

# NATRIURETISCHES B-TYP-PEPTID/(BNP)

## Verwendungszweck

Bei der i-STAT BNP-Analyse handelt es sich um einen diagnostischen *In-vitro*-Test für die Quantifizierung von natriuretischem B-Typ-Peptid (BNP) in Vollblut- oder Plasmaproben mit EDTA als Antikoagulans. BNP-Messungen können als Hilfsmittel bei der Diagnose und Beurteilung des Schweregrades einer chronischen Herzinsuffizienz verwendet werden.

## Erklärung des Verfahrens

Die i-STAT BNP-Testkartusche verwendet eine Zwei-Stellen-Enzym-Immunoassay (ELISA)-Methode. Auf BNP abgestimmte Antikörper befinden sich auf einem Silikon-Chip, auf dem ein elektrochemischer Sensor angebracht ist. An einer anderen Stelle des Sensorsilikon-Chips befindet sich ein Konjugat aus Antikörper/alkalischer Phosphatase-Enzym, das speziell auf einen separaten Teil des BNP-Moleküls abgestimmt ist. Die Vollblut- oder Plasmaprobe wird mit den Sensoren in Kontakt gebracht und das Enzymkonjugat löst sich in der Probe auf. Das BNP in der Probe wird mit alkalischer Phosphatase markiert und während einer Inkubationszeit von rund sieben Minuten auf der Oberfläche des elektrochemischen Sensors erfasst. Die Probe sowie überschüssiges Enzymkonjugat wird von den Sensoren gewaschen. In der Waschflüssigkeit befindet sich ein Substrat für das alkalische Phosphatase-Enzym. Das an die Lagen von Antikörper/Antigen/Antikörper gebundene Enzym spaltet das Substrat und setzt dabei ein elektrochemisch erkennbares Produkt frei. Der elektrochemische (amperometrische) Sensor misst dieses Enzymprodukt, das proportional zur Konzentration von BNP in der Probe ist.

## Inhalt

Jede i-STAT BNP-Kartusche umfasst einen Probeneinlass, Sensoren zur Erkennung des oben beschriebenen BNP sowie alle zur Messung erforderlichen Reagenzien. Die Kartusche enthält einen Puffer sowie Konservierungsstoffe. Unten finden Sie eine Liste der reaktiven Bestandteile:

Reaktiver Bestandteil	Biologische Herkunft	Mindestmenge
Konjugat aus Antikörper/alkalischer Phosphatase	Maus-IgG : Rinderdarm	0,009 µg
IgG	Ziegen-IgG : Maus-IgG	8,5 µg : 8 µg
Natrium-Aminophenylphosphat	Nicht Anwendbar	0,9 mg
Heparin	Schweinedarm	0,45 IU
IgM	Maus-IgM	0,3 µg

## Messtechnische Rückverfolgbarkeit

Das i-STAT Testsystem für natriuretisches B-Typ-Peptid (BNP) misst die Konzentration von BNP in Plasma bzw. im Plasmaanteil von Vollblutproben mit EDTA als Antikoagulans (Messeinheiten: pg/mL oder ng/L) für die *In-vitro*-Diagnose. Die BNP-Werte der i-STAT Kontrolllösungen und des Materials für die Kalibrationsprüfung sind den i-STAT Kalibrationslösungen entnommen, die mit synthetischem BNP (Peptide International, Louisville, KY, USA, Bestell-Nr. 4212v) hergestellt werden. i-STAT Systemkontrolllösungen und das Material für die Kalibrationsprüfung sind nur für das i-STAT System validiert. Die zugewiesenen Werte treffen für andere Verfahren u. U. nicht zu. Nähere Informationen über die messtechnische Rückverfolgbarkeit erhalten Sie bei der Abbott Point of Care Inc..

## Messbereich

Der i-STAT BNP-Messbereich reicht von 15 bis 5000 pg/mL (ng/L). Bei Proben, die unter dem Analysemessbereich liegen, wird "< 15 pg/mL" bei Proben überhalb des Messbereichs wird ">5000 pg/mL" angezeigt auf dem Bildschirm des Analysators angezeigt.

## Referenzbereich

Es wurden Vollblut- und Plasmaproben von 165 augenscheinlich gesunden Spendern untersucht. Der obere Referenzbereich von 95% wurde auf 50 pg/mL (ng/L) festgelegt.

Hinweis: Jede Einrichtung sollte einen eigenen Referenzbereich unter Verwendung des i-STAT BNP-Tests erstellen.

## Klinische Signifikanz

Bei der chronischen Herzinsuffizienz (CHF) handelt es sich um ein komplexes klinisches Syndrom, das zu einem verringerten Herzminutenvolumen führt, welches nicht ausreicht, um den metabolischen Bedarf des Körpers zu decken.<sup>1</sup> Ihre Ursache liegt in einer Funktionsstörung eines der beiden Ventrikel bei der Systole (Kontraktion), Diastole (Entspannung) oder bei beiden.<sup>2</sup> Die häufigste zugrunde liegende Ursache einer CHF ist eine Erkrankung der Koronararterien. Andere Ursachen sind u. a.: Hypertonie, Myokarditis, Herzklappenerkrankung und idiopathisch (unbekannte Ursache).<sup>3</sup>

Häufige Symptome sind u. a.: Anfallsartige nächtliche Atemnot, Orthopnoe, Dyspnoe unter Belastung, nächtlicher Husten und peripheres Ödem.<sup>2</sup> Zu den klinischen Anzeichen gehören ein erhöhter jugulärer Venendruck, Rasselgeräusche beim Abhören der Lunge, Vorhandensein eines dritten Herztons und periphere Ödem.<sup>2</sup> Diese Anzeichen und Symptome können jedoch variieren; selbst bei Vorhandensein können andere klinische Zustände, wie beispielsweise eine chronisch-obstruktive Lungenkrankheit ein ähnliches klinisches Bild ergeben.<sup>4</sup>

Das natriuretische B-Typ-Peptid (BNP) gehört zu einer Familie strukturell ähnlicher Peptidneurohormone, zu der auch das atriale natriuretische Peptid (ANP) und das natriuretische C-Typ-Peptide (CNP) gehören, die den Blutdruck, den Elektrolythaushalt sowie das Volumen regulieren. ANP wird in Granula in den Atrien gespeichert und als Reaktion auf eine atriale Dehnung rasch freigesetzt. BNP wird dagegen überwiegend im ventrikulären Myokard synthetisiert und gespeichert und als Reaktion auf eine Volumenexpansion und Drucküberlastung ausgeschüttet.<sup>1</sup> Prä-Pro-BNP (134 Aminosäuren) wird in den Herzmuskelzellen hergestellt und dient als Ausgangsmolekül für das Vorläufermolekül Pro-BNP (108 Aminosäuren). Pro-BNP wird anschließend durch Spaltung in das physiologisch aktive BNP (32 Aminosäuren) und ein N-terminales Fragment überführt, das als N-terminales Pro-BNP (76 Aminosäuren) bezeichnet wird.<sup>3</sup>

Zahlreiche klinische Studien deuten auf den möglichen klinischen Nutzen von Plasma-BNP für folgende Verwendungszwecke hin:

1. Zur Diagnose einer Dyspnoe und CHF<sup>4,5</sup>
2. Zum Nachweis einer linksventrikulären systolischen und diastolischen Dysfunktion<sup>6,7</sup>
3. Zur Erstellung einer Prognose für Patienten mit CHF und akuten Koronarsyndromen<sup>8,9</sup> und
4. Zur Überwachung der Therapie von CHF-Patienten<sup>10,11</sup>

Der Wert von BNP als Hilfsmittel zur Diagnose einer CHF bei Patienten mit Dyspnoe ist durch viele Studien belegt.<sup>12</sup> Davis et al. führten Messungen des ANP- und BNP-Spiegels bei 52 Patienten mit akuter Atemnot durch.<sup>12,13</sup> Ihre Befunde ergaben, dass die BNP-Plasmakonzentrationen bei der Aufnahme die abschließende Diagnose genauer wiedergaben als die Auswurfraction oder die ANP-Plasmakonzentrationen. Morrison et al. zeigten ferner, dass die schnelle Testung von BNP die Differenzierung pulmonaler und kardialer Ätiologien einer Dyspnoe erleichtern kann.<sup>4</sup> Die Task Force of the European Society of Cardiology for the Diagnosis and Treatment of Chronic HF hat darüber hinaus die Bestimmung des natriuretischen Peptids (z. B. BNP) in Verbindung mit Elektrokardiographie und Thorax-Röntgenaufnahmen in ihre Leitlinien zur Diagnose oder zum Ausschluss einer Herzinsuffizienz aufgenommen.<sup>14</sup>

Die multinationale prospektive Studie "Breathing Not Properly" mit 1586 Patienten untersuchte den klinischen Wert einer schnellen Bestimmung von BNP in Verbindung mit anderen klinischen Daten zur Diagnose oder zum Ausschluss einer CHF in der Notambulanz<sup>15</sup>. Bei Patienten, bei denen später eine CHF diagnostiziert wurde, waren die BNP-Spiegel erheblich höher als bei Patienten mit einer Dyspnoe nicht-kardialer Ursachen (675 pg/mL gegenüber 110 pg/mL). Ein BNP-Ausschlusswert von 110 pg/mL ergab eine Empfindlichkeit von 90% und eine Spezifität von 76% bei der Differenzierung einer CHF von anderen Ursachen einer Atemnot, während ein Ausschlusswert von 50 pg/mL einen negativen prädiktiven Wert von 96% aufwies. In 43% der Fälle herrschte bei den Ärzten in der Notambulanz Unschlüssigkeit hinsichtlich einer Diagnose bei Patienten mit Atemnot. Hätten sich diese Ärzte auf den BNP-Spiegel berufen können, wäre der Anteil der unschlüssigen Fälle auf 11% verringert worden. In einer Multivariatanalyse wurde die Diagnose durch Daten zum BNP-Spiegel in jedem Fall erleichtert, auch nach Berücksichtigung der Anamnese und der Leibesuntersuchung.

Der BNP-Spiegel ist auch bei Patienten mit linksventrikulärer Funktionsstörung erhöht. Die Werte lassen sich zur Beurteilung des Schweregrades der CHF verwenden, da sie sowohl mit den Funktionsklassen der New York Heart Association (NYHA) als auch mit der Patientenprognose korrelieren.<sup>16</sup>

Steg et al. zeigten 2005, dass die Messung von BNP einer einzelnen echokardiographischen Bestimmung der linksventrikulären EF einheitlich überlegen ist, um Patienten mit CHF zu identifizieren, unabhängig vom Schwellenwert.<sup>16</sup> Zweidimensionale Echokardiographie war weniger empfindlich als eine einzelne Bestimmung von BNP, um eine CHF zu diagnostizieren. Allerdings haben die beiden Variablen einen deutlichen additiven diagnostischen Wert und weisen kombiniert eine erheblich höhere Genauigkeit auf als bei alleiniger Anwendung. Daraus lässt sich der Schluss ziehen, dass beide Verfahren, wenn möglich, gemeinsam verwendet werden sollten.<sup>16</sup>

Studien deuten außerdem auf eine zunehmend wichtigere Rolle von BNP bei der prognostizierenden Beurteilung von Patienten mit Herzinsuffizienz hin.<sup>17</sup> BNP ist ein aussagekräftiger prognostischer Indikator bei Patienten mit CHF in allen Stadien der Krankheit und scheint eine genauere Überlebensprognose bieten zu können als viele der klassischen Prognoseindikatoren, beispielsweise die Funktionsklasse nach Definition der New York Heart Association, der Serumkreatininwert und möglicherweise auch die linksventrikuläre Auswurfraction.<sup>18</sup> Bei Patienten mit CHF erhöht sich das relative Sterberisiko bei jedem Anstieg des BNP-Spiegels um 100 pg/mL um 35%.<sup>18</sup> Auch bei Patienten mit bislang nicht diagnostizierter CHF sind erhöhte BNP-Werte ein prognostischer Faktor für das Überleben, wobei sich das Risiko bei Patienten mit einem BNP-Spiegel von >20 pg/mL verdoppelt.<sup>18</sup>

BNP liefert aber auch bei anderen kardiovaskulären Konditionen eine Prognose der Morbidität und Mortalität, beispielsweise bei akuten Koronarsyndromen und bei einem akuten Herzinfarkt.<sup>19</sup> Patienten mit akutem Koronarsyndrom und erhöhtem BNP-Spiegel haben eine höhere kardiale Komplikationsrate und eine höhere Mortalität nach Herzinfarkt.

Wenn ein bis vier Tage nach einem akuten Infarkt die Neurohormonwerte (einschließlich BNP und Katecholaminen) gemessen wurden, war BNP der einzige unabhängige Prädiktor für eine linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF <40 %) und der stärkste Prädiktor für die Mortalität innerhalb von vier Monaten nach dem Infarkt.<sup>20</sup> Bei 2525 AMI-Patienten entsprach das Ausmaß der BNP-Erhöhung dem Auftreten von Mortalität, Herzinsuffizienz und eines erneuten Infarkts sowohl nach 30 Tagen als auch nach 10 Monaten.<sup>8</sup> Eine Strategie, bei der EF und BNP kombiniert wurden, verbesserte die Risikostratifikation gegenüber der Verwendung nur eines dieser Werte allein.<sup>21</sup>

## ERWARTETE WERTE

### Kollektiv ohne Herzinsuffizienz

Plasmaproben von 890 Personen (465 weiblich, 425 männlich) ohne Diagnose einer Herzinsuffizienz wurden mit dem AxSYM® BNP-Test untersucht. Dieses Kollektiv enthielt ambulante Patienten mit Nierenerkrankung (ohne Dialyse), Diabetes, Hypertonie und chronisch-obstruktiver Lungenkrankheit. Die BNP-Spiegel der Patienten mit Nierenerkrankung, Diabetes, Hypertonie und chronisch-obstruktiver Lungenkrankheit unterschieden sich statistisch nicht von den Werten aus dem Kollektiv von augenscheinlich gesunden Personen. Die Daten aus dieser Studie sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst.\*

<b>Kollektiv ohne Herzinsuffizienz - Alle (Altersgruppe)</b>						
	<b>Alle</b>	<b>&lt;45 Alter in Jahren</b>	<b>45-54 Alter in Jahren</b>	<b>55-64 Alter in Jahren</b>	<b>65-74 Alter in Jahren</b>	<b>75+ Alter in Jahren</b>
Stichprobengröße (N=)	890	205	146	171	248	120
Median (pg/mL)	21	17	9	24	23	31
Mittelwert (pg/mL)	39	28	21	37	47	63
SD (pg/mL)	66	36	30	48	80	109
95. Perzentile	135	85	87	119	160	254
Prozentanteil < 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

<b>Kollektiv ohne Herzinsuffizienz - Männlich (Altersgruppe)</b>						
	<b>Alle</b>	<b>&lt;45 Alter in Jahren</b>	<b>45-54 Alter in Jahren</b>	<b>55-64 Alter in Jahren</b>	<b>65-74 Alter in Jahren</b>	<b>75+ Alter in Jahren</b>
Stichprobengröße (N=)	425	107	71	94	115	38
Median (pg/mL)	14	12	1	17	21	37
Mittelwert (pg/mL)	30	23	9	26	47	49
SD (pg/mL)	61	34	14	45	96	51
95. Perzentile	104	73	40	80	150	121
Prozentanteil < 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

<b>Kollektiv ohne Herzinsuffizienz - Weiblich (Altersgruppe)</b>						
	<b>Alle</b>	<b>&lt;45 Alter in Jahren</b>	<b>45-54 Alter in Jahren</b>	<b>55-64 Alter in Jahren</b>	<b>65-74 Alter in Jahren</b>	<b>75+ Alter in Jahren</b>
Stichprobengröße (N=)	465	98	75	77	133	82
Median (pg/mL)	26	23	23	37	23	25
Mittelwert (pg/mL)	46	34	34	51	46	69
SD (pg/mL)	70	37	36	48	63	126
95. Perzentile	150	89	111	155	159	266
Prozentanteil < 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

\* Repräsentativdaten, die Ergebnisse in den Einzellabors können von diesen Daten abweichen.

Aufgrund kollektivbedingter demografischer Unterschiede muss der Referenzbereich in jedem Labor individuell festgelegt werden.

### **Kollektiv mit Herzinsuffizienz**

Plasmaproben von 693 Personen (231 weiblich, 462 männlich) mit diagnostizierter Herzinsuffizienz wurden mit dem AxSYM BNP-Test untersucht. Alle Patienten in diesem Kollektiv wurden nach dem von der New York Heart Association (NYHA) veröffentlichten Funktionsklassifikationssystem in Kategorien eingeteilt.<sup>22</sup> Diesem System zufolge werden Patienten mit Herzinsuffizienz ausgehend von einer subjektiven Bestimmung ihrer klinischen Anzeichen und Symptome einer von vier Kategorien zunehmender Progression zugeordnet (Klasse I bis IV). Die Daten aus dieser Studie sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst.\*

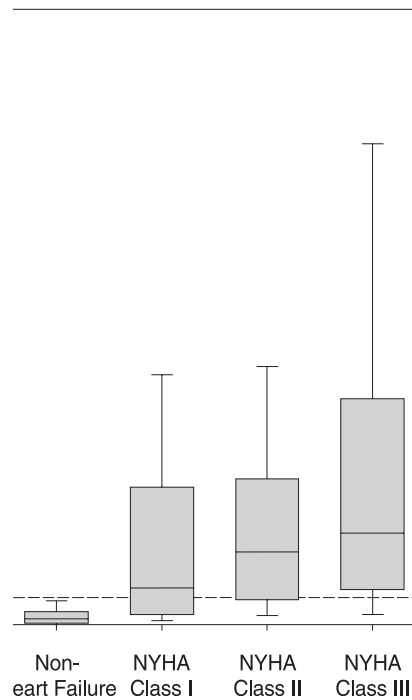
<b>Kollektiv mit Herzinsuffizienz - Alle</b>					
	<b>NYHA-Funktionsklasse</b>				
	<b>Alle</b>	<b>I</b>	<b>II</b>	<b>III</b>	<b>IV</b>
Stichprobengröße (N=)	693	124	319	190	60
Median (pg/mL)	298	133	266	335	1531
Mittelwert (pg/mL)	578	320	432	656	1635
SD (pg/mL)	771	388	574	841	1097
5. Perzentile	14	9	15	12	188
95. Perzentile	2154	1257	1534	2516	>4000
Prozentanteil ≥ 100 pg/mL	74,2%	58,1%	73,0%	79,0%	98,3%
Minimum (pg/mL)	0	3	0	0	14
Maximum (pg/mL)	>4000	1651	>4000	>4000	>4000

<b>Kollektiv mit Herzinsuffizienz - Männlich</b>					
<b>NYHA-Funktionsklasse</b>					
	<b>Alle</b>	<b>I</b>	<b>II</b>	<b>III</b>	<b>IV</b>
Stichprobengröße (N=)	462	94	215	121	32
Median (pg/mL)	268	122	258	293	1645
Mittelwert (pg/mL)	524	314	409	597	1646
SD (pg/mL)	719	390	539	821	1032
5. Perzentile	12	9	14	22	265
95. Perzentile	1976	1281	1356	2288	3654
Prozentanteil $\geq$ 100 pg/mL	71,0%	56,4%	70,7%	76,0%	96,9%
Minimum (pg/mL)	0	3	0	0	14
Maximum (pg/mL)	>4000	1408	3782	>4000	>4000

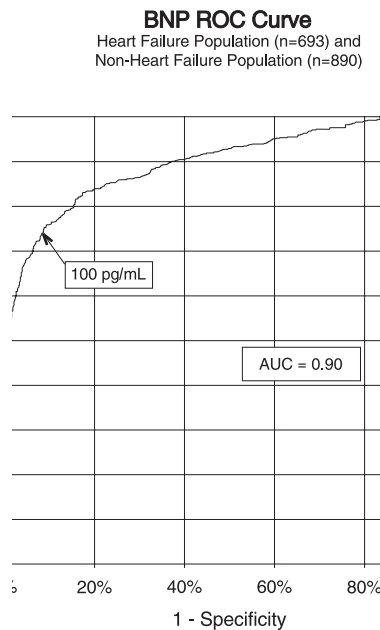
<b>Kollektiv mit Herzinsuffizienz - Weiblich</b>					
<b>NYHA-Funktionsklasse</b>					
	<b>Alle</b>	<b>I</b>	<b>II</b>	<b>III</b>	<b>IV</b>
Stichprobengröße (N=)	231	30	104	69	28
Median (pg/mL)	385	174	298	466	1408
Mittelwert (pg/mL)	685	341	481	760	1623
SD (pg/mL)	858	388	641	870	1186
5. Perzentile	16	14	21	12	244
95. Perzentile	2593	1022	2031	2718	>4000
Prozentanteil $\geq$ 100 pg/mL	80,5%	63,3%	77,9%	84,1%	100,0%
Minimum (pg/mL)	0	10	0	0	173
Maximum (pg/mL)	>4000	1651	>4000	>4000	>4000

\* Repräsentativdaten, die Ergebnisse in den Einzellabors können von diesen Daten abweichen.

Das folgende Schaubild beschreibt das in der klinischen Studie untersuchte Kollektiv nach NYHA-Klassifikation in Form eines Boxplots. Die gestrichelte Linie entspricht 100 pg/mL, dem empfohlenen Entscheidungsschwellenwert für den AxSYM BNP-Assay. In Übereinstimmung mit den vorliegenden Angaben aus der Fachliteratur<sup>23</sup> zeigen diese Daten einen progressiven Anstieg der BNP-Konzentrationen mit einer Erhöhung der NYHA-Klassen. Diese Analyse zeigt, dass BNP-Messungen objektive Informationen liefern, die bei der Bestimmung des Schweregrades einer Herzinsuffizienz verwendet werden können.



Daten aus obiger klinischer Studie wurden verwendet, um die Receiver Operating Characteristic (ROC) Kurve der BNP-Entscheidungsschwellenwerte der klinischen Empfindlichkeit und der klinischen Spezifität gegenüberzustellen. Das wird im folgenden Schaubild gezeigt. Bei einem Entscheidungsschwellenwert von 100 pg/mL zeigte der BNP-Test in dieser Studie eine klinische Empfindlichkeit und Spezifität von 74,2% bzw. 91,5%. Die Fläche unter der Kurve (AUC) ist 0,90 (0,86 bis 0,92, 95% CI).



Die i-STAT BNP-Kalibratorflüssigkeiten beziehen sich auf einen internen Referenzstandard, der gravimetrisch mit synthetischem BNP hergestellt worden ist. Der interne Referenzstandard wurde einer einmaligen Wertezuordnung unterzogen, um ihn dem ARCHITECT BNP-Test mit einem Entscheidungsschwellenwert von 100 pg/mL anzupassen.

Auf der Grundlage der Daten, die von der American Heart Association im 2000 durchgeführten Heart and Stroke Statistical Update<sup>24</sup> veröffentlicht wurden, und in Übereinstimmung mit der Altersverteilung der US-amerikanischen Bevölkerung<sup>25</sup> wurde eine nach Alter angepasste Analyse von Personen mit und ohne Herzinsuffizienz durchgeführt. 9% des Kollektivs sind unter 45 Jahre alt, 11% sind 45-54 Jahre alt, 22% sind 55-64 Jahre alt, 26% sind 65-74 Jahre alt und 32% sind 75 Jahre und älter. Die resultierende kombinierte Fläche unter der Kurve (AUC) ist 0,87 (0,85 bis 0,90, 95% CI).

Folgende Tabelle zeigt die klinische Empfindlichkeit und Spezifität bei einem Entscheidungsschwellenwert von 100 pg/mL.\*

<b>Männer (Altersgruppe)</b>						
	<b>Alle</b>	<b>&lt;45 Alter in Jahren</b>	<b>45-54 Alter in Jahren</b>	<b>55-64 Alter in Jahren</b>	<b>65-74 Alter in Jahren</b>	<b>75+ Alter in Jahren</b>
Empfindlichkeit	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% Konfidenzintervall	66,6 bis 75,1%	23,0 bis 72,2%	41,0 bis 72,3%	46,4 bis 67,7%	62,9 bis 77,4%	79,5 bis 91,2%
Spezifität	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% Konfidenzintervall	92,3 bis 96,7%	92,0 bis 99,4%	94,9 bis 100,0%	92,5 bis 99,7%	81,5 bis 93,8%	75,2 bis 97,1%

<b>Frauen (Altersgruppe)</b>						
	<b>Alle</b>	<b>&lt;45 Alter in Jahren</b>	<b>45-54 Alter in Jahren</b>	<b>55-64 Alter in Jahren</b>	<b>65-74 Alter in Jahren</b>	<b>75+ Alter in Jahren</b>
Empfindlichkeit	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% Konfidenzintervall	74,8 bis 85,4%	13,7 bis 78,8%	44,9 bis 92,2%	29,9 bis 70,1%	69,5 bis 88,9%	84,9 bis 96,2%
Spezifität	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% Konfidenzintervall	85,1 bis 91,2%	89,9 bis 98,9%	81,7 bis 96,2%	80,6 bis 95,4%	78,6 bis 91,2%	70,3 bis 88,4%

\* Repräsentativdaten, die Ergebnisse in den Einzellabors können von diesen Daten abweichen.

## Leistungsmerkmale

Die Präzisionsdaten wurden folgendermaßen erfasst: Duplikate jeder Kontrollflüssigkeit wurden für jede von 3 Kartuschenchargen über 20 Tage täglich getestet (insgesamt 434 Wiederholungen). Die gemittelten statistischen Werte sind unten dargestellt.

Die Ungenauigkeitsdaten für Vollblut wurden folgendermaßen erfasst: Vollblutproben von 5 gesunden Spendern wurden mit niedrigen, mittelhohen und hohen BNP-Konzentrationen versetzt, was insgesamt 15 Proben ergab, von denen jede in 10 i-STAT BNP-Kartuschen aus einer einzigen Kartuschencharge gemessen wurde; insgesamt wurden drei Kartuschenchargen getestet. Die mittlere BNP-Konzentration in den Proben lag zwischen 84 und 3925 pg/mL und die Ungenauigkeit innerhalb der Proben (%CV) lag bei 3,4% bis 9,4%; die durchschnittliche BNP-Konzentration war 1464 pg/mL und die mittlere Ungenauigkeit war 6,5%.



Die Daten des Methodenvergleichs wurden gemäß CLSI-Richtlinie EP9-A2 gewonnen.<sup>26</sup> Venöse Blutproben wurden in EDTA enthaltenden Vakuum-Röhrchen entnommen und per Duplikatanalyse im i-STAT System ausgewertet. Ein Teil der Probe wurde zentrifugiert, und das abgeschiedene Plasma wurde mittels Duplikatanalyse in der Vergleichsmethode innerhalb von 1 Stunde nach der Entnahme im i-STAT System untersucht. Die Deming-Regressionsanalyse<sup>27</sup> wurde bei der ersten Wiederholung jeder Probe durchgeführt. In der Tabelle mit dem Methodenvergleich ist n die Anzahl der Proben im Datensatz, und Sxx und Syy beziehen sich auf Ungenauigkeitsschätzungen auf Grundlage der jeweiligen Duplikate der Vergleichsmethode und der i-STAT Methode. Sy.x ist der Standardfehler der Schätzung, und r ist der Korrelationskoeffizient.\* Die Methodenvergleiche weichen aufgrund von Unterschieden bei der Probenhandhabung, der Vergleichsmethodenkalibrierung und anderen ortsspezifischen Variablen von Standort zu Standort voneinander ab.

Der i-STAT BNP-Assay wurde zur Quantifizierung von BNP in Vollblut oder Plasmaproben entwickelt. Aus Blut von 25 nominell gesunden Spendern wurde eine Reihe von Proben zum Vergleich von Vollblut- und Plasmaergebnissen hergestellt. Für jeden Spender wurden Vollblut (nicht mit BNP versetzt) und das durch Zentrifugation gewonnene Plasma zunächst mittels Duplikatanalyse in i-STAT BNP-Testkartuschen gemessen. Anschließend wurde eine Vollblutprobe mit BNP versetzt. Nach einem kurzen Äquilibrierungszeitraum wurde durch Zentrifugation eine Plasmaprobe erhalten, und das Vollblut und die Plasmaproben wurden gleichzeitig einer Duplikatanalyse unterzogen. Es wurden drei Chargen von i-STAT BNP-Testkartuschen verwendet, wobei jeweils eine Charge für die Spender verwendet wurde. Die Resultate der Deming-Regression von mit Vollblut- und Plasmaproben (x-Achse) erhaltenen Korrelationsdaten sind unten für alle Proben ([BNP] < 5000 pg/mL) und separat für Proben mit [BNP] < 1000 pg/mL zusammengefasst.

\*Die übliche Warnung bezüglich des Einsatzes der Regressionsanalyse wird hier zur Erinnerung zusammengefasst: Für Analyte gilt: "Wenn die Daten in einem engen Bereich erfasst werden, sind die Schätzungen der Regressionsparameter relativ unpräzise und können verfälscht sein. Daher können anhand von Schätzungen gemachte Vorhersagen ungültig sein".<sup>28</sup> Der Korrelationskoeffizient r kann als Richtwert zur Bewertung der Angemessenheit des Vergleichsmethodenbereichs dienen, um das Problem zu umgehen. Man kann den Datenbereich als adäquat bezeichnen, wenn  $r > 0,975$ .

### Präzisionsdaten (pg/mL)

Wasserbasierende Kontrolllösung	Mittelwert	%CV (innerhalb eines Durchlaufs)	%CV (gesamt)
Niveau 1	126	9,0	11,1
Niveau 2	1551	6,6	8,1
Niveau 3	3337	8,0	9,8

### Methodenvergleich

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

## Äquivalenz von Vollblut und Plasma (x-Achse)

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

### Analyseempfindlichkeit

Der Leerwertgrenzwert (im Allgemeinen als Analyseempfindlichkeit bezeichnet) wurde auf 14 pg/mL geschätzt, indem zweimal die Gesamtungenauigkeit mit einem BNP-depletierten Plasmamaterial bestimmt wurde (gemessen auf <5 pg/mL BNP) auf Grundlage einer 20-tägigen Ungenauigkeitsuntersuchung, bei der drei unterschiedliche BNP-Kartuschenchargen und 6 i-STAT 1 Analyser verwendet wurden.

### Analysespezifität

Das BNP-Verfahren ist spezifisch für das natriuretische B-Typ-Peptid. Die folgenden Muskelproteine wurden bei Konzentrationen von 1000 pg/mL und 20000 pg/mL gemessen und zeigten keine nachweisbare Kreuzreaktivität für BNP: ANP, CNP und N-terminales Pro-BNP.

### Wiederfindung

Die Verdünnungslinearität des i-STAT BNP-Tests wurde mit EDTA-Vollblut- und -Plasmaproben von drei verschiedenen Spendern untersucht. Für jeden Spender wurde die BNP-negative Originalprobe und eine mit BNP versetzte Probe vorbereitet. Dieses Verfahren ergab drei BNP-positive Vollblutproben, die dann in Duplikaten für jede der drei separaten i-STAT BNP-Kartuschenchargen getestet wurden. Diese Vollblutproben wurden dann mit einer gleichen Masse des unversetzten Originalvollbluts verdünnt und im Duplikat getestet. Auf Grundlage dieser Vollblutdaten wurde die BNP-Wiederfindung berechnet.

Vollblutprobe	Konzentration (pg/mL)	Verdünnte Konzentration (pg/mL)	% Wiederfindung
A	590	312	106%
B	2765	1429	103%
C	5123	2803	109%

Das von diesen drei Spendern stammende Plasma wurde in gleichen Mengen und allen paarweisen Kombinationen kombiniert. Diese Kombinationen wurden dann im Duplikat für jede der drei separaten i-STAT BNP-Kartuschenchargen getestet. Die BNP-Wiederfindung für jedes Paar wurde auf der Grundlage des Durchschnitts aller sechs Ergebnisse berechnet.

Plasma-Blutprobe	Konzentration pg/mL	Verdünnte Konzentration (pg/mL)	% Wiederfindung
A	590	–	–
B	2764	–	–
C	5123	–	–
A+B	–	1570	94%
B+C	–	3992	101%
A+C	–	2734	96%

Eine Plasmaprobe wurde mit BNP auf einen Wert von etwa 5000 pg/mL versetzt und die Konzentration wurde durch Duplikatmessungen mit i-STAT BNP-Testkartuschen bestimmt; das Ergebnis lag innerhalb von 200 pg/mL der Zielgröße. Diese Probe wurde einer Verdünnungsreihe mit frischem, unversetztem Plasma unterzogen, um einen Konzentrationsbereich herzustellen. Die Konzentration jeder Probe/Verdünnung wurde ausgehend von der gemessenen Konzentration der Ursprungslösung und der hergestellten Verdünnungen berechnet. Die verdünnten Proben wurden dann in i-STAT BNP-Testkartuschen gemessen (N = 6-10). Der Test wurde mit einer Vollblutprobe wiederholt. Die Ergebnisse dieser Tests sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst.

Probe	Verdünnung	Berechnet [BNP] (pg/mL)	Gemessen [BNP] (pg/mL)	% Wiederfindung
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%
Vollblut	1	44	41	93%
Vollblut	2	88	88	100%
Vollblut	3	269	287	107%
Vollblut	4	537	554	103%
Vollblut	5	725	720	99%
Vollblut	6	1450	1367	94%
Vollblut	7	3042	2826	93%
Vollblut	8	4056	3856	95%

### Einschränkungen des Testverfahrens

Die Häufigkeit nicht ausgegebener Ergebnisse wird vom atmosphärischen Druck beeinflusst. In höheren Lagen (erniedrigter Luftdruck) kann die Anzahl der nicht ausgegebenen Ergebnisse erhöht sein. Bei der Durchführung von Tests in einer Höhe von über 2286 Metern über dem Meeresspiegel kann dies dauerhaft der Fall sein. Abbott Point of Care empfiehlt die Verfügbarkeit einer alternativen Testmethode, wenn Ergebnisse jederzeit verfügbar sein müssen.

Proben von Patienten, die mit Tieren in Kontakt kamen oder Therapiemaßnahmen erhalten bzw. Diagnoseverfahren unterzogen wurden, im Rahmen derer Immunglobuline oder aus Immunglobulinen gewonnene Reagenzien verwendet wurden, können Antikörper enthalten, z. B. HAMA oder andere heterophile Antikörper, die Immunoassays beeinträchtigen und zu fehlerhaften Ergebnissen führen können.<sup>28-34</sup> Es wurde von der Erzeugung potenziell störender Antikörper als Reaktion auf bakterielle

Infektionen berichtet.<sup>28</sup> Obwohl dieses Produkt Reagenzien zur Minimierung der Auswirkungen dieser störenden Antikörper sowie QC-Algorithmen für die Erkennung dieser Auswirkungen enthält, sollte die Möglichkeit von Störungen, die zu fehlerhaften Ergebnissen führen können, in Fällen, in denen die klinischen Informationen nicht eindeutig sind, sorgfältig geprüft werden.

Teilweise geronnene Proben können erhöhte BNP-Messwerte zur Folge haben, die über dem Referenzbereich liegen; zudem können Fehler der Qualitätsprüfcodes auftreten. Um dies zu verhindern, sollte die Vollblutprobe bei der Entnahme in ein EDTA-Entnahmeröhrchen mindestens zehn Mal vorsichtig hin- und hergekippt werden, um eine gleichmäßige Auflösung des Gerinnungshemmers sicherzustellen.

Stark hämolysierte Proben können eine verringerte Aktivität der alkalischen Phosphatase zur Folge haben, was zu einer schlechteren Erkennung von BNP, verstärkten Testhintergründen und/oder Qualitätsprüfcodes führt.

Hämatokritwerte im Bereich von 0-60% PCV beeinträchtigen die Resultate nachweislich nicht. Proben, deren Hämatokritwerte oberhalb dieses Bereichs liegen, erhöhen nachgewiesenermaßen die Ungenauigkeit der Analyse und das Auftreten von Qualitätsprüffehlercodes.

Der Analysator sollte während des Tests auf einer ebenen Oberfläche mit der Anzeige nach oben liegen. Wird der Analysator während des Tests bewegt, kann dies die Häufigkeit nicht ausgegebener Ergebnisse oder des Auftretens von Qualitätsprüfcodes erhöhen. Als ebene Oberfläche gilt auch der Betrieb des Handgerätes im Downloader/Recharger.

Die BNP-Messungen sollten vor der Behandlung mit dem rekombinanten BNP Nesiritide (Natrecor) oder 2 Stunden nach der Behandlung erfolgen.<sup>35</sup>

## Interferenztest

Bei den folgenden Substanzen wurden keine signifikanten Auswirkungen (weniger als 10%) auf die BNP-Methode festgestellt, wenn sie in den angegebenen Konzentrationen einer Plasmasammlung hinzugefügt werden, die etwa 1000 ng/mL natriuretisches B-TypPeptid enthält:

Die Interferenzstudien wurden auf Grundlage der CLSI-Richtlinie EP7-A durchgeführt.<sup>36</sup>

Verbindung	Testniveau µmol/L, sofern nicht anders angegeben)
Acetaminophen	1660
Allopurinol	294
Ampicillin	152
Ascorbinsäure	227
Acetylsalicylsäure	3330
Atenolol	37,6
Koffein	308
Captopril	23
Chloramphenicol	155
Diclofenac	169
Digoxin	6,15
Dopamin	5,87
Enalaprilat	0,86
Erythromycin	81,6
Furosemid	181
Natriumheparin	90 E/mL
Ibuprofen	2425
Isosorbiddinitrat	636
Methyldopa	71
Nikotin	6,2
Nifedipin	1156
Phenytoin	198
Propranolol	7,71
Salicylsäure	4340
Theophyllin	222
Verapamil	4,4
Warfarin	64,9

## Referenzliteratur

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 ist eine Marke der Abbott-Firmengruppe.



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