

B-TYPE NATRIURETISK PEPTID/(BNP)

Bruksområde

i-STAT BNP-testen er en *in vitro* diagnostisk test for kvantitativ måling av b-type natriuretisk peptid (BNP) i helblod- eller plasmaprøver med EDTA som antikoagulant. BNP-målinger kan brukes som hjelpemiddel ved diagnostisering og vurdering av den kongestive hjertesviktens alvorlighetsgrad.

Metodeforklaring

i-STAT BNP-testkassetten bruker en ELISA-metode (Enzyme-Linked ImmunoSorbant Assay) på to steder. Antistoffer som er spesifikke for BNP, er plassert på en elektrokjemisk sensor fabrikkert på en silisumbrikke. Et antistoff / alkalisk fosfatase-enzymkonjugat som er spesifikt for en separat del av BNP-molekylet, er også avleiret et annet sted på sensorens silisumbrikke. Fullblods- eller plasmaprøven bringes i kontakt med sensorene, som får enzymkonjugatet til å løse seg opp i prøven. BNP i prøven blir merket med alkalisk fosfatase og fanges opp på overflaten av den elektrokjemiske sensoren i en inkuberingsperiode på ca. sju minutter. Prøven vaskes av sensorene, i likhet med overskytende enzymkonjugat. I vaskevæsken finnes det et substrat for det alkaliske fosfataseenzymet. Enzymet som er bundet til antistoff-/antigen-/antistoff-sandwichen, spalter substratet og frigjør et elektrokjemisk påvisbart produkt. Den elektrokjemiske (amperometriske) sensoren måler dette enzymproduktet, som er proporsjonalt med konsentrasjonen av BNP i prøven.

Innhold

Hver i-STAT BNP-kassett har et prøveinnløp, sensorer for å påvise BNP som beskrevet ovenfor og alle nødvendige reagenser som trengs for å utføre testen. Kassetten inneholder en buffer og konserveringsmidler. En liste over reaktive ingredienser er angitt nedenfor:

Reaktiv ingrediens	Biologisk kilde	Minste mengde
Antistoff / alkalisk fosfatasekonjugat	Murint IgG: Sauetarm	0,009 µg
IgG	Kaprint IgG: Murint IgG	8,5 µg: 8 µg
Natriumaminofenylfosfat	Ikke relevant	0,9 mg
Heparin	Svinetarm	0,45 IU
IgM	Murint IgM	0,3 µg

Meteorologisk sporbarhet

i-STAT-systemtesten for B-type natriuretisk peptid (BNP) måler BNP-konsentrasjon i plasma eller plasmafraksjonen av EDTA-antikoagulert fullblod (måleenheter: pg/mL eller ng/L) for *in vitro*-diagnostisk bruk. BNP-verdier som tildeles i-STATs kontroller og kalibreringskontrollmaterialer, er sporbare til i-STATs arbeidskalibrator klargjort fra syntetisk BNP (Peptide International, Louisville, KY, kat.nr. 4212v). i-STAT-systemets kontroller og kalibreringskontrollmaterialer er validert for bruk bare med i-STAT-Systemet, og tildelte verdier er kanskje ikke utbyttbare med andre metoder. Mer informasjon om meteorologisk sporbarhet er tilgjengelig fra Abbott Point of Care Inc.



Rapporterbart område

i-STAT BNP-testen vil rapportere 15 til 5000 pg/mL (ng/L). Prøver under det rapporterbare området vil gi «<15 pg/mL» på analysatorens visningsskjerm. Prøver over det rapporterbare området vil gi «>5000 pg/mL».

Referanseområde

Fullblods- og plasmaprøver fra 165 tilsynelatende friske givere ble analysert. Det øvre 95 % referanseområdet ble bestemt til å være 50 pg/mL (ng/L).

Merk: Hver institusjon bør fastsette sitt eget referanseområde ved hjelp av i-STAT BNP-analysen.

Klinisk signifikans

Kongestiv hjertesvikt (CHF) er et komplekst klinisk syndrom som fører til redusert minuttvolum som er utilstrekkelig til å tilfredsstille kroppens metabolske behov.¹ Det kan skyldes dysfunksjon av hver ventrikel i systole (sammentrekning), diastole (avslapning) eller begge.² Den vanligste underliggende årsaken til CHF er koronararteriesykdom. Andre årsaker omfatter hypertensjon, myokarditt, hjerteklaffsykdom og idiopatisk (ukjent).³

Felles symptomer omfatter paroksysmal nattlig dyspné (PND), ortopné, dyspné ved anstrengelse (DOE), nattlig hoste og perifert ødem.² Kliniske tegn omfatter forhøyet halsvenetrykk, pipelyd ved lungeauskultasjon, forekomst av en tredje hjertelyd og perifert ødem.² Dessverre er disse tegnene og symptomene variable, og når de er til stede, kan ikke-spesifikke og andre kliniske enheter som kronisk obstruktiv lungesykdom gi et lignende klinisk bilde.⁴

B-type natriuretisk peptid (BNP) inngår i en familie av strukturelt lignende peptidnevrohormoner som også omfatter atrielt natriuretisk peptid (ANP) og C-type natriuretisk peptid (CNP), som har som funksjon å regulere blodtrykk, elektrolyttbalanser og væskevolum. ANP oppbevares i granulater i forkamrene (atriene) og frisettes hurtig som svar på atriestrek. Til sammenligning syntetiseres, oppbevares og frisettes BNP primært av det ventrikulære myokardiet som svar på volumutvidelse og trykkoverbelastning.¹ Pre-pro-BNP (134 aminosyrer) syntetiseres i de kardielle myocyttene og behandles til et forstadiemolekyl av pro-BNP (108 aminosyrer). pro-BNP spaltes deretter til det fysiologisk aktive BNP (32 aminosyrer) og et N-terminalt fragment kalt N-terminal pro-BNP (76 aminosyrer).³

En rekke kliniske utprøvinger antyder den potensielle kliniske nytten av plasma-BNP i:

1. diagnostiseringen av dyspné og CHF^{4,5}
2. påvisningen av venstreventrikulær systolisk og diastolisk dysfunksjon^{6,7}
3. prognosen for pasienter med CHF og akutte koronarsyndromer^{8,9} og
4. overvåking av behandling for CHF-pasienter^{10,11}

Flere studier fastsetter verdien av BNP for å lette diagnostiseringen av CHF hos pasienter med dyspné.¹² Davis et al. målte nivåer av ANP og BNP hos 52 pasienter med akutt dyspné.^{12,13} De fant at BNP-konsentrasjoner i plasma ved innleggelse gjenspeilte sluttdiagnosen mer nøyaktig enn ejeksjonsfraksjonsnivåer (EF) eller ANP-plasmakonsentrasjoner. Morrison et al. viste også at rask testing av BNP kan bidra til å differensiere pulmonale fra kardielle etiologier av dyspné.⁴ Dessuten har ekspertgruppen fra European Society of Cardiology for diagnostisering og behandling av kronisk HF inkludert bruk av testing av natriuretisk peptid (f.eks. BNP) sammen med elektrokardiografi og brystrøntgen i sine retningslinjer for diagnostisering eller utelukkelse av HF.¹⁴

Breathing Not Properly-studien, en multinasjonal prospektiv studie av 1586 pasienter, validerte den kliniske nytten av hurtig måling av BNP, brukt sammen med annen klinisk informasjon, til diagnostisering eller utelukkelse av CHF på akuten.¹⁵ BNP-nivåene var mye høyere hos pasienter med etterfølgende CHF enn hos pasienter med ikke-kardiell dyspné (675 pg/mL vs. 110 pg/mL). En BNP-avskjæringsverdi på 110 pg/mL hadde en sensitivitet på 90 % og en spesifisitet på 76 % for å differensiere CHF fra andre årsaker til dyspné, og en avskjæringsverdi på 50 pg/mL hadde en negativ predikativ verdi på 96 %. Det var en 43 % ubeslutsomhetsprosent blant leger på akuten som prøvde å stille en diagnose hos pasienter med dyspné. Dersom BNP-nivåene hadde vært tilgjengelige for disse legene, ville ubeslutsomhetsprosenten ha blitt redusert til 11 %. Ved multivariabelanalyse bidro BNP-nivåene alltid til diagnostiseringen, også etter å ha tatt hensyn til historikken og den fysiske undersøkelsen.

BNP-nivåene er også forhøyet hos pasienter med venstreventrikulær dysfunksjon, og verdiene kan brukes til å vurdere alvorlighetsgraden av CHF siden de korrelerer med både New York Heart Association (NYHA)-funksjonsklasse og -pasientprognose.¹⁶

Steg et al. indikerte i 2005 at BNP-måling jevnt over er bedre enn en enkelt ekkokardiografisk bestemmelse av venstreventrikulær EF ved identifisering av pasienter med CHF, uansett terskelverdi.¹⁶ Todimensjonal ekkokardiografi var mindre sensitiv enn en enkelt bestemmelse av BNP ved diagnostisering av CHF. De to variablene har imidlertid markert additiv diagnostisk verdi, og kombinert har de en svært forbedret nøyaktighet sammenlignet med hver av de andre metodene alene. Dette antyder sterkt at de bør brukes sammen der det er relevant.¹⁶

Studier indikerer videre at BNP også har en voksende rolle ved prognostisk vurdering av pasienter med hjertesvikt.¹⁷ BNP er en kraftig prognostisk indikator for pasienter med CHF i alle faser av sykdommen og later til å være en bedre prediktor for overlevelse enn mange tradisjonelle prognostiske indikatorer, f.eks. New York Heart Association-klasse, serumkreatininverdier og muligens venstreventrikulær ejeksjonsfraksjon.¹⁸ Den relative risikoen for dødsfall øker med rundt 35 % for hver 100 pg/mL økning i BNP hos pasienter med CHF.¹⁸ Forhøyede BNP-verdier predikerer også overlevelseshraten for pasienter som ikke er kjent for å ha CHF, med doblet risiko hos pasienter med en BNP-verdi > 20 pg/mL.¹⁸

BNP har også vært påvist å predikere morbiditet og mortalitet ved andre kardiovaskulære tilstander, f.eks. akutte koronarsyndromer og akutt hjerteinfarkt.¹⁹ ACS-pasienter med forhøyede BNP-nivåer har en høyere rate hjertekomplikasjoner og høyere mortalitet etter myokardinfarkt.

Da et panel av nevrohormoner (herunder BNP og katekolaminer) ble målt én til fire dager etter akutt infarkt, var BNP den eneste uavhengige predikatoren for venstreventrikulær ejeksjonsfraksjon (VVEF < 40 %) og den kraftigste predikatoren for dødsfall innen fire måneder etter infarkt.²⁰ Hos 2525 AMI-pasienter korrelerte størrelsen på BNP-forhøyning med mortalitet, hjertesvikt og tilbakevendende infarkt etter både 30 dager og 10 måneder.⁸ En strategi for å kombinere EF og BNP forbedret risikostratifiseringen utover bruk av hver enkelt av disse alene.²¹

FORVENTEDE VERDIER

Gruppe uten hjertesvikt

Plasmaprøver fra 890 pasienter (465 kvinner og 425 menn) som ikke hadde blitt diagnostisert med hjertesvikt, ble testet med AxSYM® BNP-analysen. Denne befolkningen omfattet ikke-innlagte pasienter med nyresykdom (ikke på dialyse), diabetes, hypertensjon og kronisk obstruktiv lungesykdom. BNP-nivåene for pasientene med nyresykdom, diabetes, hypertensjon og kronisk obstruktiv lungesykdom var ikke statistisk forskjellige fra gruppen med tilsynelatende friske personer. Dataene fra denne studien er oppsummert i tabellen nedenfor.*

Gruppe uten hjertesvikt – alle (aldersgruppe)						
	Alle	< 45 År	45-54 År	55-64 År	65-74 År	75+ År
Prøvestørrelse (N=)	890	205	146	171	248	120
Median (pg/mL)	21	17	9	24	23	31
Gjennomsnitt (pg/mL)	39	28	21	37	47	63
SD (pg/mL)	66	36	30	48	80	109
95-prosentil	135	85	87	119	160	254
Prosent < 100 pg/mL	91,5%	96,6%	95,2%	94,2%	87,1%	83,3%
Minimum (pg/mL)	0	0	0	0	0	0
Maksimum (pg/mL)	907	263	142	380	907	837

Gruppe uten hjertesvikt – menn (aldersgruppe)						
	Alle	< 45 År	45-54 År	55-64 År	65-74 År	75+ År
Prøvestørrelse (N=)	425	107	71	94	115	38
Median (pg/mL)	14	12	1	17	21	37
Gjennomsnitt (pg/mL)	30	23	9	26	47	49
SD (pg/mL)	61	34	14	45	96	51
95-prosentil	104	73	40	80	150	121
Prosent < 100 pg/mL	94,8%	97,2%	100,0%	97,9%	88,7%	89,5%
Minimum (pg/mL)	0	0	0	0	0	0
Maksimum (pg/mL)	907	200	57	380	907	254

Gruppe uten hjertesvikt – kvinner (aldersgruppe)						
	Alle	< 45 År	45-54 År	55-64 År	65-74 År	75+ År
Prøvestørrelse (N=)	465	98	75	77	133	82
Median (pg/mL)	26	23	23	37	23	25
Gjennomsnitt (pg/mL)	46	34	34	51	46	69
SD (pg/mL)	70	37	36	48	63	126
95-prosentil	150	89	111	155	159	266
Prosent < 100 pg/mL	88,4%	95,9%	90,7%	89,6%	85,7%	80,5%
Minimum (pg/mL)	0	0	0	0	0	0
Maksimum (pg/mL)	837	263	142	230	374	837

* Representative data. Resultatene i hvert enkelt laboratorium kan avvike fra disse dataene.

På grunn av demografiske befolkningsforskjeller bør referanseområdet fastsettes ved hvert laboratorium.

Gruppe med hjertesvikt

Plasmaprøver fra 693 pasienter med diagnostisert hjertesvikt (231 kvinner og 462 menn) ble testet med AxSYM BNP-analysen. Alle pasientene i denne gruppen ble kategorisert i henhold til det funksjonelle klassifiseringssystemet publisert av New York Heart Association (NYHA).²² Dette systemet deler inn hjertesviktpasienter i én av fire kategorier av økende sykdomsprogresjon (klasse I til IV) basert på en subjektiv vurdering av pasientens kliniske tegn og symptomer. Dataene fra denne studien er oppsummert i tabellen nedenfor.*

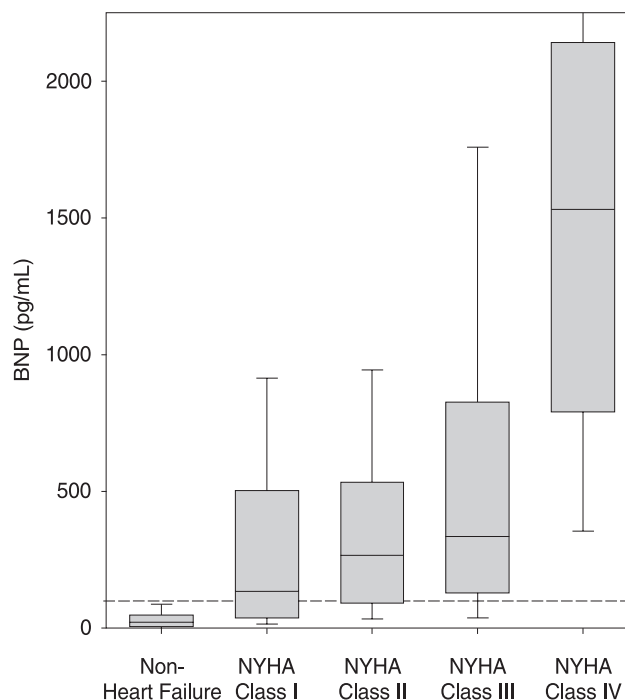
Gruppe med hjertesvikt – alle					
NYHA-funksjonsklasse					
	Alle	I	II	III	IV
Prøvestørrelse (N=)	693	124	319	190	60
Median (pg/mL)	298	133	266	335	1531
Gjennomsnitt (pg/mL)	578	320	432	656	1635
SD (pg/mL)	771	388	574	841	1097
5-prosentil	14	9	15	12	188
95-prosentil	2154	1257	1534	2516	> 4000
Prosent ≥ 100 pg/mL	74,2%	58,1%	73,0%	79,0%	98,3%
Minimum (pg/mL)	0	3	0	0	14
Maksimum (pg/mL)	> 4000	1651	> 4000	> 4000	> 4000

Gruppe med hjertesvikt – menn					
NYHA-funksjonsklasse					
	Alle	I	II	III	IV
Prøvestørrelse (N=)	462	94	215	121	32
Median (pg/mL)	268	122	258	293	1645
Gjennomsnitt (pg/mL)	524	314	409	597	1646
SD (pg/mL)	719	390	539	821	1032
5-prosentil	12	9	14	22	265
95-prosentil	1976	1281	1356	2288	3654
Prosent ≥ 100 pg/mL	71,0%	56,4%	70,7%	76,0%	96,9%
Minimum (pg/mL)	0	3	0	0	14
Maksimum (pg/mL)	> 4000	1408	3782	> 4000	> 4000

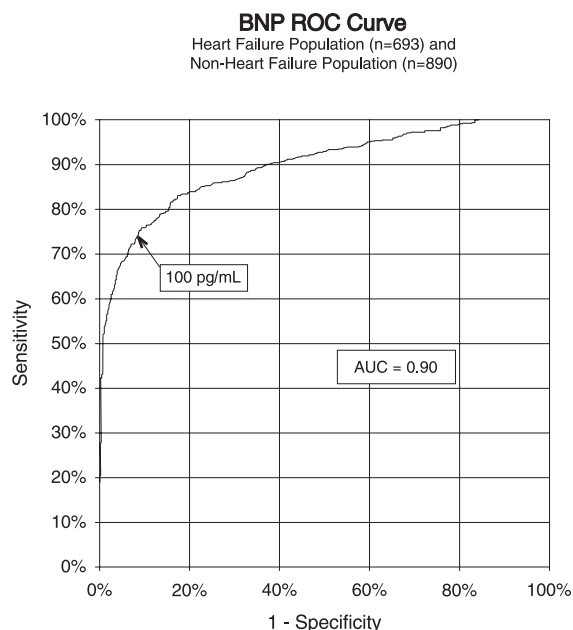
Gruppe med hjertesvikt – kvinner					
NYHA-funksjonsklasse					
	Alle	I	II	III	IV
Prøvestørrelse (N=)	231	30	104	69	28
Median (pg/mL)	385	174	298	466	1408
Gjennomsnitt (pg/mL)	685	341	481	760	1623
SD (pg/mL)	858	388	641	870	1186
5-prosentil	16	14	21	12	244
95-prosentil	2593	1022	2031	2718	> 4000
Prosent $\geq$ 100 pg/mL	80,5%	63,3%	77,9%	84,1%	100,0%
Minimum (pg/mL)	0	10	0	0	173
Maksimum (pg/mL)	> 4000	1651	> 4000	> 4000	> 4000

* Representative data. Resultatene i hvert enkelt laboratorium kan avvike fra disse dataene.

En bokstegning av gruppen i den kliniske studien, inndelt etter NYHA-klassifiseringen, presenteres i diagrammet nedenfor. Den stiplede linjen representerer 100 pg/mL, den foreslåtte beslutningsterskelen for AxSYM BNP-analysen. Disse dataene viser en progressiv økning i BNP-konsentrasjoner med økninger i NYHA-klassifiseringer, noe som underbygger tidligere litteraturreporter²³. Denne analysen angir at BNP-målinger gir objektiv informasjon som kan benyttes ved vurdering av hjertesviktens alvorlighetsgrad.



Data fra den ovenstående kliniske studien ble brukt til å generere ROC-kurven for BNP-beslutningsterskler sammenlignet med klinisk sensitivitet og klinisk spesifisitet slik det fremgår av følgende diagram. Ved en beslutningsterskel på 100 pg/mL viste BNP-analysen en klinisk sensitivitet og spesifisitet på henholdsvis 74,2 % og 91,5 % i denne studien. Området under kurven (AUC) er 0,90 (0,86 til 0,92, 95 % CI).



i-STAT BNP-kalibratorene er sporbare til en intern referansestandard som er klargjort gravimetrisk med syntetisk BNP. Den interne referansestandard gjennomgikk en engangs verditildeling for å innrette seg etter ARCHITECT BNP-analysen med en beslutningsterskel på 100 pg/mL.

Det ble utført en aldersmatchet analyse av gruppene med og uten hjertesvikt basert på dataene publisert av American Heart Association i Heart and Stroke Statistical Update fra 2000²⁴ og i henhold til aldersstrukturen i den amerikanske befolkningen.²⁵ Aldersfordelingen i gruppen for tiltenkt bruk er omtrent slik: Personer under 45 år utgjør 9 %, personer i aldersgruppen 45–54 år utgjør 11 %, personer i aldersgruppen 55–64 år utgjør 22 %, personer i aldersgruppen 65–74 år utgjør 26 %, og personer som er 75 år eller eldre, utgjør 32 %. Den resulterende kombinerte AUC er 0,87 (0,85 til 0,90, 95 % CI).

Den kliniske sensitiviteten og spesifisiteten ved bruk av en beslutningsterskel på 100 pg/mL er presentert i tabellen nedenfor.*

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

Kvinner (aldersgruppe)						
	Alle	< 45 År	45-54 År	55-64 År	65-74 År	75+ År
Sensitivitet	80,5% (186/231)	44,4% (4/9)	73,3% (11/15)	50,0% (13/26)	80,6% (58/72)	91,7% (100/109)
95 % konfidensintervall	74,8 til 85,4%	13,7 til 78,8%	44,9 til 92,2%	29,9 til 70,1%	69,5 til 88,9%	84,9 til 96,2%
Spesifisitet	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 % konfidensintervall	85,1 til 91,2%	89,9 til 98,9%	81,7 til 96,2%	80,6 til 95,4%	78,6 til 91,2%	70,3 til 88,4%

* Representative data. Resultatene i hvert enkelt laboratorium kan avvike fra disse dataene.

Ytelsesegenskaper

Presisjonsdata ble samlet inn på følgende måte: Duplikater av hver kontroll ble testet daglig i en periode på 20 dager for hvert av 3 kassettpartier, dvs. totalt 434 replikaer. Gjennomsnittsstatistikken er presentert nedenfor.

Unøyaktighetsdata for fullblod ble samlet inn på følgende måte: Fullblodsprøver fra 5 friske givere ble tilsatt i lave, middels og høye BNP-konsentrasjoner, som ga 15 prøver, og hver ble målt i 10 i-STAT BNP-kassetter fra et enkelt kassettparti. Tre kassettpartier ble benyttet. Den gjennomsnittlige BNP-konsentrasjonen i prøven var i området 84–3925 pg/mL, og unøyaktigheten (%CV) i prøven var i området 3,4 til 9,4 %. Den gjennomsnittlige BNP-konsentrasjonen og unøyaktigheten var henholdsvis 1464 pg/mL og 6,5 %.

Metodesammenligningsdata ble samlet inn i henhold til CLSI-veiledning EP9-A2.²⁶ Venøse blodprøver ble tatt i EDTA-tømmingsrør og analysert to ganger på i-STAT-systemet. En del av prøven ble sentrifugert, og det separerte plasmaet ble analysert to ganger på i-STAT-systemet og med sammenligningsmetoden innen 1 time etter prøvetaking. Deming-regresjonsanalyse²⁷ ble utført på den første replikaen av hver prøve. I metodesammenligningstabellen er n antallet prøver i det første datasettet, og Sxx og Syy henviser til anslagene av unøyaktighet basert på duplikatene av henholdsvis sammenlignings- og i-STAT-metoden. Sy,x er standardfeilen i anslaget, og r er korrelasjonskoeffisienten.* Metodesammenligninger kan variere fra sted til sted på grunn av forskjeller i prøvehåndtering, kalibrering av sammenligningsmetode og andre stedsspesifikke variabler.

i-STAT BNP-analysen er beregnet på kvantitering av BNP i fullblods- eller plasmaprøver. En serie prøver for sammenligning av fullblods- og plasmaresultater ble klargjort fra blod tappet fra 25 nominelt friske givere. For hver giver ble fullblod (uten tilsetning) og plasma oppnådd via sentrifugering først kjørt samtidig i dupliserte i-STAT BNP-testkassetter. En fullblodsprøve ble deretter tilsatt BNP, og etter en kort ekvibreringsperiode ble det klargjort en plasmaprøve ved sentrifugering, og fullblods- og plasmaprøvene ble kjørt samtidig som duplikat. Tre partier av i-STAT BNP-testkassetter ble brukt med et enkelt parti som ble brukt for hver giver. Resultatene av Deming-regresjon av korrelasjonsdata for fullblod vs. plasma (x-akse) er oppsummert nedenfor for alle prøvene ([BNP] < 5000 pg/mL) og separat for prøver med [BNP] < 1000 pg/mL.

*Den vanlige advarselen om bruk av regresjonsanalyse er oppsummert her som en påminnelse. For enhver analytt, «hvis dataene er et smalt område, er anslaget av regresjonsparameterne relativt upresist og kan være skjevt. Derfor kan antakelser på grunnlag av anslag være ugyldige.»²⁶ Korrelasjonskoeffisienten, r, kan brukes som veiledning for å vurdere om sammenligningsmetodeområdet er tilstrekkelig til å avhjelpe problemet. Som en veiledning kan dataområdet regnes som tilstrekkelig hvis $r > 0,975$.

Presisjonsdata (pg/mL)

Vandig kontroll	Gjennomsnitt	%CV (innenfor en kjøring)	%CV (totalt)
Nivå 1	126	9,0	11,1
Nivå 2	1551	6,6	8,1
Nivå 3	3337	8,0	9,8

Metodesammenligning

Abbott ARCHITECT	
N	433
Gjennomsnitt (pg/mL)	482,1
Sxx (pg/mL)	38,1
Syy (pg/mL)	97,6
Helling	0,971
Skjæringspunkt	-14,4
Sy.x	198,0
Xmin	5
Xmaks	4797,7
Korrelasjon, r	0,972

Ekvivalens av fullblod og plasma (x-akse)

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

Analytisk sensitivitet

Blindprøvegrensen (vanligvis kalt analytisk sensitivitet) ble anslått til 14 pg/mL ved å beregne to ganger den totale unøyaktigheten bestemt ved bruk av et BNP-reduisert plasmamateriale (målt til å være < 5 pg/mL BNP) i løpet av en 20-dagers unøyaktighetsstudie ved bruk av tre separate partier av BNP-kassetter og seks i-STAT 1-analysatorer.

Analytisk spesifisitet

BNP-metoden er spesifikk for B-typen av natriuretisk peptid. Følgende muskelproteiner ble testet ved konsentrasjoner på både 1000 pg/mL og 20 000 pg/mL og funnet å ha ingen påvisbar kryssreaktivitet for BNP: ANP, CNP og N-terminal pro-BNP.

Gjenfinning

i-STAT BNP-testens fortynningslinearitet ble undersøkt ved bruk av EDTA-fullblodsprøver og -plasmaprøver fra tre separate givere. For hver giver ble den opprinnelige BNP-negative prøven og en BNP-prøve med tilsetning klargjort. Denne prosessen ga tre BNP-positive fullblodsprøver, som deretter ble analysert to ganger for hvert av de tre separate i-STAT BNP-kassettpartiene. Disse fullblodsprøvene ble deretter fortynnet ved bruk av en like stor masse av det opprinnelige fullblodet uten tilsetning og analysert to ganger. Ut fra disse fullblodsdataene ble BNP-gjenfinningen beregnet.

Fullblodsprøve	Konsentrasjon (pg/mL)	Fortynnet konsentrasjon (pg/mL)	% gjenfinning
A	590	312	106%
B	2765	1429	103%
C	5123	2803	109%

Plasmaet fra disse tre giverne ble kombinert i alle parvise kombinasjoner i like volumer. Disse kombinasjonene ble deretter analysert to ganger for hvert av de tre separate i-STAT CK-MB-kassettpartiene. BNP-gjenfinningen for hvert par ble beregnet ved å bruke gjennomsnittet av de seks resultatene.

Plasmablodprøve	Konsentrasjon (pg/mL)	Fortynnet konsentrasjon (pg/mL)	% gjenfinning
A	590	—	—
B	2764	—	—
C	5123	—	—
A + B	—	1570	94%
B + C	—	3992	101%
A + C	—	2734	96%

En plasmaprøve ble tilsatt BNP med en verdi på ca. 5000 pg/mL, og konsentrasjonen ble bestemt ved dobbeltmålinger med i-STAT BNP-testkassetter. Resultatet ble påvist å være innenfor 200 pg/mL av det tiltenkte målet. Denne prøven ble utsatt for en serie fortynninger med nytt plasma uten tilsetning for å klargjøre en rekke konsentrasjoner. Konsentrasjonen av hver prøve/fortynning ble beregnet basert på den målte konsentrasjonen av utgangsløsningen og de utførte fortynningene. De fortynnede prøvene ble deretter målt i i-STAT BNP-testkassetter (N = 6–10). Prosedyren ble gjentatt med en fullblodsprøve. Resultatene av disse forsøkene er oppsummert i tabellen nedenfor.

Prøve	Fortynning	Beregnet [BNP] (pg/mL)	Målt [BNP] (pg/mL)	% gjenfinning
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%
Fullblod	1	44	41	93%
Fullblod	2	88	88	100%
Fullblod	3	269	287	107%
Fullblod	4	537	554	103%
Fullblod	5	725	720	99%
Fullblod	6	1450	1367	94%
Fullblod	7	3042	2826	93%
Fullblod	8	4056	3856	95%

Testbegrensninger

Frekvensen av undertrykte resultater påvirkes av atmosfærisk trykk. Frekvensen av undertrykte resultater kan øke ved høyere høyde over havet (reduisert barometrisk trykk) og kan bli vedvarende hvis testingen utføres over 7500 fot (2286 meter) over havnivå. Når utilgjengelige resultater er uakseptabelt, anbefaler Abbott Point of Care å ha en alternativ testmetode tilgjengelig.

Prøver fra pasienter som har vært eksponert for dyr, eller som har mottatt terapeutiske eller diagnostiske prosedyrer som benytter immunglobuliner eller reagenser avledet fra immunglobuliner, kan inneholde antistoffer, f.eks. HAMA eller andre heterofile antistoffer, som kan forstyrre immunanalyser og gi feilaktige resultater.²⁸⁻³⁴ Dannelse av potensielt forstyrrende antistoffer som svar på bakterieinfeksjoner er rapportert.²⁸ Siden dette produktet inneholder reagenser som minimerer effekten av disse interfererende stoffene, og kvalitetskontrollalgoritmer beregnet på å påvise effektene av dem, bør muligheten for interferens som forårsaker feilaktige resultater, evalueres nøye i tilfeller der det er inkonsekvenser i den kliniske informasjonen.

Delvis koagulerte prøver kan føre til forhøyede BNP-avlesninger over referanseområdet, i tillegg til feil i kvalitetskontrollkoder. For å hindre dette i å skje bør prøven snus forsiktig minst 10 ganger for å sikre at antikoaguleringsmiddelet blir løst opp jevnt ved tapping av fullblodprøven i et EDTA-prøvetakingsrør.

Svært hemolyserte prøver kan føre til redusert alkalisk fosfataseaktivitet, noe som gir redusert påvisning av BNP, økte analysebakgrunner og/eller kvalitetskontrollkoder.

Det er påvist at hematokritter i området 0-60% PCV ikke påvirker resultater. Prøver med hematokritnivåer over dette området har vist økninger i testunøyaktigheten og kvalitetskontrollkodene.

Analysatoren må forbli på en jevn overflate med skjermen vendt opp under testing. Bevegelse av analysatoren under testing kan øke frekvensen av undertrykte resultater eller kvalitetskontrollkoder. En jevn overflate inkluderer kjøring av den håndholdte enheten i nedlasteren/laderen.

Målinger av BNP bør skje før rekombinant BNP-behandling med nesiritid (Natreacor), eller 2 timer etter behandling.³⁵

Interferenstesting

Følgende stoffer ble påvist å ha ingen vesentlig effekt (mindre enn 10 %) på BNP-metoden når de ble tilsatt en plasmagruppe som inneholdt ca. 1000 pg/mL av B-typen av natriuretisk peptid, ved de angitte konsentrasjonene:

Interferensstudier ble basert på CLSI-veiledning EP7-A.³⁶

Forbindelse	Testnivå (µmol/L med mindre annet er angitt)
Acetaminofen	1660
Allopurinol	294
Ampicillin	152
Askorbinsyre	227
Acetylsalisylsyre	3330
Atenolol	37,6
Koffein	308
Kaptopril	23
Kloramfenikol	155
Diklofenak	169
Digoksin	6,15
Dopamin	5,87
Enalaprilat	0,86
Erytromycin	81,6
Furosemid	181
Natriumheparin	90 U/mL
Ibuprofen	2425
Isosorbiddinitrat	636
Metyldopa	71
Nikotin	6,2
Nifedipin	1156
Fenytoin	198
Propranolol	7,71
Salisylsyre	4340
Teofyllin	222
Verapamil	4,4
Warfarin	64,9

Referanser

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. SB-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-dokument 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-dokument EP7-A [ISBN 1-56238-480-5]. Clinical and Laboratory Standards Institute, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898, USA 2002.

i-STAT is a trademark of the Abbott group of companies.



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



Emergo Europe
Prinsessegracht 20
2514 AP Haag
Nederland



©2019 Abbott Point of Care Inc. Med enerett. Trykt i USA