI).



Le soluzioni di calibrazione i-STAT BNP sono tracciabili ad uno standard di riferimento interno preparato gravimetricamente con BNP sintetico. Lo standard di riferimento interno è stato assegnato a singoli valori in modo da consentire un allineamento con l'analisi ARCHITECT BNP e una soglia di decisione pari a 100 pg/mL.

I dati pubblicati dalla American Heart Association nel documento "2000 Heart and Stroke Statistical Update" sono stati utilizzati per effettuare uno studio su una popolazione di soggetti affetti e non da cardiopatie, della stessa età²⁴ e in funzione della struttura delle età della popolazione degli Stati Uniti.²⁵ Le distribuzioni dell'età nella popolazione impiegata sono state all'incirca le seguenti: i soggetti di età inferiore a 45 anni rappresentavano il 9%, i soggetti tra i 45 e i 54 anni rappresentavano l'11%, i soggetti tra i 55 e i 64 anni rappresentavano il 22%, i soggetti tra i 65 e i 74 anni rappresentavano il 26%, mentre i soggetti di oltre 75 rappresentavano il 32%. L'AUC combinata risultante era di 0,87 (da 0,85 a 0,90, 95% CI).

La sensibilità e la specificità cliniche riferite a una soglia di decisione di 100 pg/mL sono illustrate nella seguente tabella.*

Maschi (gruppo di età)						
	Tutti	Età <45	Età 45-54	Età 55-64	Età 65-74	Età 75+
Sensibilità	71,0% (328/462)	47,1% (8/17)	57,1% (24/42)	57,3% (51/89)	70,6% (115/163)	86,1% (130/151)
Intervallo di confidenza 95%	Da 66,6 a 75,1%	Da 23,0 a 72,2%	Da 41,0 a 72,3%	Da 46,4 a 67,7%	Da 62,9 a 77,4%	Da 79,5 a 91,2%
Specificità	94,8% (403/425)	97,2% (104/107)	100,0% (71/71)	97,9% (92/94)	88,7% (102/115)	89,5% (34/38)
Intervallo di confidenza 95%	Da 92,3 a 96,7%	Da 92,0 a 99,4%	Da 94,9 a 100,0%	Da 92,5 a 99,7%	Da 81,5 a 93,8%	Da 72,5 a 97,1%

Femmine (gruppo di età)						
	Tutti	Età <45	Età 45-54	Età 55-64	Età 65-74	Età 75+
Sensibilità	80,5% (186/231)	44,4% (4/9)	73,3% (11/15)	50,0% (13/26)	80,6% (58/72)	91,7% (100/109)
Intervallo di confidenza 95%	Da 74,8 a 85,4%	Da 13,7 a 78,8%	Da 44,9 a 92,2%	Da 29,9 a 70,1%	Da 69,5 a 88,9%	Da 84,9 a 96,2%
Specificità	88,4% (411/465)	95,9% (94/98)	90,7% (68/75)	89,6% (69/77)	85,7% (114/133)	80,5% (66/82)
Intervallo di confidenza 95%	Da 85,1 a 91,2%	Da 89,9 a 98,9%	Da 81,7 a 96,2%	Da 80,6 a 95,4%	Da 78,6 a 91,2%	Da 70,3 a 88,4%

* I dati sono rappresentativi, poiché i risultati effettivi dei laboratori possono differire da quelli indicati.

Caratteristiche

I dati relativi alla precisione sono stati raccolti nel seguente modo: Copie di ogni controllo sono stati analizzate quotidianamente per un periodo di 20 giorni, per ciascun gruppo di 3 lotti di cartucce, per un totale di 434 cicli di test. Di seguito sono riportati i dati statistici medi.

I dati relativi all'imprecisione nel sangue intero sono stati raccolti nel seguente modo: i campioni di sangue intero di 5 donatori sani sono stati arricchiti con concentrazioni di BNP basse, medie e alte per ottenere 15 campioni, ognuno dei quali è stato analizzato con 10 cartucce i-STAT BNP provenienti da un unico lotto di cartucce (sono stati impiegati tre lotti di cartucce). La concentrazione BNP media all'interno del campione variava da 84 a 3925 pg/mL, mentre l'imprecisione all'interno del campione (%CV) variava da 3,4 a 9,4%. La concentrazione e l'imprecisione BNP medie erano rispettivamente pari a 1464 pg/mL e 6,5%.

I dati di confronto metodologico sono stati raccolti usando le linee guida CLSI EP9-A2.²⁶ Campioni di sangue venoso sono stati raccolti in provette a vuoto EDTA ed analizzati in doppio con il sistema i-STAT. Una parte del campione è stata centrifugata e il plasma così isolato è stato analizzato in doppio con il sistema i-STAT e con il metodo di confronto entro 1 ora dal prelievo. L'analisi di regressione di Deming²⁷ è stata eseguita sulla prima copia di ogni campione. Nella tabella del confronto metodologico, n corrisponde al numero di campioni nel primo gruppo di dati, Sxx ed Syy si riferiscono alle stime di imprecisione basate sulle copie rispettivamente del metodo comparativo e del metodo i-STAT. Sy.x è l'errore standard della stima e r è il coefficiente di correlazione.* Il confronto metodologico varia da sito a sito, a seconda delle differenze di manipolazione dei campioni, della calibrazione del metodo di confronto e di altre variabili specifiche del sito.

L'analisi i-STAT BNP è stata progettata per la quantificazione del BNP nei campioni di sangue intero o di plasma. I campioni di sangue prelevati da 25 donatori apparentemente sani sono stati usati per preparare una serie di campioni per il confronto del sangue intero e del plasma. I campioni di sangue intero (non arricchito) e di plasma di ciascun donatore ottenuti mediante centrifugazione sono stati analizzati in doppio mediante le cartucce i-STAT BNP. Un campione di sangue intero è stato quindi arricchito con BNP e, dopo un breve periodo di equilibratura, è stato preparato un campione di plasma mediante centrifugazione. Contemporaneamente i campioni di sangue intero e di plasma sono stati analizzati in doppio. Sono stati utilizzati tre lotti di cartucce i-STAT BNP e un singolo lotto per ciascun donatore. I risultati della regressione di Deming dei dati di correlazione tra sangue intero e plasma (asse x) sono riassunti qui di seguito per tutti i campioni ([BNP] < 5000 pg/mL) e a parte per i campioni con [BNP] < 1000 pg/mL.

*Si riassume di seguito come promemoria l'usuale avvertimento relativo all'impiego dell'analisi di regressione. Per ogni analita, "se i dati vengono raccolti su un range limitato, la stima dei parametri di regressione è relativamente imprecisa e può essere soggetta a errore. Quindi le previsioni ricavate dalle stime possono non essere valide".²⁶ Il coefficiente di correlazione, r, può essere utilizzato come guida per la valutazione dell'adeguatezza del range del metodo di confronto nel superare il problema. Orientativamente il range di dati può essere considerato adeguato se $r > 0,975$.

Dati Precision (pg/mL)

Controllo acquoso	Media	%CV (nel corso dell'analisi)	%CV (totale)
Livello 1	126	9,0	11,1
Livello 2	1551	6,6	8,1
Livello 3	3337	8,0	9,8

Confronto metodologico

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

Equivalenze tra sangue intero e plasma (asse X)

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

Sensibilità analitica

Il limite del controllo (detto comunemente sensibilità analitica) è stato stimato a 14 pg/mL, calcolando due volte l'imprecisione totale determinata usando un materiale plasmatico privo di BNP (misurato a <5 pg/mL BNP) per uno studio sull'imprecisione di 20 giorni effettuato utilizzando tre diversi lotti di cartucce BNP e 6 i-STAT 1 Analyzer.

Specificità analitica

Il metodo BNP è specifico per il peptide natriuretico di tipo B. Le seguenti proteine muscolari, sottoposte a test con concentrazioni pari a 1000 pg/mL e 20000 pg/mL, non hanno rilevato alcuna reattività incrociata per il BNP: ANP, CNP e pro-BNP N-terminal.

Recupero

La linearità di diluizione del test i-STAT BNP è stata studiata utilizzando campioni di sangue intero EDTA e di plasma provenienti da 3 donatori diversi. Per ciascun donatore, sono stati preparati il campione originale con BNP negativa e un campione arricchito con BNP. Questo processo ha prodotto tre campioni di sangue intero con BNP positiva, successivamente sottoposti a test in doppio per ognuno dei tre lotti di cartucce i-STAT BNP diversi. Questi campioni di sangue intero sono stati poi diluiti utilizzando una massa uguale al sangue intero originale non arricchito, e sottoposti a test in doppio. Il recupero di BNP è stato calcolato usando i dati riferiti al sangue intero.

Campione di sangue intero	Concentrazione (pg/mL)	Concentrazione diluita (pg/mL)	% Recupero
A	590	312	106%
B	2765	1429	103%
C	5123	2803	109%

Il plasma proveniente da questi tre donatori è stato unito in tutte le combinazioni in coppia in volumi uguali. Queste combinazioni sono state poi sottoposte a test in doppio per ciascuno dei tre lotti di cartucce i-STAT BNP diversi. Il recupero di BNP per ogni coppia è stato calcolato utilizzando la media dei 6 risultati.

Campione di plasma	Concentrazione pg/mL	Concentrazione diluita (pg/mL)	% Recupero
A	590	—	—
B	2764	—	—
C	5123	—	—
A+B	—	1570	94%
B+C	—	3992	101%
A+C	—	2734	96%

Un campione di plasma è stato arricchito con BNP fino a un valore di circa 5000 pg/mL e la concentrazione è stata determinata dalle misurazioni in doppio effettuate con cartucce i-STAT BNP. Il risultato ottenuto rientra nei 200 pg/mL del valore previsto. Questo campione è stato sottoposto a una serie di diluizioni con plasma fresco e non arricchito allo scopo di ottenere un range di concentrazioni specifico. La concentrazione di ciascun campione/diluizione è stata calcolata in base alla concentrazione misurata nella soluzione iniziale e nelle diluizioni. I campioni diluiti sono quindi stati misurati con le cartucce i-STAT BNP (N = 6-10). La procedura è stata ripetuta con un campione di sangue intero. I risultati di queste analisi sono riepilogati nella tabella seguente.

Campione	Diluizione	Calcolato [BNP] (pg/mL)	Misurato [BNP] (pg/mL)	% Recupero
Plasma	1	52	57	110%
Plasma	2	104	114	110%
Plasma	3	259	265	103%
Plasma	4	518	560	108%
Plasma	5	1036	1002	97%
Plasma	6	2072	2277	110%
Plasma	7	3107	3384	109%
Plasma	8	4143	4222	102%
Sangue intero	1	44	41	93%
Sangue intero	2	88	88	100%
Sangue intero	3	269	287	107%
Sangue intero	4	537	554	103%
Sangue intero	5	725	720	99%
Sangue intero	6	1450	1367	94%
Sangue intero	7	3042	2826	93%
Sangue intero	8	4056	3856	95%

Limiti del test

La frequenza di risultati eliminati è influenzata dalla pressione atmosferica. La percentuale di risultati eliminati può aumentare ad altitudini elevate (pressione barometrica bassa) e può diventare persistente qualora l'analisi venga effettuata oltre i 2286 metri sopra il livello del mare. Nel caso in cui la mancata disponibilità dei risultati sia inaccettabile, Abbott Point of Care raccomanda di avvalersi di un metodo analitico alternativo.

I campioni provenienti da pazienti che sono stati esposti ad animali o che sono stati oggetto di procedure terapeutiche o diagnostiche che impiegano immunoglobuline o reagenti derivati da immunoglobuline possono contenere anticorpi, ad esempio HAMA o altri anticorpi eterofili, che possono interferire con i test immunodiagnostici e produrre risultati errati.²⁸⁻³⁴ È stata segnalata la generazione di anticorpi potenzialmente interferenti in risposta alle infezioni batteriche.²⁸ Anche se questo prodotto contiene

reagenti che minimizzano l'effetto di questi interferenti e algoritmi QC progettati per rilevarne gli effetti, la possibilità di interferenze in grado di causare risultati errati dovrebbe essere valutata con attenzione in caso di incoerenze nelle informazioni cliniche.

Campioni parzialmente coagulati possono dare letture elevate di BNP al di sopra del range di riferimento, nonché errori dei codici di controllo della qualità. Per evitare che ciò accada, dopo aver iniettato il campione di sangue intero in una provetta di raccolta EDTA, capovolgere delicatamente il campione almeno 10 volte, per garantire la miscelazione uniforme dell'anticoagulante.

I campioni emolizzati grossolanamente possono provocare una riduzione dell'attività della fosfatasi alcalina, riducendo così il rilevamento di BNP, aumentando gli antecedenti dell'esame e/o i codici di controllo della qualità.

Gli ematocriti nel range 0 - 60% PCV non influiscono sui risultati. Per i campioni con livelli di ematocriti al di sopra di questo range, è stato riscontrato un aumento dell'imprecisione del test e dei codici di controllo della qualità.

Durante l'analisi, l'analizzatore deve poggiare su una superficie piana con il display rivolto verso l'alto. Se l'analizzatore viene spostato durante il test, è possibile che aumenti la frequenza di risultati eliminati o di codici di controllo della qualità. La posizione orizzontale viene mantenuta anche qualora l'analizzatore venga collocato nell'alloggiamento del downloader/recharger.

La misurazione del BNP deve essere effettuata prima del trattamento con nesiritide (Natrecor), un ricombinante del BNP, oppure 2 ore dopo tale trattamento.³⁵

Test delle interferenze

È stato riscontrato che le seguenti sostanze non incidono significativamente (meno del 10%) sul metodo BNP se aggiunte ad un pool di plasma contenente circa 1000 pg/mL di peptide natriuretico di tipo B, alle concentrazioni indicate:

Gli studi sulle interferenze sono stati eseguiti in base alle linee guida CLSI EP7-A.³⁶

Composto	Livello di analisi ($\mu\text{mol/L}$ salvo indicazione contraria)
Acetaminofene	1660
Allopurinolo	294
Ampicillina	152
Acido ascorbico	227
Acido acetilsalicilico	3330
Atenololo	37,6
Caffeina	308
Captopril	23
Cloramfenicol	155
Diclofenac	169
Digoxina	6,15
Dopamina	5,87
Enalaprilato	0,86
Eritromicina	81,6
Furosemide	181
Eparina di sodio	90 U/mL
Ibuprofene	2425
Isosorbide dinitrato	636
Metildopa	71
Nicotina	6,2
Nifedipina	1156
Fenitoina	198
Propranolol	7,71
Acido salicilico	4340
Teofillina	222
Verapamil	4,4
Warfarin	64,9

Bibliografia

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 è un marchio commerciale di 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