

NATRIURETISK PEPTID AV B-TYP / (BNP)

Avsedd användning

i-STAT BNP-testet är ett *in vitro*-diagnostiskt test för den kvantitativa mätningen av Natriuretisk peptid av B-typ (BNP) i helblod eller plasmaprov med EDTA som antikoagulant. BNP-mätningar kan användas som hjälp vid diagnos och bedömning av svårighetsgraden av blodstockande hjärtsvikt.

Förklaring av metoden

i-STAT BNP-testkassett använder en dubbelsidig enzymkopplad immunosorberande analysmetod (ELISA). Antikroppar specifika för BNP finns på en elektrokemisk sensor som är monterad på ett silikonchips. Även placerad på ett annat ställe på sensorsilikonchipset är ett antikropp-/alkaliskt fosfatasenzym som konjugerar specifikt med en separat del av BNP-molekylen. Helblods- eller plasmaprovet förs i kontakt med sensorerna och tillåter enzymet att konjugera och lösas upp i provet. BNP inne i provet märks med alkalisk fosfatas och fångas upp på ytan av ytan på den elektrokemiska sensorn under en inkubationstid av cirka sju minuter. Provet, liksom överblivet enzymkonjugat, tvättas bort från sensorerna. I tvättvätskan finns ett substrat för den alkaliska fosfatasenzymen. Enzymet som är bundet till antikropp/antigen/antikropp sandwichuppbbyggnaden spjälkar substratet och frigör en produkt som går att upptäcka på elektrokemisk väg. Den elektrokemiska (amperometrisk) sensorn mäter denna enzymprodukt, vilken är proportionell till koncentrationen av BNP i provet.

Innehåll

Varje i-STAT BNP-kassett innehåller en provöppning, sensorer för att upptäcka BNP enligt beskrivningen ovan och alla de nödvändiga reagenser som behövs för att genomföra testet. Kassetten innehåller en buffert och konserveringsmedel. En lista med reaktiva ingredienser finns uppräknade nedan:

Reaktiv beståndsdel	Biologisk källa	Minsta mängd
Antikropp/alkaliskt fosfataskonjugat	Mus-IgG : Nötkreaturstarm	0,009 µg
IgG	Get-IgG : Mus-IgG	8,5 µg : 8 µg
Natriumaminofenylfosfat	Ej tillämpligt	0,9 mg
Heparin	Svintarm	0,45 IU
IgM	Mus-IgM	0,3 µg

Metrologisk spårbarhet

i-STAT-systemtestet för mätningen av natriuretisk peptid av B-typ (BNP) mäter substansmängd-koncentrationen av BNP i plasma eller plasmafraktionen i EDTA-antikoagulerat helblod (måtenheter: pg/mL eller ng/L) för *in vitro*-diagnostiskt bruk. BNP-värden som angivits för i-STAT-enhetens kontroller och kalibreringsbekräftelsematerial härrör från i-STAT-enhetens fungerande kalibrator tillverkad av syntetisk BNP (Peptide International, Louisville, KY, Cat# 4212v). i-STAT-systemkontroller och kalibreringsbekräftelsematerial är endast utvärderade för användning med i-STAT-systemet och angivna värden kanske inte kan bytas ut mot andra metoder. Ytterligare information om metrologisk spårbarhet kan erhållas från Abbott Point of Care Inc.

Mätområden

i-STAT BNP-testet mäter från 15 till 5 000 pg/mL (ng/L). Prov under gällande mätområde visar "< 15 pg/mL" på analysatorskärmen. Prover över rapporterad område visar "> 5 000 pg/mL".

Referensområde

Helblods- och plamsaprov från 165 till synes friska donatorer analyserades. Det övre 95 % referensområdet bestämdes till 50 pg/mL (ng/L).

Observera! Varje sjukhus bör fastställa sitt eget referensområde genom att använda i-STAT BNP-analysen.

Klinisk signifikans

Kronisk hjärtsvikt (CHF) är ett komplext kliniskt syndrom som leder till minskad hjärtminutvolym, vilket blir otillräckligt för att uppfylla kroppens metabola behov.¹ Det kan vara orsakat av dysfunktion av ventrikeln i systole (kontraktion), diastole (viloläge) eller både och.² Den vanligaste underliggande orsaken till CHF är kranskärslssjukdom. Andra orsaker innefattar: hypertoni, myokardit, hjärtklaffssjukdom och idiopatiska orsaker (okända).³

Vanliga symtom omfattar: paroxysmal nattlig dyspne (PND), ortopné, dyspne vid ansträngning (DOE), nattlig hosta och perifer ödem.² Kliniska tecken omfattar förhöjt jugularventryck, rassel vid lungauskultation, en tredje hjärtton och perifer ödem.² Olyckligtvis varierar dessa symtom och när de förekommer är de ospecifika som andra kliniska begrepp, t ex kronisk obstruktiv lungsjukdom, vilket kan ge en liknande klinisk bild.⁴

Natriuretisk peptid av B-typ (BNP) är en i en familj av strukturmässigt liknande neurohormonpeptider som också omfattar atrial natriuretisk peptid (ANP) och natriuretisk peptid av C-typ (CNP), vars funktion är att reglera blodtryck, elektrolytbalansen och vätskevolymen. ANP lagras i granula i atrium och frisätts snabbt som svar på atrial ansträngning. BNP däremot syntetiseras, lagras och frisätts huvudsakligen i det ventrikulära myokardiet som svar på volymökning och trycköverbastning.¹ Pre-pro-BNP (134 aminosyror) syntetiseras i de kardiella myocyterna och omvandlas till en pro-BNP- (108 aminosyror) prekursor-molekyl. Pro-BNP spjälkas därefter till det fysiologiskt aktiva BNP (32 aminosyror) och ett N-terminal-fragment som betecknas N-Terminal pro-BNP (76 aminosyror).³

Omfattande kliniska prövningar pekar på den potentiellt kliniska användbarheten av plasma-BNP vid:

1. diagnostisering av dyspne och CHF^{4,5}
2. upptäckt av vänsterventrikulär systolisk och diastolisk dysfunktion^{6,7}
3. prognos av patienter med CHF och akuta koronarsyndrom^{8,9} och
4. behandlingsövervakning av CHF-patienter^{10,11}

En mängd studier fastslår värdet av BNP för att underlätta dignostiseringen av CHF hos patienter med dyspne.¹² Davis o.a mätte ANP- och BNP-nivåerna hos 52 patienter med akut dyspne.^{12,13} De fann att inströmmande plasmakoncentrationer av BNP mer noggrant reflekterade den slutliga diagnosen än ejektionsfraktionsnivån (EF) eller plasmakoncentrationerna av ANP. Morrison o.a. visade också att den snabba testen av BNP kunde vara en hjälp att differentiera pulmonella från kardiella etiologier av dyspne.⁴ Dessutom har "The Task Force of the European Society of Cardiology for the Diagnosis and Treatment of Chronic HF" inkluderat användningen av natriuretisk peptidtestning (t.ex. BNP) tillsammans med elektrokardiografi och bröst-röntgen i sina riktlinjer för diagnostisering eller uteslutande av HF.¹⁴

"The Breathing Not Properly" -studien, en multinationell framåtblickande studie med 1 586 patienter, bekräftade den kliniska nyttan med en snabb mätning av BNP som används tillsammans med annan klinisk information för diagnostisering eller uteslutande av CHF på akutmottagningen¹⁵. BNP-nivåerna var betydligt högre hos patienter med påföljande CHF än hos dem med icke-kardiell dyspne (675 pg/mL jämfört med 110 pg/mL). Ett gränsvärde för BNP på 110 pg/mL hade en sensitivitet på 90 % och en specificitet på 76 % för att differentiera CHF från andra orsaker till dyspne, och ett gränsvärde på 50 pg/mL hade ett negativt förutsägbart värde på 96 %. Det förelåg en 43 % oförmåga att diagnostisera patienter med dyspne bland läkarna på akutmottagningen. Hade BNP-nivåer funnits tillgängliga för dessa läkare hade oförmågan minskat till 11 %. I flervariantstester bidrog alltid BNP-nivåerna till diagnostiseringen även efter hänsyn tagen till bakgrund och fysisk undersökning.

BNP-nivåerna är också förhöjda hos patienter med vänsterventrikulär dysfunktion, och värdena kan användas för att fastställa svårighetsgraden av CHF eftersom de korrelerar med både "New York Heart Association" (NYHA) funktionsklassificering och patientprognos.¹⁶

Steg o.a. antydde 2005 att BNP-mätning är genomgående överlägsen en ekokardiografisk bestämning av vänsterventrikulär EF vid identifiering av patienter med CHF, oavsett tröskelvärde.¹⁶ Två-dimensionell ekokardiografi var mindre känslig än en enstaka bestämning av BNP vid diagnostisering av CHF. Emellertid har de två variablerna tillfört ytterligare diagnostiska värden och när de kombineras ger det en betydligt förbättrad noggrannhet jämfört med metoderna var för sig. Detta understryker verkligen att där så är möjligt skall dessa två variabler användas tillsammans.¹⁶

Studier visar också att BNP har en växande roll i prognosvärderingen av patienter med hjärtfel.¹⁷ BNP är en stark prognosindikator för patienter med CHF i alla stadier av sjukdomen, och tycks ge en bättre förutsägelse av överlevnad än många traditionella prognosindikatorer som "New York Heart Association class", serumkreatininvärden och möjlig vänsterventrikulär ejektionsfraktion.¹⁸ Den relativa risken för dödsfall stiger med omkring 35 % för varje 100 pg/mL ökning av BNP hos patienter med CHF.¹⁸ Förhöjda BNP-värden förutsäger också överlevnaden hos patienter som inte vet om att de har CHF, med en fördubblad risk hos patienter med ett BNP-värde > 20 pg/mL.¹⁸

BNP har också visat sig förutsäga morbiditeten och mortaliteten vid andra kardiovaskulära tillstånd som akuta kranskärslssyndrom och akut hjärtinfarkt.¹⁹ ACS-patienter med förhöjda BNP-nivåer har en högre frekvens av hjärtskomplikationer och en högre mortalitet efter hjärtinfarkt.

När en panel med neurohormoner (inklusive BNP och katekolaminer) mättes en till fyra dagar efter akut infarkt var BNP den enda oberoende prediktorn för slagvolym i vänster kammare (LVEF < 40 %) och var den kraftfullaste prediktorn för dödsfall inom fyra månader efter infarkt.²⁰ Bland 2 525 AMI-patienter korrelerade magnituden för förhöjd BNP med dödlighet, hjärtsvikt och återkommande infarkt vid både 30 dagar och tio månader.⁸ En strategi som gick ut på att kombinera EF och BNP förbättrade riskstratifieringen jämfört med när endast ett alternativ användes.²¹

FÖRVÄNTADE VÄRDEN

Ej hjärtsjuk population

Plasmaprover från 890 personer (465 kvinnor, 425 män), som inte hade diagnostiserats med hjärtfel, testades med AxSYM® BNP-analysen. Denna population omfattade icke-hospitaliserade patienter med njursjukdom (inte på dialys), diabetes, hypertoni och kronisk obstruktiv lungsjukdom. BNP-nivåerna för patienterna med njursjukdom, diabetes, hypertoni och kronisk obstruktiv lungsjukdom var inte statistiskt annorlunda än hos populationen av till synes friska personer. Data från denna studie sammanfattas i tabellen nedan.*

Ej hjärtsjuk population – Alla (Åldersgrupp)						
	Alla	< 45 Ålder	45 – 54 Ålder	55 – 64 Ålder	65 – 74 Ålder	75 + Ålder
Provstorlek (N=)	890	205	146	171	248	120
Medeltal (pg/mL)	21	17	9	24	23	31
Medelvärde (pg/mL)	39	28	21	37	47	63
Standardavvikelse (pg/mL)	66	36	30	48	80	109
95:e percentilen	135	85	87	119	160	254
Procenttal < 100 pg/mL	91,5 %	96,6 %	95,2 %	94,2 %	87,1 %	83,3 %
Minimum (pg/mL)	0	0	0	0	0	0
Maximum (pg/mL)	907	263	142	380	907	837

Ej hjärtsjuk population – Män (Åldersgrupp)						
	Alla	< 45 Ålder	45 – 54 Ålder	55 – 64 Ålder	65 – 74 Ålder	75 + Ålder
Provstorlek (N=)	425	107	71	94	115	38
Medeltal (pg/mL)	14	12	1	17	21	37
Medelvärde (pg/mL)	30	23	9	26	47	49
Standardavvikelse (pg/mL)	61	34	14	45	96	51
95:e percentilen	104	73	40	80	150	121
Procenttal < 100 pg/mL	94,8 %	97,2 %	100,0 %	97,9 %	88,7 %	89,5 %
Minimum (pg/mL)	0	0	0	0	0	0
Maximum (pg/mL)	907	200	57	380	907	254

Ej hjärtsjuk population – Kvinnor (Åldersgrupp)						
	Alla	< 45 Ålder	45 – 54 Ålder	55 – 64 Ålder	65 – 74 Ålder	75 + Ålder
Provstorlek (N=)	465	98	75	77	133	82
Medeltal (pg/mL)	26	23	23	37	23	25
Medelvärde (pg/mL)	46	34	34	51	46	69
Standardavvikelse (pg/mL)	70	37	36	48	63	126
95:e percentilen	150	89	111	155	159	266
Procenttal < 100 pg/mL	88,4 %	95,9 %	90,7 %	89,6 %	85,7 %	80,5 %
Minimum (pg/mL)	0	0	0	0	0	0
Maximum (pg/mL)	837	263	142	230	374	837

* Representativa data, resultat i enskilda laboratorier kan avvika från dessa data.

På grund av demografiska populationsskillnader ska ett referensområde utarbetas på varje laboratorium.

Population med hjärtfel

Plasmaprov från 693 individer med diagnostiserade hjärtfel (231 kvinnor, 462 män) testades med AxSYM BNP-testet. Alla patienter i denna population kategoriserades enligt funktionsklassificeringssystemet som publicerats av "New York Heart Association" (NYHA).²² Detta system delar in de hjärtsjuka patienterna i en av fyra kategorier med stigande sjukdomsutveckling (klasser I till IV) baserat på subjektiva värderingar av patientens kliniska tecken och symptom. Data från denna studie sammanfattas i tabellen nedan.*

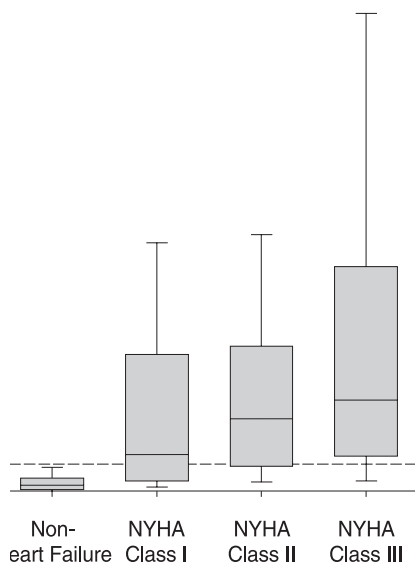
Population med hjärtfel – Alla					
NYHA funktionsklassificering					
	Alla	I	II	III	IV
Provstorlek (N=)	693	124	319	190	60
Medeltal (pg/mL)	298	133	266	335	1 531
Medelvärde (pg/mL)	578	320	432	656	1 635
Standardavvikelse (pg/mL)	771	388	574	841	1 097
5:e percentilen	14	9	15	12	188
95:e percentilen	2 154	1 257	1 534	2 516	> 4 000
Procenttal ≥ 100 pg/mL	74,2 %	58,1 %	73,0 %	79,0 %	98,3 %
Minimum (pg/mL)	0	3	0	0	14
Maximum (pg/mL)	> 4 000	1 651	> 4 000	> 4 000	> 4 000

Population med hjärtfel – Män					
NYHA funktionsklassificering					
	Alla	I	II	III	IV
Provstorlek (N=)	462	94	215	121	32
Medeltal (pg/mL)	268	122	258	293	1 645
Medelvärde (pg/mL)	524	314	409	597	1 646
Standardavvikelse (pg/mL)	719	390	539	821	1 032
5:e percentilen	12	9	14	22	265
95:e percentilen	1 976	1 281	1 356	2 288	3 654
Procenttal $\geq$ 100 pg/mL	71,0 %	56,4 %	70,7 %	76,0 %	96,9 %
Minimum (pg/mL)	0	3	0	0	14
Maximum (pg/mL)	> 4 000	1 408	3 782	> 4 000	> 4 000

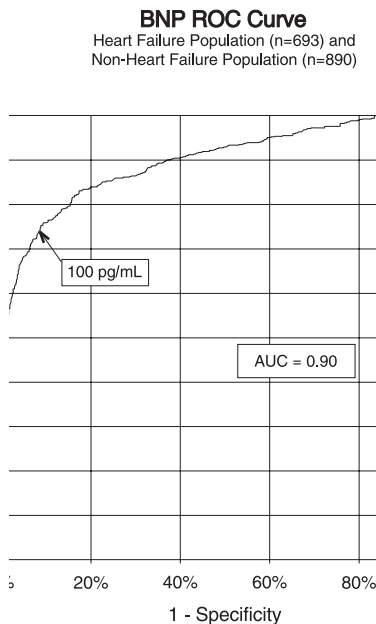
Population med hjärtfel – Kvinnor					
NYHA funktionsklassificering					
	Alla	I	II	III	IV
Provstorlek (N=)	231	30	104	69	28
Medeltal (pg/mL)	385	174	298	466	1 408
Medelvärde (pg/mL)	685	341	481	760	1 623
Standardavvikelse (pg/mL)	858	388	641	870	1 186
5:e percentilen	16	14	21	12	244
95:e percentilen	2 593	1 022	2 031	2 718	> 4 000
Procenttal $\geq$ 100 pg/mL	80,5 %	63,3 %	77,9 %	84,1%	100,0 %
Minimum (pg/mL)	0	10	0	0	173
Maximum (pg/mL)	> 4 000	1 651	> 4 000	> 4 000	> 4 000

* Representativa data, resultat i enskilda laboratorier kan avvika från dessa data.

En ruta och kurva med den kliniska studiepopulationen nedbruten med NYHA-klassificering visas i följande diagram. Den streckade linjen representerar 100 pg/mL, den föreslagna beslutströskeln gäller AxSYM BNP-analysen. Med stöd i tidigare litteraturrapporter,²³ visar dessa data en progressiv ökning av BNP-koncentrationerna med ökningar i NYHA-klassificeringarna. Denna analys visar att BNP-mätningar ger objektiv information som kan användas i bedömningen av hjärtsjukdomens svårighetsgrad.



Data från ovanstående kliniska studie användes för att skapa en "Receiver Operating Characteristic" (ROC)-kurva för BNP-beslutströsklar jämfört med klinisk sensitivitet och klinisk specificitet (se följande diagram). Vid en beslutströskel på 100 pg/mL, visade BNP-analysen en klinisk sensitivitet och specificitet på respektive 74,2 % och 91,5 % i denna studie. Ytan under kurvan (AUC) är 0,90 (0,86 till 0,92, 95 % CI).



i-STAT BNP-kalibratorer är spårbara mot en intern referensstandard som har framtagits gravimetriskt med syntetiskt BNP. Den interna referensstandardens genomgick en engångs värdetilldelning för att stämma överens med ARCHITECT BNP-analysen med en beslutströskel på 100 pg/mL.

En åldersmatchande analys av populationer med och utan hjärtbesvär utfördes baserat på den data som publicerades av "American Heart Association" i "2 000 Heart and Stroke Statistical Update"²⁴ och enligt åldersstrukturen av USAs population.²⁵ Åldersfördelningen i den tilltänkta användarpopulationen ser ut ungefär som följer: personer yngre än 45 år omfattar 9 %, personer mellan 45 och 54 år omfattar 11 %, personer mellan 55 och 64 år omfattar 22 %, personer mellan 65 och 74 år omfattar 26 % och personer äldre än 75 år omfattar 32 %. Det sammantagna resultatet (AUC) är 0,87 (0,85 till 0,90, 95 % CI).

Den kliniska sensitiviteten och specificiteten med en beslutströskel på 100 pg/mL presenteras i följande tabell.*

Män (Åldersgrupp)						
	Alla	< 45 Ålder	45 – 54 Ålder	55 – 64 Ålder	65 – 74 Ålder	75 + Ålder
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 till 75,1 %	23,0 till 72,2 %	41,0 till 72,3 %	46,4 till 67,7 %	62,9 till 77,4 %	79,5 till 91,2 %
Specificitet	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 till 96,7 %	92,0 till 99,4 %	94,9 till 100,0 %	92,5 till 99,7 %	81,5 till 93,8 %	75,2 till 97,1 %

Kvinnor (Åldersgrupp)						
	Alla	< 45 Ålder	45 – 54 Ålder	55 – 64 Ålder	65 – 74 Ålder	75 + Ålder
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 till 85,4 %	13,7 till 78,8 %	44,9 till 92,2 %	29,9 till 70,1 %	69,5 till 88,9 %	84,9 till 96,2 %
Specificitet	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 till 91,2 %	89,9 till 98,9 %	81,7 till 96,2 %	80,6 till 95,4 %	78,6 till 91,2 %	70,3 till 88,4 %

* Representativa data, resultat i enskilda laboratorier kan avvika från dessa data.

Prestandaegenskaper

Precisionsdata samlades in enligt följande: Duplikat av varje kontroll testades dagligen under en period av 20 dagar för var och en av tre loter med kassetter. Resultat: totalt 434 replikat. Det beräknade statistiska medeltalet presenteras nedan.

Helblodsdata med precisionsbrister samlades in enligt följande: helblodsprov från fem friska donatorer spetsades till låg, mellan och hög BNP-koncentration vilket gav 15 prov, där vart och ett mättes i 10 i-STAT BNP-kassetter från en enda kassettlot. Tre loter med kassetter användes. Medelvärde i BNP-provkoncentrationen låg inom området 84 – 3 925 pg/mL och precisionsbristen inom provet (% CV) låg inom området 3,4 till 9,4 %. Medelkoncentrationen av BNP och precisionsbristen var 1 464 pg/mL respektive 6,5 %.

Metodjämförande data samlades in genom användning av CLSIs riktlinje EP9-A2.²⁶ Venösa blodprov samlades in i EDTA-evakuerade rör och analyserades i duplikat med i-STAT System. En del av proven centrifugerades och den separerade plasman analyserades i duplikat med i-STAT System och den jämförande metoden inom en timme efter insamling. Demings regressionsanalys²⁷ utfördes på det första replikatet av varje prov. I tabellen med metodjämförelser är n antalet prov i den första datauppsättningen, Sxx och Syy hänför sig till uppskattningar av precisionsbrister, vilka baserar på duplikat av de komparativa respektive jämförbara i-STAT-metoderna. Sy.x är uppskattningens standardfel och r är korrelationskoefficienten.* Metodjämförelser kan skilja sig från plats till plats beroende på skillnader vid provhantering, kalibrering av komparativa metoder och andra platsspecifika variabler.

i-STAT-BNP-analysen är konstruerad för kvantifiering av BNP i helblods- eller plasmaprover. En serie av prover för jämförelse av helblods- och plasmareseultat gjordes iordning av blod som tagits från 25 formellt friska donatorer. Helblod (ospetsat) och plasma utvunnet via centrifugering från varje donator kördes först simultant i dubbla i-STAT BNP-testkassetter. Ett helblodsprov spetsades sedan med BNP och efter en kort ekvibreringsperiod gjordes ett plasmaprov iordning genom centrifugering, och helblods- och plasmaproven kördes simultant två och två. Tre loter av i-STAT BNP-testkassetter användes. En lot användes för varje donator. Resultaten av Demings regression för helblod respektive plasma (x-axeln) -korrelationsdata sammanfattas nedan för alla proven ([BNP] < 5 000 pg/mL) och separat för prov med [BNP] < 1 000 pg/mL.

*Den vanliga varningen som gäller vid regressionsanalys sammanfattas här som en påminnelse: För alla analyter gäller att "om datauppgifterna har ett smalt intervall, är uppskattningen av regressionsparametrarna relativt inexact och kan vara avvikande. Således kan förutsägelser som görs från dessa uppskattningar vara ogiltiga".²⁶ Korrelationskoefficienten, r, kan användas som en vägvisare för att uppskatta lämpligheten i den komparativa metodens intervall för att därigenom lösa problemet. Som riktlinje gäller att dataområdet kan anses lämpligt om $r > 0,975$.

Precisionsdata (pg/mL)

Vätskebaserad kontroll	Medelvärde	% CV (inom körningen)	% CV (totalt)
Nivå 1	126	9,0	11,1
Nivå 2	1 551	6,6	8,1
Nivå 3	3 337	8,0	9,8

Metodjämförelse

Abbott ARCHITECT	
N	433
Medelvärde (pg/mL)	482,1
Sxx (pg/mL)	38,1
Syy (pg/mL)	97,6
Lutning	0,971
Skärning	-14,4
Sy.x	198,0
Xmin	5
Xmax	4 797,7
Korrelation, r	0,972

Ekvivalens av helblod och plasma (x-axel)

	Plasma ([BNP] < 5 000 pg/mL)	Plasma ([BNP] < 1 000 pg/mL)
N	49	36
Medelvärde (pg/mL)	776	146
Sxx (pg/mL)	122,0	18,5
Syy (pg/mL)	98,1	16,5
Lutning	0,946	1,01
Skärning	50,2	-0,2
Sy.x	107,3	28,3
Xmin	0	0
Xmax	4 173	922
Korrelation, r	0,997	0,996

Analytisk sensitivitet

Gränsen för blankprov (vanligtvis benämnd analytisk sensitivitet) vid 14 pg/mL genom beräkning av två gånger den totala precisionsbristen fastställd genom att använda BNP-reducerat plasmamaterial (uppmätt att vara < 5 pg/mL BNP) över en 20-dagar lång studie av precisionsbrist med hjälp av tre separata loter med BNP-kassetter och sex i-STAT 1 Analyzers.

Analytisk specificitet

BNP-metoden är specifik för natriuretisk peptid av B-typ. Följande muskelproteiner testades vid både 1 000 pg/mL och 20 000 pg/mL koncentrationer och visade sig inte ha någon märkbar korsreaktivitet med BNP: ANP, CNP och N-terminal pro-BNP.

Återhämtning

i-STAT BNP-testets spädningslinearitet undersöktes genom att använda EDTA-helblods- och plasmaprov tagna från tre separata donatorer. För varje donator preparerades ett BNP-negativt prov och ett BNP-spetsat prov. Denna process gav tre BNP-positiva helblodsprov, vilka därefter analyserades i duplikat för var och en av de tre separata i-STAT BNP-kassettloterna. Dessa helblodsprov späddes sedan ut med lika delar av det ursprungliga ospetsade helblodet och analyserades i duplikat. Från denna helblodsdata beräknades BNP-återhämtningen.

Helblodsprov	Koncentration (pg/mL)	Utspädd koncentration (pg/mL)	% Återhämtning
A	590	312	106 %
B	2 765	1 429	103 %
C	5 123	2 803	109 %

Det plasma som tagits från dessa tre donatorer kombinerades i lika stora volymer och i alla parvisa kombinationer. Dessa kombinationer analyserades därefter i duplikat för var och en av de tre separata i-STAT BNP-kassettloterna. BNP-återhämtningen för varje par beräknades genom att använda medelvärdet för de sex resultaten.

Plasmablodprov	Koncentration (pg/mL)	Utspädd koncentration (pg/mL)	% Återhämtning
A	590	–	–
B	2 764	–	–
C	5 123	–	–
A + B	–	1 570	94 %
B + C	–	3 992	101 %
A + C	–	2 734	96 %

Ett plasmaproov spetsades med BNP till ett värde på cirka 5 000 pg/mL, och koncentrationen fastställdes genom dubbla mätningar med i-STAT BNP-testkassetter. Resultaten visade sig att ligga inom 200 pg/mL av det avsedda målet. Detta prov utsattes för en serie spädningar med färsk ospetsad plasma för att preparera ett antal koncentrationer. Koncentrationen i varje prov/spädning beräknades på den uppmätta koncentrationen av den ursprungliga lösningen och de spädningar som utfördes. De spädda proverna mättes sedan i i-STAT BNP-testkassetter (N = 6 - 10). Proceduren upprepades med ett helblodsprov. Resultaten av dessa försök sammanfattas i följande tabell.

Prov	Spädning	Beräknad [BNP] (pg/mL)	Uppmätt [BNP] (pg/mL)	% Återhämtning
Plasma	1	52	57	110 %
Plasma	2	104	114	110 %
Plasma	3	259	265	103 %
Plasma	4	518	560	108 %
Plasma	5	1 036	1 002	97 %
Plasma	6	2 072	2 277	110 %
Plasma	7	3 107	3 384	109 %
Plasma	8	4 143	4 222	102 %
Helblod	1	44	41	93 %
Helblod	2	88	88	100 %
Helblod	3	269	287	107 %
Helblod	4	537	554	103 %
Helblod	5	725	720	99 %
Helblod	6	1 450	1 367	94 %
Helblod	7	3 042	2 826	93 %
Helblod	8	4 056	3 856	95 %

Testets begränsningar

Antalet uteslutna resultat påverkas av det atmosfäriska trycket. Antalet uteslutna resultat kan öka på högre höjder (sänkt barometriskt tryck) och kan vara ihållande om analyserna utförs på högre höjder än 7 500 fot över havet. I de fall då det är oacceptabelt att inte ha resultat tillgängliga rekommenderar Abbott Point of Care att det finns en alternativ testmetod att tillgå.

Prover från patienter som har varit i kontakt med djur eller patienter som i terapeutiskt eller diagnostiskt syfte har fått immunoglobuliner, eller reagenser utvunna ur immunoglobuliner, kan innehålla antikroppar, t.ex. HAMA eller andra heterofila antikroppar. Detta kan påverka immunanalysen och ge felaktiga resultat.²⁸⁻³⁴ Bildandet av potentiellt störande antikroppar som svar på bakterieinfektioner har rapporterats.²⁸ Trots att denna produkt innehåller reagenser som minimerar effekten av störningar och att algoritmerna för kvalitetskontroll har utformats för att upptäcka sådana effekter, finns det en möjlighet att störningarna kan ge felaktiga resultat. Dessa bör utvärderas noggrant i de fall då det föreligger avvikelser i de kliniska uppgifterna.

Delvis koagulerade prov kan resultera i förhöjda BNP-läsningar som ligger över referensintervallet, samt kvalitetskontrollkoder. För att förhindra att detta sker när man håller helblodsprovet i ett EDTA-provrör, ska provet vändas försiktigt upp och ner åtminstone tio gånger för att försäkra sig om en jämn upplösning av antikoagulanten.

Starkt hemolyserade prov kan ge minskad alkalisk fosfatasaktivitet, vilket resulterar i sämre upptäckt av BNP, ökade analysbakgrunder och/eller kvalitetskontrollkoder.

Det har visat sig att hematokriter inom området 0 – 60 % PCV inte påverkar resultaten. Prov med hematokritnivåer över detta intervall har visat ökningsbrister och kvalitetskontrollkoder.

Analysatorn ska placeras på en plan yta med skärmen vänd uppåt när testet utförs. Om analysatorn rör sig under testet kan detta öka frekvensen av utelämnade resultat eller kvalitetskontrollkoder. En plan yta inkluderar att ha den handhållna enheten i en Downloader/Recharger.

Mätning av BNP skall göras före neseritid (Natreacor) -rekombinant BNP-behandling eller två timmar efter behandling.³⁵

Interferenstestning

Följande substanser visade sig inte ha någon betydande effekt (mindre än 10 %) på BNP-metoden, när de tillsattes en plasmapool med cirka 1 000 pg/mL natriuretisk peptid av B-typ vid angivna koncentrationer:

Interferensstudier baserades på CLSIs riktlinje EP7-A.³⁶

Sammansättning	Testnivå ($\mu\text{mol/L}$ om inget annat angetts)
Acetaminofen	1 660
Allopurinol	294
Ampicillin	152
Askorbinsyra	227
Acetylsalisylsyra	3330
Atenolol	37,6
Koffein	308
Captopril	23
Kloramfenikol	155
Diklofenak	169
Digoxin	6,15
Dopamin	5,87
Enalaprilat	0,86
Erytromycin	81,6
Furosemid	181
Natriumheparin	90 U/mL
Ibuprofen	2 425
Isosorbiddinitrat	636
Metildopa	71
Nikotin	6,2
Nifedipin	1156
Fenytoin	198
Propranolol	7,71
Salisylysyra	4340
Theofyllin	222
Verapamil	4,4
Warfarin	64,9

Litteraturhänvisningar

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 är ett varumärke tillhörande 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