

REF		Σ	SYSTEM
09315268190	09315268500	100	cobas e 411 cobas e 601 cobas e 602

Svenska

Systeminformation

För analysinstrumentet **cobas e 411**: testnummer 2570
Analysinstrumenten **cobas e 601** och **cobas e 602**: Applikationskod 574

Användningsområde

Immunanalys för in vitro-quantitativ bestämning av N-terminal pro-B-typ natriuretisk peptid i humanserum och plasma. Analysen är avsedd som en hjälp vid diagnosen av personer med misstänkt hjärtsvikt och för påvisande av milda former av funktionsstörning i hjärtat.^{1,2,3,4,5,6,7,8}

Analysen är även till hjälp vid bedömning av hjärtsviktens omfattning hos patienter med diagnosen kronisk hjärtinsufficiens.^{9,10}

Analysen används dessutom för riskstratifiering av patienter med akut hjärtsyndrom^{11,12,13,14,15} och kronisk hjärtinsufficiens, och den kan även användas för behandlingskontroll av patienter med funktionsstörning i vänster hjärtkammare.^{1,2,16,17,18,19,20}

Analysen kan vara en hjälp vid kardiovaskulär riskbedömning av patienter med typ 2-diabetes.^{21,22,23,24,25,26,27,28,29} Testet kan även vara en hjälp vid identifiering av riskpatienter med typ 2-diabetes, utan känd historik av kardiovaskulär sjukdom, för att optimera skyddande kardiell behandling.³⁰

Denna analys kan användas för att identifiera äldre personer som löper stor risk att drabbas av förmaksflimmer.³¹

Elektrokemiluminescensimmunanalysen "ECLIA" är avsedd för användning på immunanalysinstrumenten **cobas e**.

Sammanfattning

Natriuretiska peptiders biologi

Betydelsen av natriuretiska peptider för att kontrollera den kardiovaskulära systemfunktionen har påvisats. Följande natriuretiska peptider har beskrivits: atrial natriuretisk peptid (ANP), B-typ natriuretisk peptid (BNP) och C-typ natriuretisk peptid (CNP).^{32,33}

Genom sina natriuretiska och diuretiska egenskaper, och som antagonister till renin-angiotensin-aldosteron-systemet påverkar ANP och BNP en organismens elektrolyt- och vätskebalans.^{34,35,36}

Definition av hjärtsvikt

Hjärtsvikt (HF) är ett kliniskt syndrom som utmärks av en systemisk perfusion som är otillräcklig för att uppfylla kroppens metaboliska behov, detta som ett resultat av strukturella defekter och/eller funktionella avvikelser i hjärtat som leder till reducerad hjärtminutvolym och/eller förhöjda intrakardiella tryck vid vila eller under stress.^{1,2,3} Vänsterkammardysfunktion kan vara en funktionell prekursor till hjärtsvikt.^{1,2}

Hjärtsvikt är en progressiv sjukdom där de flesta dödsfall, både bland inlagda patienter och patienter inom öppenvården, sker av kardiovaskulära orsaker, huvudsakligen på grund av plötslig död och förvärrad hjärtsvikt.^{1,2}

Den terminologi som vanligen används för att beskriva hjärtsvikt baseras på mätning av vänstersidig ventrikulär ejektionsfraktion (LVEF). Enligt de senaste ESC-riktlinjerna omfattar hjärtsvikt en mängd patienttyper, från de med normal LVEF [betraktas vanligen som $\geq 50\%$; hjärtsvikt med bevarad EF (HFpEF)] till de med sänkt LVEF [betraktas vanligen som $< 40\%$; hjärtsvikt med sänkt EF (HFmrEF)]. Patienter med ett LVEF i intervallet 40–49 % representerar en "gråzon", vilken numera definieras som hjärtsvikt med ejektionsfraktion i medelintervallet (HFmrEF).^{1,2,3} Klinisk information och avbildningar används för att bekräfta diagnosen hjärtsvikt.^{1,2,3}

Utifrån symtomen klassificeras hjärtsviktens allvarlighetsgrad i stadier (New York Heart Association classification [NYHA] I-IV).^{1,2}

Symtomen på hjärtsvikt är ofta icke-specifika och är inte till hjälp för att skilja mellan hjärtsvikt och andra tillstånd som (icke-kardiogent) lungödem, kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL), lunginflammation eller sepsis.^{1,2}

Klinisk relevans för NT-proBNP vid hjärtsvikt

Hos personer med vänsterkammardysfunktion ökar serum- och plasmakoncentrationerna av BNP, liksom koncentrationen av det förmodat inaktiva amino-terminalfragmentet, NT-proBNP. ProBNP, som omfattar 108 aminosyror, utsöndras huvudsakligen av hjärtkammaren och klyvs i

denna process till fysiologiskt aktivt BNP (77–108) och N-terminalfragmentet NT-proBNP (1–76).^{33,34}

Flera studier har påvisat vikten av natriuretisk peptidtestning, inklusive NT-proBNP vid hantering av hjärtsvikt, från diagnos till övervakning. Detta leder till rekommendationen att använda dessa tester som klinisk praxis enligt ledande internationella riktlinjer, ofta med högsta nivå för evidens och rekommendation.^{1,2,3}

NT-proBNP vid diagnostisering av hjärtsvikt

European Society of Cardiology HF Guidelines rekommenderar natriuretiska peptider, däribland NT-proBNP, som en initial diagnostisk analys.¹

Patienter med NT-proBNP under de rekommenderade NT-proBNP-cut-off-värdena för icke-akut och akut debut har sannolikt inte hjärtsvikt, och därför krävs inte ekokardiografi. Förhöjda NT-proBNP-nivåer hjälper till att identifiera patienter som kräver vidare kardiell undersökning.¹

När patienter grupperas enligt sin NYHA-klassificering ökar NT-proBNP-nivåerna ju högre NYHA-klassen är och speglar hjärtfelets omfattning.¹⁰

Analysen är även till hjälp vid tidiga stadier av hjärtsvikt, där symtom snarare kan vara övergående än förekommande hela tiden.³ Den höga sensitiviteten hos NT-proBNP gör det även möjligt att påvisa milda former av hjärtdysfunktion hos asymtomatiska patienter med strukturell hjärtsjukdom.^{4,5,6,7,8}

NT-proBNP i samband med hantering av hjärtsvikt i sjukhusmiljö

Hos patienter inlagda på sjukhus för akut dekompenenserad hjärtsvikt är mätningar av natriuretiska peptider före utskrivning användbara för att kategorisera risken för patienten i samband med utskrivning.^{1,16} Förändringar i NT-proBNP-nivåer under sjukhusinläggning har påvisats vara en stark utfallsprediktor.^{16,37,38,39,40} En minskning av NT-proBNP-värdet på $\geq 30\%$ har påvisats korrelera med gynnsamma utfall, medan en ökning av NT-proBNP-värdet $> 30\%$ fanns korrelera med 6.6 gånger högre risk för återinläggning på sjukhus eller dödsfall inom 6 månader.¹⁶

NT-proBNP i samband med hantering av hjärtsvikt för öppenvårdspatienter

Vid kronisk hjärtsvikt kan NT-proBNP-koncentrationen användas för att övervaka sjukdomsprogressionen, för att förutspå utfall samt för att utvärdera behandlingens verkan.^{1,2,17,18,20,41,42}

Förhöjda NT-proBNP-värden är starkt predikativa för negativa utfall och stigande värden tyder på en risk, medan signifikant sänkta NT-proBNP-värden tyder på förbättrade utfall och bättre prognos.^{1,2,17,43} När NT-proBNP-nivåerna förändras under behandlingen av kronisk hjärtsvikt korrelerar sänkningen under sjukdomsförloppet med förbättrade kliniska utfall.^{1,2,18,20} Den här tolkningen av NT-proBNP-resultatet förblir oförändrad vid användning av den nya läkemedelsklassen angiotensin-receptor/nepriylsin-inhiberare^{1,2} (ARNI, t.ex. sakubitril/valsartan). Till skillnad från BNP hämmas inte NT-proBNP-nedbrytning av läkemedlet, vilket gör att NT-proBNP-resultatet inte blir högre genom läkemedlets verkan.^{19,44,45} Hos patienter som behandlas med sakubitril/valsartan har snabb och bibehållen minskning av NT-proBNP-nivåer observerats, vilket återspeglar minskad stress på kärlväggar³⁴ samt fördelar från läkemedlet som korrelerar med ett lägre antal kardiovaskulära dödsfall och sjukhusinläggningar på grund av hjärtsvikt.²⁰

NT-proBNP hos patienter med typ 2-diabetes

Flera kliniska studier har konsekvent visat ett stegvist förhållande mellan koncentrationen av cirkulerande NT-proBNP och kardiovaskulär risk: både enstaka mätningar och förändringar över tid förutsåg uppkomst av efterföljande kardiovaskulära händelser.^{21,22,23,24,25,26,27,28,29,46,47}

I PONTIAC-studien³⁰ identifierades högriskpatienter med typ 2-diabetes utan tidigare känd kardiovaskulär sjukdom genom nivåer av NT-proBNP > 125 pg/ml. Dessa patienter erhöll en intensifierad kardiell behandlingsstrategi med upptitrering av renin-angiotensin-system-antagonister och betablockerare till maximalt godkända doser. Under 2 år med uppföljning ledde denna strategi till en minskning av andelen hjärtsjukdomsrelaterade sjukhusinläggningar eller dödsfall med 65 %.

NT-proBNP hos patienter med förmaksflimmer

Elecsys proBNP II

NT-proBNP-värden är en oberoende markör för kardiovaskulära tillstånd, däribland uppträdande och återfall av förmaksflimmer (AF).⁴⁸

NT-proBNP-nivåer förknippas i hög grad med förekomst av förmaksflimmer hos populationen i åldern 65 och äldre.^{49,50}

I STROKESTOP II-studien⁵¹ randomiserades alla 75/76 år gamla personer boende i Region Stockholm (n = 28712) i en 1:1-design för att antingen bjudas in till ett screeningprogram för förmaksflimmer eller fungera som kontrollgrupp. Bland de 6868 personer som tackade ja till screeninginbjudan uppmättes ett index-EKG (30-s EKG) med hjälp av en handhållen one-lead-enhet och NT-proBNP analyserades för de 6315 deltagarna som inte hade tidigare konstaterat förmaksflimmer. Deltagarna delades in i en lågriskgrupp med NT-proBNP < 125 pg/ml och en högriskgrupp med NT-proBNP ≥ 125 pg/ml. Deltagarna i högriskgruppen (n = 3766) med ett index-EKG som uppvisade sinusrytm erbjöds en utökad EKG-screening (2 veckors intermittent öppenvård med mätningar med handhållna EKG-apparater, fyra gånger dagligen). Denna stegvisa mass-screening gjorde det möjligt att identifiera 4.4 % av högriskdeltagarna utan tidigare konstaterat förmaksflimmer.

Dessutom har NT-proBNP inkluderats i "ABC-strokeriskbedömningen" där hänsyn tas till ålder, biomarkörer (cTnT hs och NT-proBNP) samt historik av tidigare stroke/transitorisk ischemisk attack. Denna ABC-strokeriskbedömning har visat sig avsevärt förbättra prediktionen av stroke hos patienter med förmaksflimmer jämfört med den allmänt använda CHA2DS2-VASc-bedömningen.⁵¹ Resultat från ENGAGE AF TIMI 48-prövningen som utvärderade ABC-stroke- och ABC-blödningsriskbedömningar (där hänsyn tas till ålder, biomarkörer GDF-15, cTnT-hs och hemoglobin samt historik av blödning) bekräftade att dessa bedömningar kan hjälpa till att identifiera de patienter med förmaksflimmer som med störst sannolikhet har nytta av behandling med Non vitamin-K Oral AntiKoagulantia (NOAK).⁵²

NT-proBNP i andra populationer som löper risk att drabbas av kardiovaskulär sjukdom/hjärtsvikt

NT-proBNP kan även användas i samband med prognostisering för patienter med akut koronarsyndrom. GUSTO IV-studien, med mer än 6800 patienter, visade att NT-proBNP var den starkaste oberoende prediktorn för dödlighet inom ett år hos patienter med akut koronarsyndrom.¹⁵

NT-proBNP kan användas för att identifiera patienter under icke-kardiovaskulär behandling som löper högre kardiovaskulär risk. Det kan vara hjälpsamt vid övervakning av användningen och doseringen av cancerläkemedel⁵³ eller vid ingrepp som orsakar vätskeretention eller volymöverskott (t.ex. COX2-hämmare, ickesteroida antiinflammatoriska läkemedel).^{54,55,56,57,58} NT-proBNP kan användas före ej hjärtrelaterad kirurgi för att utvärdera patientens perioperativa hjärtrelaterade risker.⁵⁹

Vid en metaanalys som omfattade 95617 patienter utan tidigare känd kardiovaskulär sjukdom förutsåg NT-proBNP-koncentrationen tydligt debuten av hjärtsvikt och förbättrade prediktionen av kronisk hjärtsjukdom och stroke, vilket tyder på att NT-proBNP kan fungera som en biomarkör vid nya terapeutiska åtgärder som integrerar hjärtsvikt i primära preventiva åtgärder för kardiovaskulär sjukdom.⁶⁰

Analysen Elecsys proBNP II innehåller två monoklonala antikroppar som påvisar epitoper belägna i N-terminaldelen (1–76) av proBNP (1–108).

Analysprincip

Sandwich-princip. Total analyslängd: 18 minuter.

- Inkubation 1: Antigen i provet (15 µl), en biotinylerad monoklonal NT-proBNP-specifik antikropp och en monoklonal NT-proBNP-specifik antikropp märkt med ett ruteniumkomplex^{a)} bildar ett sandwich-komplex.
- Inkubation 2: Efter tillsats av streptavidintäckta mikropartiklar binds komplexet till den fasta fasen genom bindning av biotin och streptavidin.
- Reaktionsblandningen sugas in i mätkyvetten där mikropartiklarna fångas upp magnetiskt på elektrodens yta. Obundna substanser tas därefter bort med ProCell/ProCell M. Applicering av en spänning på elektroden ger sedan kemiluminescent emission som mäts med en fotomultiplikator.
- Resultaten bestäms via en kalibreringskurva som är instrumentspecifikt genererad genom 2-punktskalibrering och en masterkurva som erhållits via reagensstreckkoden eller e-streckkoden.

a) Tris(2,2'-bipyridyl)rutenium(II)-komplex (Ru(bpy)₃²⁺)

Reagens – arbetslösningar

Reagensrackförpackningen är märkt PBNPX.

- M Streptavidininmärkta mikropartiklar (transparent lock), 1 flaska, 6.5 ml:
Streptavidininmärkta mikropartiklar 0.72 mg/ml; konserveringsmedel.
- R1 Anti-NT-proBNP-Ab-biotin (grått lock), 1 flaska, 9 ml:
Biotinylerad monoklonal anti-NT-proBNP-antikropp (mus) 1.1 µg/ml; fosfatbuffert 40 mmol/l, pH 5.8; konserveringsmedel.
- R2 Anti-NT-proBNP-Ab-Ru(bpy)₃²⁺ (svart lock), 1 flaska, 9 ml:
Monoklonal anti-NT-proBNP-antikropp (får) märkt med ruteniumkomplex 1.1 µg/ml; fosfatbuffert 40 mmol/l, pH 5.8; konserveringsmedel.

Försiktighetsåtgärder och varningar

För in vitro-diagnostisk användning för vårdpersonal. Iakttag de normala försiktighetsåtgärder som gäller för all hantering av laboratoriereagens.

Infektiöst eller mikrobiellt avfall:

Varning; hantera avfall som potentiellt biologiskt riskmaterial. Kassera avfall i enlighet med godkända laboratorieinstruktioner och -procedurer.

Fara för miljö:

Tillämpa alla relevanta lokala bortskafterbestämmelser för att säkerställa säker avyttring.

Säkerhetsdatablad kan beställas av användare inom professionen.

Detta kit innehåller komponenter klassificerade som följer, i enlighet med Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 1272/2008:



Varning

H317 Kan orsaka allergisk hudreaktion.

Förebyggande:

P261 Undvik att inandas dimma eller ångor.

P272 Nedstänkta arbetskläder får inte avlägsnas från arbetsplatsen.

P280 Använd skyddshandskar.

Reaktion:

P333 + P313 Vid hudirritation eller utslag: Sök läkarhjälp.

P362 + P364 Ta av nedstänkta kläder och tvätta dem innan de används igen.

Avfallshantering:

P501 Innehållet/behållaren lämnas till en godkänd avfallsstation.

Produktsäkerhetsmärkningen följer EU GHS-riktlinjer.

Kontakttelefon, alla länder: +49-621-7590

Undvik skumbildning i alla reagens och provtyper (prover, kalibratorer och kontroller).

Reagenshantering

Reagensen i kitet har samlats ihop till en bruksfärdig enhet och får inte separeras.

All information som behövs för ett korrekt handhavande i instrumentet skannas in från reagensstreckkoderna.

Förvaring och hållbarhet

Förvara vid 2–8 °C.

Frys ej.

Förvara Elecsys-reagenskitet **stående** för att säkerställa full tillgång till mikropartiklarna under den automatiska blandningen före användningen.

Hållbarhet:	
öppnad vid 2–8 °C	fram till angivet utgångsdatum

Elecsys proBNP II

Hållbarhet:	
öppnad förpackning vid 2–8 °C	12 veckor
i analysinstrumenten	8 veckor

Provmaterial och beredning

Endast provmaterialen nedan analyserades och befanns godtagbara.

Serum som tagits med standardprovorr eller rör som innehåller separationsgel.

Li-heparin-, K₂-EDTA- och K₃-EDTA-plasma.

Plasmarör innehållande separationsgel kan användas.

Kriterium: Lutning 0.9–1.1 + intercept inom $\leq \pm 10$ pg/ml + korrelationskoefficient ≥ 0.95 .

Hållbart i 3 dagar vid 20–25 °C, 6 dagar vid 2–8 °C, 24 månader vid –20 °C (± 5 °C). Frys endast en gång.

De angivna provtyperna analyserades med ett urval provtagningsrör som var kommersiellt tillgängliga vid tidpunkten för analysen, dvs. alla tillgängliga rör från alla tillverkare analyserades inte. Provtagningsystem från olika tillverkare kan innehålla olikartade material som i vissa fall kan påverka analysresultaten. Följ tillverkarens instruktioner vid hantering av prover i primärör (provtagningsystem).

Centrifugera prover som innehåller fällning innan analysen utförs.

Använd inte prover och kontroller som stabiliserats med azid.

Säkerställ att prover, kalibratorer och kontroller har uppnått 20–25 °C före mätning.

På grund av möjliga avdunstningseffekter ska prover, kalibratorer och kontroller i analysinstrumentet analyseras/mätas inom 2 timmar.

Medföljer förpackningen

Se "Reagens – arbetslösningar" avsnittet för reagens.

Nödvändiga material (som ej medföljer)

- REF 09315292190, proBNP II CalSet, för 4 x 1.0 ml
- REF 04917049190, PreciControl Cardiac II, för 4 x 2.0 ml
- REF 05192943190, Diluent Universal 2, 2 x 36 ml provspädning

Allmän laboratorieutrustning

Analysinstrumentet **cobas e**

Extramaterial för analysinstrumentet **cobas e 411**:

- REF 11662988122, ProCell, 6 x 380 ml systembuffert
- REF 11662970122, CleanCell, 6 x 380 ml rengöringslösning för mätcell
- REF 11930346122, Elecsys SysWash, 1 x 500 ml tvättvattentillsats
- REF 11933159001, Adapter for SysClean
- REF 11706802001, AssayCup, 60 x 60 reaktionskoppar
- REF 11706799001, AssayTip, 30 x 120 pipettspetsar
- REF 11800507001, Clean-Liner

Tillbehör för analysinstrumenten **cobas e 601** och **cobas e 602**:

- REF 04880340190, ProCell M, 2 x 2 l systembuffert
- REF 04880293190, CleanCell M, 2 x 2 l rengöringslösning för mätcell
- REF 03023141001, PC/CC-Cups, 12 koppar för förvärmning av ProCell M och CleanCell M före användning
- REF 03005712190, ProbeWash M, 12 x 70 ml rengöringslösning för körningsavslutning och sköljning under reagensbyte
- REF 03004899190, PreClean M, 5 x 600 ml detektionsrengöringslösning
- REF 12102137001, AssayTip/AssayCup, 48 magasin x 84 reaktionskoppar eller pipettspetsar, avfallspåsar
- REF 03023150001, WasteLiner, avfallspåsar
- REF 03027651001, SysClean Adapter M

Tillbehör för alla analysinstrument:

- REF 11298500316, ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, 5 x 100 ml systemrengöringslösning

Analys

Följ anvisningarna för det aktuella analysinstrumentet som finns i detta dokument för optimalt utförande av analysen. Analysinstrumentspecifika analysinstruktioner finns i användarhandboken.

Resuspension av mikropartiklarna sker automatiskt före användning. Läs in de analyspecifika parametrarna via reagensstreckkoden. Skriv in den 15-siffriga nummersekvensen om streckkoden i undantagsfall inte kan läsas.

Analysinstrumenten **cobas e 601** och **cobas e 602**: PreClean M-lösning är nödvändig.

Säkerställ att de kylda reagensen får en temperatur på cirka 20 °C och placera dem på analysinstrumentets reagensskarusell (20 °C). Undvik skumbildning. Systemet reglerar automatiskt temperaturen på reagensen och öppnande/stängning av flaskorna.

Kalibrering

Spårbarhet: Denna metod har standardiserats mot Elecsys proBNP-analysen (REF 03121640122). Den är i sin tur spårbar till rent syntetiskt NT-proBNP (T-76) genom vikt.

Varje Elecsys-reagensset har en streckkodad etikett med specifik information för kalibrering som gäller för den aktuella reagensloten. Den fördefinierade masterkurvan är anpassad till analysinstrumentet med CalSet.

Kalibreringsfrekvens: Kalibrering måste utföras en gång per reagenslot med nytt reagens (dvs. inte senare än 24 timmar efter det att reagenskitet registrerades i analysinstrumentet).

Kalibreringsintervall kan utökas baserat på av laboratoriet godtagbar verifiering av kalibrering.

Ny kalibrering rekommenderas enligt följande:

- efter 12 veckor vid användning av samma reagenslot
- efter 7 dagar vid användning av samma reagenskit i analysinstrumentet
- vid behov, t.ex. när kvalitetskontrollnivån är utanför angivna gränser

Kvalitetskontroll

Vid kvalitetskontroll ska du använda PreciControl Cardiac II.

Därutöver kan annat lämpligt kontrollmaterial användas.

Kontroller för de olika koncentrationsintervallen ska köras individuellt minst en gång per dygn när analysen körs, en gång per reagenskit och efter varje kalibrering.

Kontrollintervallen och -gränserna ska anpassas till varje laboratoriums egna krav. De erhållna värdena ska hamna inom angivna gränser. Varje laboratorium bör fastställa åtgärder som ska vidtas om värdena hamnar utanför de angivna gränserna.

Vid behov ska mätning av proverna göras om.

Följ gällande statliga regler och lokala riktlinjer vid kvalitetskontroll.

Beräkning

Analysinstrumentet räknar automatiskt ut analytkoncentrationen för varje prov (antingen i pmol/l eller pg/ml).

Omräkningsfaktorer: pmol/l x 8.457 = pg/ml

pg/ml x 0.118 = pmol/l

Interferenser

Effekten för analysprestanda hos följande endogena substanser och läkemedelssubstanser analyserades. Interferenser analyserades upp till angivna koncentrationer och ingen påverkan på resultaten observerades.

Endogena substanser

Substans	Analyserad koncentration
Bilirubin	≤ 428 $\mu\text{mol/l}$ eller ≤ 25 mg/dl
Hemoglobin	≤ 0.621 mmol/l eller ≤ 1000 mg/dl
Intralipid	≤ 1500 mg/dl
Biotin	≤ 14326 nmol/l eller ≤ 3500 ng/ml
Reumatoida faktorer	≤ 1500 IU/ml
IgG	≤ 6.0 g/dl

Elecsys proBNP II

Substans	Analyserad koncentration
IgA	≤ 1.6 g/dl
IgM	≤ 1.0 g/dl

Kriterium: Nivå på resultat ±10 pg/ml av initiala värden ≤ 100 pg/ml och ±10 % av initiala värden > 100 pg/ml.

Det förekommer ingen högdos-hook-effekt vid NT-proBNP-koncentrationer på upp till 35400 pmol/l (300000 pg/ml).

In vitro-tester genomfördes på 51 vanligen använda läkemedel. Ingen interferens med analysen påvisades.

I sällsynta fall kan interferens beroende på extremt hög titer av antikroppar mot analys-specifika antikroppar, streptavidin och rutenium förekomma. Dessa effekter minimeras genom lämplig testdesign.

I extremt sällsynta fall (global förekomst: < 1 på 10 miljoner) kan patienter uppvisa ej överensstämmande resultat när de testas med analyskitet (värden < den nedre detektionsgränsen) på grund av en genetisk variant av NT-proBNP.

Vid diagnostisk användning ska resultaten alltid bedömas tillsammans med patientens anamnes, kliniska undersökningar och andra resultat.

Begränsningar och intervall

Mätintervall

10–35000 pg/ml eller 1.18–4130 pmol/l (definierat av detektionsgränsen och högsta värdet på masterkurvan). Värden under detektionsgränsen rapporteras som < 10 pg/ml (< 1.18 pmol/l). Värden över mätintervallet rapporteras som > 35000 pg/ml (> 4130 pmol/l) eller upp till 70000 pg/ml (8260 pmol/l) för 2-faldigt spädda prover.

Nedre mätgräns

Blankgräns, detektionsgräns och kvantifieringsgräns

Blankgräns = 8 pg/ml (0.944 pmol/l)

Detektionsgräns = 10 pg/ml (1.18 pmol/l)

Kvantifieringsgräns = 50 pg/ml (5.9 pmol/l)

Blankgränsen, detektionsgränsen och kvantifieringsgränsen bestämdes i enlighet med krav från CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) EP17-A2.

Detektionsgränsen bestäms baserat på blankgränsen och standardavvikelsen hos prover som har en låg koncentration.

Detektionsgränsen motsvarar den lägsta analytkoncentrationen som kan påvisas (värde över blankgränsen med en sannolikhet på 95 %).

Blankgränsen är det 95:e percentilvärdet från n ≥ 60 mätningar av analytfria prover över flera oberoende serier. Blankgränsen motsvarar koncentrationen nedan vilka analytfria prover som påvisas med en sannolikhet på 95 %.

Kvantifieringsgränsen är den lägsta analytkoncentration som kan mätas reproducerbart med en variationskoefficient för den intermediära precisionen på ≤ 20 %.

Spädning

Prover med NT-proBNP-koncentrationer över mätintervallet kan spädas med Diluent Universal 2. Den rekommenderade spädningen är 1:2 (antingen automatiskt med analysinstrumentet eller manuellt). Koncentrationen för det spädda provet måste vara > 1770 pmol/l eller > 15000 pg/ml.

Multiplitera resultatet med spädningsfaktorn efter manuell spädning.

Efter spädning i analysinstrumenten tar programvaran automatiskt hänsyn till spädningen vid uträkning av provkoncentrationen.

Spädningar på upp till 1:10 kan medföra maximiavvikelser på 25 % från det teoretiska värdet.

Kliniska data

Tolkning av NT-proBNP-värden

Med ökande ålder resulterar ateroskleros och åldrandeprocesser i hjärtat (t.ex. fibros) i funktionsstörningar i hjärtat. Utvecklingen av hjärtfunktionsstörning är individuellt olika och kliniskt asymtomatiskt i dess tidiga stadier.^{61,62} NT-proBNP-nivåer återspeglar hjärtfunktion respektive - funktionsnedsättning. Med ökande ålder påvisas oftare förhöjda nivåer av NT-proBNP hos till synes friska personer, och visar därmed på ökande frekvens av funktionsnedsättning i hjärtat.

NT-proBNP-värden ska tolkas i kombination med anamnes, kliniska fynd och annan information (t.ex. avbildning, laboratorieresultat, samtidiga sjukdomar och behandlingseffekter).

Referensvärden

NT-proBNP-koncentrationer i referensgruppen visas i följande tabeller. De speglar NT-proBNP-nivåer hos personer utan känd kardiovaskulär sjukdom och ska inte användas för differentialdiagnos av HF.

Varje laboratorium bör undersöka överföringsmöjligheten av referensvärden till sin egen patientpopulation och, om så behövs, fastställa sina egna intervall.

Referensgrupp

Den cirkulerande NT-proBNP-koncentrationen bestämdes i prover från 4266 personer mellan 35 och 74 år som deltog i Gutenberg Health Study i Tyskland.⁶³ Dessa personer hade ingen förekomst av kardiovaskulära sjukdomar, såsom tidigare strokehistorik, myokardinfarkt, kransartärsjukdom, perifer artärsjukdom, kronisk hjärtsvikt eller förmaksflimmer. Den beskrivande statistiken för NT-proBNP (pg/ml) i referensgruppen visas i följande tabell:

Ålder (år)	Män				Kvinnor			
	Median	95:e percentilen	97.5:e percentilen	99:e percentilen	Median	95:e percentilen	97.5:e percentilen	99:e percentilen
35–44	18.9	90.8	115	137	59.9	202	237	311
45–54	23.5	121	173	273	63.8	226	284	395
55–64	47.4	262	386	920	81.8	284	352	417
65–74	89.3	486	879	2346	133	470	623	784
Alla	35.6	238	344	703	78.6	304	389	509

Den cirkulerande NT-proBNP-koncentrationen bestämdes även i prover från 2812 personer mellan 20 och 70 år som deltog i ett kardiovaskulärt hälsoscreeningsprogram vid ett tertiärt medicinskt center i Taipei, Taiwan.⁶⁴ Dessa personer hade inga kända kardiovaskulära eller systemiska sjukdomar och inga strukturella hjärtsjukdomar. Den beskrivande statistiken för NT-proBNP (pg/ml) i referensgruppen visas i följande tabell:

Ålder (år)	Män (N = 1836)				Kvinnor (N = 976)			
	N	Median	25:e percentilen	75:e percentilen	N	Median	25:e percentilen	75:e percentilen
20–29	48	9	5.0	19.7	33	30.1	10.3	41.9
30–39	369	13.5	5.0	29.7	153	34.9	20.8	60.4
40–49	708	17	7.8	32.4	346	40.1	18.9	62.5
50–59	558	22.8	11.6	42.6	310	44.4	27.3	64.7
60–69	130	31.5	16.6	59.1	112	61.7	30.8	85.2
≥ 70	23	66.1	34.2	106.6	22	77.5	46.3	123.0

Inom barnpopulationen i åldrarna 1 till 18 erhöles följande NT-proBNP-värden med hjälp av Elecsys proBNP-analysen, [REF] 03121640122:⁶⁵

Ålder (år)	N	NT-proBNP (ng/l)	
		75:e percentilen	97.5:e percentilen
1–3	13	231	320
4–6	21	113	190
7–9	32	94	145
10	11	73	112
11	69	93	317

Ålder (år)	N	NT-proBNP (ng/l)	
		75:e percentilen	97.5:e percentilen
12	21	95	186
13	23	114	370
14	18	68	363
15	24	74	217
16	24	85	206
17	24	71	135
18	12	53	115

Rekommenderade cutoffter hos patienter för diagnos av kronisk hjärtsvikt vid icke-akut utbrott

Ett antal studier och ESC-riktlinjer stöder en beslutströskel för NT-proBNP på 125 pg/ml vid icke-akut utbrott för HF-diagnos.^{1,3,66,67,68,69,70} NT-proBNP-värden < 125 pg/ml exkluderar hjärtfunktionsstörning med en hög grad av säkerhet hos patienter med symptom som indikerar HF, t.ex. dyspné. NT-proBNP-värden ≥ 125 pg/ml kan indikera funktionsstörning i hjärtat och förknippas med en ökad risk för hjärtkomplikationer (myokardinfarkt, HF och död). Vid cutoff-värdet hävdar ESC Guidelines att natriuretiska peptider har ett mycket högt negativt prediktivt värde (NPV) som omfattade mellan 94 % och 98 % och ett positivt prediktivt värde (PPV) som omfattade mellan 44 % och 57 %.¹

Patienter med stabil HF (n = 721), vilket omfattar patienter med asymptomatisk funktionsnedsättning i vänster hjärtkammare (n = 176) och patienter med kronisk hjärtsvikt (n = 545), jämfördes med en referensgrupp (n = 2264).

ROC-diagramanalys vid cutoff-värdet 125 pg/ml uppvisade en sensitivitet på 90 % och en specificitet på 93 %.

Korrelation av NT-proBNP med NYHA-klassificering hos patienter som diagnostiserats med kronisk hjärtsvikt

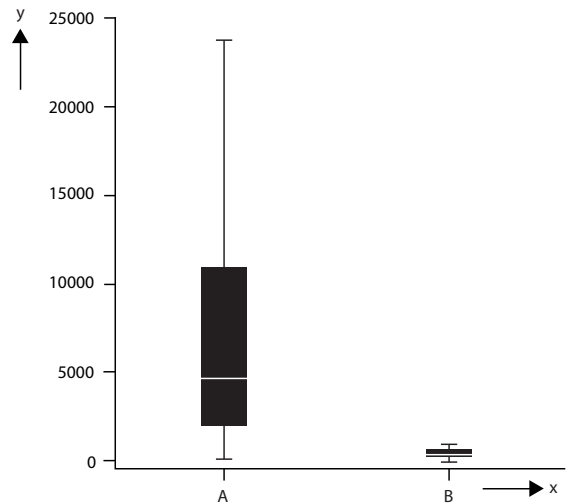
NT-proBNP-värden (pg/ml) för patienter med minskad ejectionfraktion i den vänstra kammaren (majoriteten under behandling):

	NYHA funktionell klass			
	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA IV
N	182	250	234	35
Medelvärde	1016	1666	3029	3465
SD	1951	2035	4600	4453
Median	342	951	1571	1707
5:e percentilen	32.9	103	126	148
95:e percentilen	3410	6567	10449	12188
% > 125 pg/ml	78.6	94.0	95.3	97.1

Rekommenderade cutoffter hos patienter för diagnos av kronisk hjärtsvikt vid akut utbrott

ICON (International Collaborative of NT-proBNP)-studie¹⁰

NT-proBNP-koncentrationer bestämdes i prover från 1256 patienter med akut andfåddhet vid akutavdelningar på fyra sjukhus. Denna population omfattade patienter som tidigare lidit av hypertoni, kransartärsjukdom, myokardinfarkt, HF eller pulmonär sjukdom. 720 personer befanns vara drabbade av akut försämrad HF, medan återstoden bestämdes lida av dyspné på grund av andra orsaker. Den beskrivande statistiken för NT-proBNP-koncentrationer (pg/ml) för båda grupperna visas i följande bild som omarbetats från ICON-studien:¹⁰



X --> A: Akut HF (n = 720); B: Icke-akut HF (n = 536)

Y --> NT-proBNP (pg/ml)

Diagnostikkategori	Median (IQR) NT-proBNP, pg/ml
Akut HF	4639 (1882–10818)
Icke-akut HF	108 (37–381)

Genom att använda optimala cutoffter som fastställts av ICON-studiegruppen och visas i tabellen nedan kan läkare öka specificiteten och noggrannheten för diagnos av HF hos patienter med akut dyspné i den akuta situationen.

Kategori	Optimal skärningspunkt pg/ml	Sensitivitet %	Specificitet %	PPV %	NPV %	Noggrannhet %
Skärningspunkt medräkning						
< 50 år (n = 184)	450	97	93	76	99	94
50–75 år (n = 537)	900	90	82	83	88	85
> 75 år (n = 535)	1800	85	73	92	55	83
Skärningspunkt utslutning						
Alla patienter (n=1256)	300	99	60	77	98	83

Prestandan hos NT-proBNP för diagnos av akut hjärtsvikt vid en asiatisk jämfört med en västerländsk miljö⁷¹

NT-proBNP-koncentrationer bestämdes i prover från patienter med akut andfåddhet vid akutavdelningar i Singapore (n = 606) och i Nya Zeeland (n = 500). Denna population omfattade patienter som tidigare lidit av hypertoni, hyperlipidemi, kransartärsjukdom, myokardinfarkt, HF eller pulmonär sjukdom. NT-proBNP-koncentration hos patienter med slutligt konstaterad diagnos av akut hjärtsvikt var 4234 [2008–9799] pg/ml i Singapore (median [25–75:e percentilen], n = 148) och 4429 [2123–9479] pg/ml i Nya Zeeland (n = 180).

Elecsys proBNP II

Den diagnostiska prestandan hos NT-proBNP vid cutofferna som fastställts i ICON Study¹⁰ visas i tabellen nedan för båda populationerna:

Kategori	Optimal skärningspunkt pg/ml	Sensitivitet %	Specificitet %	PPV %	NPV %	Noggrannhet %
Skärningspunkt medräkning						
< 50 år						
Singapore (n=196)	450	100	91	58	100	92
Nya Zeeland (n=41)		86	76	43	96	78
50–75 år						
Singapore (n=350)	900	88	83	68	95	85
Nya Zeeland (n=236)		91	75	58	96	80
> 75 år						
Singapore (n=60)	1800	79	81	73	85	80
Nya Zeeland (n=223)		87	63	69	84	75
Skärningspunkt utslutning						
Alla patienter						
Singapore (n=606)	300	97	73	54	99	79
Nya Zeeland (n=500)		97	42	49	96	62

Särskilda prestandadata

Representativa prestandadata som bestämts på analysinstrumenten anges nedan. Resultat som erhållits i individuella laboratorier kan variera.

Precision

Precisionen bestämdes med Elecsys-reagens, poolade humansera och kontroller i ett protokoll (EP05-A3) från CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute): 2 körningar per dag i duplikat, vardera i 21 dagar (n = 84). Följande resultat erhöles:

Analysinstrumentet cobas e 411					
Prov	Repetierbarhet				
	Medelvärde		SD		CV
	pg/ml	pmol/l	pg/ml	pmol/l	%
Humanserum 1	12.3	1.45	1.70	0.201	13.9
Humanserum 2	55.9	6.60	2.62	0.309	4.7
Humanserum 3	129	15.2	3.07	0.362	2.4
Humanserum 4	423	49.9	8.91	1.05	2.1
Humanserum 5	925	109	23.0	2.71	2.5
Humanserum 6	1924	227	43.8	5.17	2.3
Humanserum 7	15620	1843	248	29.3	1.6
Humanserum 8	33526	3956	778	91.8	2.3

Analysinstrumentet cobas e 411					
Prov	Repetierbarhet				
	Medelvärde		SD		CV
	pg/ml	pmol/l	pg/ml	pmol/l	%
PC CARDII ^{b)} 1	132	15.6	3.29	0.388	2.5
PC CARDII2	4477	528	135	15.9	3.0

b) PC CARDII = PreciControl Cardiac II

Analysinstrumentet cobas e 411					
Prov	Intermediär precision				
	Medelvärde		SD		CV
	pg/ml	pmol/l	pg/ml	pmol/l	%
Humanserum 1	12.3	1.45	2.95	0.348	24.0
Humanserum 2	55.9	6.60	4.35	0.513	7.8
Humanserum 3	129	15.2	7.40	0.873	5.7
Humanserum 4	423	49.9	18.0	2.12	4.3
Humanserum 5	925	109	44.3	5.23	4.8
Humanserum 6	1924	227	88.8	10.5	4.6
Humanserum 7	15620	1843	662	78.1	4.2
Humanserum 8	33526	3956	1591	188	4.7
PC CARDII1	132	15.6	5.97	0.704	4.5
PC CARDII2	4477	528	216	25.5	4.8

Analysinstrumenten cobas e 601 och cobas e 602					
Prov	Repetierbarhet				
	Medelvärde		SD		CV
	pg/ml	pmol/l	pg/ml	pmol/l	%
Humanserum 1	21.6	2.55	1.63	0.192	7.6
Humanserum 2	68.3	8.06	1.96	0.231	2.9
Humanserum 3	145	17.1	3.24	0.382	2.2
Humanserum 4	467	55.1	12.8	1.51	2.7
Humanserum 5	1004	118	20.0	2.36	2.0
Humanserum 6	2075	245	38.9	4.59	1.9
Humanserum 7	15985	1886	371	43.8	2.3
Humanserum 8	34624	4086	609	71.9	1.8
PC CARDII1	140	16.5	2.48	0.293	1.8
PC CARDII2	4721	557	70.2	8.3	1.5

Analysinstrumenten cobas e 601 och cobas e 602					
Prov	Intermediär precision				
	Medelvärde		SD		CV
	pg/ml	pmol/l	pg/ml	pmol/l	%
Humanserum 1	21.6	2.55	2.40	0.283	11.2
Humanserum 2	68.3	8.06	3.26	0.385	4.8
Humanserum 3	145	17.1	5.95	0.702	4.1
Humanserum 4	467	55.1	17.6	2.08	3.8
Humanserum 5	1004	118	34.6	4.08	3.5
Humanserum 6	2075	245	68.6	8.09	3.3
Humanserum 7	15985	1886	579	68.3	3.6
Humanserum 8	34624	4086	1367	161	3.9
PC CARDII1	140	16.5	4.94	0.583	3.5

Elecsys proBNP II

Analysinstrumenten cobas e 601 och cobas e 602					
Intermediär precision					
Prov	Medelvärde		SD		CV
	pg/ml	pmol/l	pg/ml	pmol/l	%
PC CARDII2	4721	557	156	18.4	3.3

Metodjämförelse

En jämförelse mellan Elecsys proBNP II-analysen, [REF] 08836736190/09315268190 (analysinstrumentet **cobas e 411**; y) och Elecsys proBNP II-analysen, [REF] 04842464190 (analysinstrumentet **cobas e 411**; x) gav följande korrelationer (pg/ml):

Antal uppmätta prover: 161

Passing/Bablok⁷² Linjär regression
 $y = 0.974x + 0.121$ $y = 0.956x + 90.2$
 $r = 0.992$ $r = 1.00$

Provkoncentrationerna låg mellan 26.6 och 32852 pg/ml (3.14 och 3877 pmol/l).

Analytisk specificitet

Elecsys proBNP II-analysen visar ingen signifikant korsreaktivitet med följande substanser som testats med NT-proBNP-koncentrationer på cirka 230 pg/ml och 2300 pg/ml (maximal analyserad koncentration):

Korsreaktant	Analyserad koncentration
Adrenomedullin	1.0 ng/ml
Aldosteron	0.6 ng/ml
Angiotensin I	0.6 ng/ml
Angiotensin II	0.6 ng/ml
Angiotensin III	1.0 ng/ml
ANP ₂₈	3.1 µg/ml
Arg-vasopressin	1.0 ng/ml
BNP ₃₂	3.5 µg/ml
CNP ₂₂	2.2 µg/ml
Endotelin	20 pg/ml
NT-proANP ₁₋₃₀ (preproANP ₂₆₋₅₅)	3.5 µg/ml
NT-proANP ₃₁₋₆₇ (preproANP ₅₆₋₉₂)	1.0 ng/ml
NT-proANP ₇₉₋₉₈ (preproANP ₁₀₄₋₁₂₃)	1.0 ng/ml
Renin	50 ng/ml
Urodilatin	3.5 µg/ml

Referenser

- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2016;18(8):891-975.
- Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology. Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation* 2013 15;128(16):1810-1852.
- Taylor CJ, Rutten FH, Brouwer JR, et al. Practical guidance on heart failure diagnosis and management in primary care: recent EPPCCS recommendations. *Br J Gen Pract*. 2017;67(660):326-327.
- Mueller T, Gegenhuber A, Poelz W, et al. Head-to-head comparison of the diagnostic utility of BNP and NT-proBNP in symptomatic and asymptomatic structural heart disease. *Clin Chim Acta* 2004;341:41-48.
- McGrady M, Reid CM, Shiel L, et al. NT-proB natriuretic peptide, risk factors and asymptomatic left ventricular dysfunction: results of the SCReening Evaluation of the Evolution of New Heart Failure study (SCREEN-HF). *Int J of Card* 2013;169(2):133-138.
- Costello-Boerrigter LC, Boerrigter G, Redfield MM, et al. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide and B-type natriuretic peptide in the general community: determinants and detection of left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2006;47(2):345-353.
- O'Donoghue M, Chen A, Baggish AL, et al. The effects of ejection fraction on N-terminal ProBNP and BNP levels in patients with acute CHF: analysis from the ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) study. *Journ of Card Fail* 2005;11(5):9-14.
- Mureddu GF, Tarantini L, Agabiti N, et al. Evaluation of different strategies for identifying asymptomatic left ventricular dysfunction and pre-clinical (stage B) heart failure in the elderly. Results from 'PREDICTOR', a population based-study in central Italy *European Journal of Heart Failure* 2013;15:1102-1112.
- Hunt PJ, Richards AM, Nicholls MG, et al. Immunoreactive amino terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-PROBNP): a new marker of cardiac impairment. *Clin Endocrinol* 1997;47(3):287-296.
- Januzzi JL, van Kimmenade R, Lainchbury J, et al. NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure: an international pooled analysis of 1256 patients The International Collaborative of NT-proBNP Study *Euro Heart Journ* 2006;27(3):330-337.
- Richards AM, Nicholls GM, Yandle TG, et al. Plasma N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide and Adrenomedullin: New Neurohormonal Predictors of Left Ventricular Function and Prognosis After Myocardial Infarction. *Circulation* 1998;97:1921-1929.
- Galvani M, Ferrini D, Ottani F. Natriuretic peptides for risk stratification of patients with acute coronary syndromes. *Eur J Heart Fail* 2004;6:327-333.
- Nørgaard BL, Terkelsen CJ, Riiskjaer M, et al. Risk prediction in acute coronary syndrome from serial in-hospital measurements of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide. *Acute Card Care* 2008;10:159-166.
- Dallmeier D, Pencina MJ, Rajman I, et al. Serial measurements of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with coronary heart disease. *PLoS One* 2015;28;10(1):e0117143.
- James SK, Lindahl B, Siegbahn A, et al. NT proBNP and other Risk Markers for the Separate Prediction of Mortality and Subsequent Myocardial Infarction in Patients with Unstable Coronary Artery Disease. GUSTO IV Substudy. *Circulation* 2003;108:275-281.
- Bettencourt P, Azevedo A, Pimenta J, et al. N-Terminal-Pro-Brain Natriuretic Peptide Predicts Outcome After Hospital Discharge in. *Circulation* 2004;110(15):2168-2174.
- Masson S, Latini R, Anand IS, et al. Prognostic value of changes in N-terminal pro-brain natriuretic peptide in Val-HeFT (Valsartan Heart Failure Trial). *J Am Coll Cardiol* 2008;16;52(12):997-1003.
- Januzzi JL, Throughton R. Are Serial BNP Measurements Useful in Heart Failure Management? Serial Natriuretic Peptide Measurements Are Useful in Heart Failure Management. *Circulation* 2013;127:500-508.
- Mair J, Lindahl B, Giannitsis E, et al. Will sacubitril-valsartan diminish the clinical utility of B-type natriuretic peptide testing in acute cardiac care? 2016 12. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2017;6(4):321-328.
- Zile MR, Claggett BL, Prescott MF, et al. Prognostic Implications of changes in N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in Patients With Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:2425-2436.
- Scirica BM, Braunwald E, Raz I, et al. Heart failure, saxagliptin, and diabetes mellitus: observations from the SAVOR-TIMI 53 randomized trial. *Circulation*. 2014;130:1579-88.
- Bergmark BA, Morrow DA, Bhatt DL, et al. Natriuretic peptides versus a clinical history of heart failure for risk prediction in patients with diabetes. *J Am Coll Cardiol*. 2019; 73(19):681.
- Bidadkosh A, Lambooy SPH, Heerspink HJ, et al. Predictive Properties of Biomarkers GDF-15, NTproBNP, and hs-TnT for Morbidity and Mortality in Patients With Type 2 Diabetes With Nephropathy. *Diabetes Care*. 2017;40(6):784-792.

- 24 Hamano K, Nakadaira I, Suzuki J, et al. N-terminal fragment of probrain natriuretic peptide is associated with diabetes microvascular complications in type 2 diabetes. *Vasc Health Risk Manag*. 2014;10:585-589.
- 25 Hillis GS, Welsh P, Chalmers J, et al. The relative and combined ability of high-sensitivity cardiac troponin T and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide to predict cardiovascular events and death in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2014;37(1):295-303.
- 26 Bruno G, Landi A, Barutta F, et al. N-terminal probrain natriuretic peptide is a stronger predictor of cardiovascular mortality than C-reactive protein and albumin excretion rate in elderly patients with type 2 diabetes: The Casale Monferrato population-based study. *Diabetes Care*. 2013;36(9):2677-2682.
- 27 Neuhold S, Resl M, Huelsmann M, et al. Repeat measurements of glycated haemoglobin A(1c) and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide: divergent behaviour in diabetes mellitus. *Eur J Clin Invest*. 2011;41(12):1292-8.
- 28 Wolsk E, Claggett B, Diaz R, et al. Increases in Natriuretic Peptides Precede Heart Failure Hospitalization in Patients With a Recent Coronary Event and Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation*. 2017;136(16):1560-1562.
- 29 Jarolim P, White WB, Cannon CP, et al. Serial measurement of natriuretic peptides and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes in the EXAMINE trial. *Diabetes Care*. 2018; 41(7): 1510-1515.
- 30 Huelsmann M, Neuhold S, Resl M, et al. PONTIAC (NT-proBNP selected prevention of cardiac events in a population of diabetic patients without a history of cardiac disease): a prospective randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(15):1365-72.
- 31 Kemp Gudmundsdottir K, Fredriksson T, Svennberg E, et al. Stepwise mass screening for atrial fibrillation using N-terminal B-type natriuretic peptide: the STROKESTOP II study. *Europace* 2020;22(1):24-32.
- 32 De Bold AJ. Atrial Natriuretic Factor: A Hormone Produced by the Heart. *Science* 1985;230:767-770.
- 33 Valli N, Gobinet A, Bordenave L. Review of 10 years of the clinical use of brain natriuretic peptide in cardiology. *J Lab Clin Med* 1999;134:437-444.
- 34 Clerico A, Passino C, Franzini M, et al. Cardiac biomarker testing in the clinical laboratory: Where do we stand? General overview of the methodology with special emphasis on natriuretic peptides. *Clin Chimica Acta* 2015;443:17-24.
- 35 De Bold AJ, Boerenstein HB, Veress AT, et al. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial extracts in rats. *Life Sci* 1981;28:89-94.
- 36 Epstein M, Loutzenhiser R, Friedland E, et al. Relationship of Increased Plasma Atrial Natriuretic Factor and Renal Sodium Handling During Immersion-induced Central Hypervolemia in Normal Humans. *J Clin Invest* 1987;79:738-745.
- 37 Eurlings Lw, Sanders-van Wijk S, van Kraaij DJ, et al. Risk stratification with the use of serial N-terminal pro-B-type natriuretic peptide measurements during admission and early after discharge in heart failure patients: post hoc analysis of the PRIMA study. *J Card Fail* 2014;20(12):881-890.
- 38 Salah K, Kok WE, Eurlings LW, et al. A novel discharge risk model for patients hospitalised for acute decompensated heart failure incorporating N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels: a European coLLaboration on Acute decompensated Heart Failure: ELAN-HF Score. *Heart* 2014;100(2):115-125.
- 39 Stienen S, Salah K, Dickhoff C, et al. N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide (NT-proBNP) Measurements Until a 30% Reduction Is Attained During Acute Decompensated Heart Failure Admissions and Comparison With Discharge NT-proBNP Levels: Implications for In-Hospital Guidance of Treatment. *J Card Fail* 2015;21(11):930-934.
- 40 Stienen S, Salah K, Eurlings LW, et al. Challenging the two concepts in determining the appropriate pre-discharge N-terminal pro-brain natriuretic peptide treatment target in acute decompensated heart failure patients: absolute or relative discharge levels? *Eur J Heart Fail* 2015;17(9):936-944.
- 41 Savarese G, Musella F, D'Amore C, et al. Changes of natriuretic peptides predict hospital admissions in patients with chronic heart failure: a meta-analysis. *JACC Heart Fail* 2014;2(2):148-158.
- 42 Sargento L, Satendra M, Longo S, et al. Early NT-proBNP decrease with ivabradine in ambulatory patients with systolic heart failure. *Clin Cardiol*. 2013;36(11):677-682.
- 43 Masson S, Latini R, Anand IS, et al. Direct comparison of B-type natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal proBNP in a large population of patients with chronic and symptomatic heart failure: the Valsartan Heart Failure (Val-HeFT) data. *Clin Chem* 2006;52:1528-1538.
- 44 Packer M, McMurray JJV, Desai Akshay S. et al. Angiotensin Receptor Nephrylsin Inhibition Compared With Enalapril on the Risk of Clinical Progression in Surviving Patients With Heart Failure. *Circulation* 2015;6;131(1):54-61.
- 45 Solomon SD, Zile M, Pieske B. et al. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2012;380:1387-1395.
- 46 Huelsmann M, Neuhold S, Strunk G, et al. NT-proBNP has a high negative predictive value to rule-out short-term cardiovascular events in patients with diabetes mellitus. *Eur Heart J* 2008;29:2259-2264.
- 47 Prausmüller S, Resl M, Arfsten H, et al. Performance of the recommended ESC/EASD cardiovascular risk stratification model in comparison to SCORE and NT-proBNP as a single biomarker for risk prediction in type 2 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol* 2021;20(1):34.
- 48 Latini R, Masson S, Pirelli S, et al. Circulating cardiovascular biomarkers in recurrent atrial fibrillation: data from the GISSI-Atrial fibrillation trial. *J Intern Med* 2011;269(2):160-171.
- 49 Patton KK, Ellinor PT, Heckbert SR, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide is a major predictor of the development of atrial fibrillation: The Cardiovascular Health Study. *Circulation* 2009;120:1768-1774.
- 50 Seegers J, Zabel M, Gruter T, et al. Natriuretic peptides for the detection of paroxysmal atrial fibrillation. *Open Heart* 2015;2:e000182.
- 51 Hijazi Z, Lindbäck J, Alexander JH et al. The ABC (age, biomarkers, clinical history) stroke risk score: a biomarker-based risk score for predicting stroke in atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2016;37(20):1582-90.
- 52 Berg DD, Ruff CT, Jarolim P, et al. Performance of the ABC scores for Assessing the Risk of Stroke or Systemic Embolism and Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation in ENGAGE AF-TIMI 48. *Circulation*. 2019;139(6):760-771.
- 53 Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016;37(36):2768-2801.
- 54 Brune K, Katus HA, Moecks J, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentrations predict the risk of cardiovascular adverse events from antiinflammatory drugs: pilot trial. *Clin Chem* 2008;54(7):1149-1157.
- 55 Bojunga J, Sarrazin C, Hess G, et al. Elevated plasma levels of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with chronic hepatitis C during interferon-based antiviral therapy. *World J Gastroenterol* 2006;12(36):5875-5877.
- 56 Stordal L, Spigset O. Heart failure induced by non-cardiac drugs. *Drug safety* 2006;29(7):567-586.
- 57 Giannitsis E. Rationale for testing the cardiovascular risk for patients with COX-2 inhibitors on the basis of biomarker NT-proBNP. *Clin Lab* 2005;51(1-2):63-83.
- 58 Häupl T, Burmester GR, Giannitsis E, et al. N-terminal prohormone brain natriuretic peptide: a biomarker for detecting cardiovascular risks in patients with rheumatoid arthritis or osteoarthritis? *Ann Rheum Dis* 2007;66(6):838-839.

Elecsys proBNP II

- 59 Duceppe E, Parlow J, MacDonald P, et al. Canadian cardiovascular society guidelines on perioperative cardiac risk assessment and management for patients undergoing noncardiac surgery. *Can J Cardiol.* 2017;33(1):17-32.
- 60 Natriuretic Peptides Studies Collaboration. Natriuretic peptides and integrated risk assessment for cardiovascular disease: an individual-participant-data meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016;4(10):840-849.
- 61 Cowie MR, Jourdain P, Maisel A, et al. Clinical applications of B-type natriuretic peptide (BNP) testing. *Eur Heart J* 2003;24,1710-1718.
- 62 Nielsen LS, Svanegaard J, Klitgaard NA, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide for discriminating between cardiac and non-cardiac dyspnea. *Eur J Heart Fail* 2004;6:63-70.
- 63 Tzikas S, Keller T, Wild PS, et al. Midregional pro-atrial natriuretic peptide in the general population/insights from the Gutenberg Health Study. *Clin Chem Lab Med.* 2013;51(5):1125-33.
- 64 Liao JN, Chao TF, Kuo JY, et al. Age, sex and blood pressure-related influences on reference values of left atrial deformation and mechanics from a large-scale Asian population. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2017;10(10):e006077.
- 65 Albers S, Mir TS, Haddad M, et al. N-Terminal pro-brain natriuretic peptide: normal ranges in the pediatric population including method comparison and interlaboratory variability. *Clin Chem Lab Med* 2006;44(1):80-85.
- 66 Al-Barjas M, Nair D, Morris R, et al. How can the role of N terminal pro B Natriuretic Peptide (NT-proBNP) be optimised in heart failure screening? A prospective observational comparative study. *Eur J Heart Fail* 2004;3:51 Supplement 1.
- 67 Gustafsson F, Badskjær J, Hansen F, et al. Value of N-Terminal proBNP in the Diagnosis of Left Ventricular Systolic Dysfunction in Primary Care Patients Referred for Echocardiography. *Heart Drug* 2003;3:141-146.
- 68 Zaphiriou A, et al. The diagnostic accuracy of plasma BNP and NT-proBNP in patients referred from primary care with suspected heart failure: results of the UK natriuretic peptide study.
- 69 Gustafsson F, et al. Diagnostic and prognostic performance of N-terminal ProBNP in primary care patients with suspected heart failure. *J Card Fail.* 2005 Jun;11(5 Suppl):S15-20.
- 70 Taylor CJ, et al. Primary care REFerral for Echocardiogram (REFER) in heart failure: a diagnostic accuracy study. *Br J Gen Pract.* 2017 Feb;67(655):e94-e102.
- 71 Ibrahim I, Kuan WS, Frampton C, et al. Superior performance of N-terminal pro brain natriuretic peptide for diagnosis of acute decompensated heart failure in an Asian compared with a Western setting. *Eur J Heart Fail.* 2017 feb;19(2):209-217.
- 72 Bablok W, Passing H, Bender R, et al. A general regression procedure for method transformation. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry, Part III. *J Clin Chem Clin Biochem* 1988 Nov;26(11):783-790.

Mer information finns i användarhandboken för det aktuella analysinstrumentet, i respektive applikationsark och i metodbladen för alla nödvändiga komponenter (om de är tillgängliga i ditt land).

I detta metodblad används alltid punkt som decimalavgränsare för att markera gränsen mellan hela tal och decimaler i ett decimaltal. Tusentalsavgränsare används inte.

Allvarliga incidenter som har inträffat med produkten ska rapporteras till tillverkaren och till berörd myndighet i det land där användaren och/eller patienten uppehåller sig.

Sammanfattningen av Safety & Performance Report finns här: <https://ec.europa.eu/tools/eudamed>

Symboler

Roche Diagnostics använder följande symboler och tecken utöver de som anges i ISO 15223-1-standarden (för USA: se dialog.roche.com för definition av symboler som används):

CONTENT Innehåll i förpackning

SYSTEM Analysinstrument på vilka reagensen kan användas

REAGENT

Reagens

CALIBRATOR

Kalibrator



Volym för rekonstituering

GTIN

Globalt artikelnummer

Tillägg, borttagningar eller ändringar anges med ett ändringsstreck i marginalen.

© 2023, Roche Diagnostics

CE 0123



Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim
www.roche.com

+800 5505 6606

