

REF



SYSTEM

08836752190

08836752500

300

cobas e 402

cobas e 801

Deutsch

Systeminformation

Kurzbezeichnung	ACN (Applikationscodenummer)	Applikation
PBNP	10199	18 Minuten
PBNPST	10200	9 Minuten (STAT: Short Turn Around Time)

Anwendungszweck

Immunologischer In-vitro-Test zur quantitativen Bestimmung von N-terminalem pro-B-Typ natriuretischem Peptid in Humanserum und -plasma. Dieser Test dient als Hilfsmittel bei der Diagnose von Personen mit Verdacht auf dekompensierte Herzinsuffizienz und beim Nachweis von milden Formen einer kardialen Funktionsstörung.^{1,2,3,4,5,6,7,8}

Der Test dient weiterhin als Hilfe bei der Beurteilung des Schweregrads einer Herzinsuffizienz bei Patienten mit diagnostizierter dekompensierter Herzinsuffizienz.^{9,10}

Außerdem dient dieser Test zur Risikostratifizierung von Patienten mit akutem Koronarsyndrom^{11,12,13,14,15} und dekompensierter Herzinsuffizienz sowie zur Therapieüberwachung von Patienten mit linksventrikulärer Funktionsstörung.^{1,2,16,17,18,19,20}

Der ElektroChemilumineszenz ImmunoAssay "ECLIA" ist zur Durchführung an cobas e Immunoassay-Systemen vorgesehen.

Zusammenfassung

Herzinsuffizienz ist ein klinisches Syndrom, dessen zentrales Merkmal eine systemische Perfusion ist, die aufgrund einer anormalen kardialen Struktur oder Funktion den Stoffwechselbedarf des Organismus nicht erfüllen kann. Dies resultiert in einer herabgesetzten Herzaktivität und/oder einem erhöhten intrakardialen Druck bei Ruhe oder unter Belastung.^{1,2,3} Die linksventrikuläre Funktionsstörung kann einer der funktionalen Vorboten einer HI sein.^{1,2}

Die HI ist eine fortschreitende Erkrankung, bei der die meisten Todesfälle (in erster Linie plötzlicher Tod und sich verschlechternde HI) sowohl bei stationären als auch ambulanten Patienten auf kardiovaskuläre Ursachen zurückzuführen sind.^{1,2}

Eine Herzinsuffizienz wird normalerweise anhand der Messung der linksventrikulären Auswurfraction (LVEF) beschrieben. Gemäß den jüngsten ESC-Leitlinien wird eine Herzinsuffizienz bei einer breiten Vielfalt von Patienten diagnostiziert, angefangen von Patienten mit normaler LVEF [üblicherweise $\geq 50\%$; Herzinsuffizienz mit erhaltener Auswurfraction (HFpEF)] bis hin zu Patienten mit herabgesetzter LVEF [üblicherweise $< 40\%$; Herzinsuffizienz mit herabgesetzter Auswurfraction (HFrEF)]. Patienten mit einer LVEF im Bereich 40-49 % repräsentieren eine „Grauzone“, die heute als Herzinsuffizienz mit mittlerer Ejektionsfraction (HFmrEF) definiert ist.^{1,2,3} Bestätigt wird die HI-Diagnose anhand von klinischen Daten und bildgebenden Verfahren.^{1,2,3}

Die Bedeutung natriuretischer Peptide für die Regulierung der Herzkreislauf-funktion ist belegt. Die folgenden natriuretischen Peptide sind beschrieben worden: atriales natriuretisches Peptid (ANP), B-Typ natriuretisches Peptid (BNP) und C-Typ natriuretisches Peptid (CNP).^{21,22}

Als Antagonisten des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) beeinflussen ANP und BNP aufgrund ihrer natriuretischen und diuretischen Eigenschaften den Elektrolyt- und Flüssigkeitshaushalt im Organismus.^{23,24,25} Bei Personen mit linksventrikulären Funktionsstörungen steigen die Serum- und Plasmakonzentrationen von BNP ebenso wie die Konzentration des vermeintlich inaktiven amino-terminalen Fragments (NT-proBNP). Das aus 108 Aminosäuren bestehende ProBNP wird vorwiegend vom Herzventrikel sezerniert und dabei in das physiologisch aktive BNP (77-108) und das N-terminale Fragment (NT-proBNP; 1-76) gespalten.^{22,23}

Mehrere Studien konnten die signifikante Rolle von Tests auf natriuretische Peptide, wie NT-proBNP bei der Versorgung der Herzinsuffizienz von der Diagnose bis zur Verlaufskontrolle aufzeigen. Aus diesem Grund wird die

Verwendung dieser Tests in der klinischen Praxis heute von wichtigen internationalen Leitlinien mit zumeist dem höchsten Evidenz- und Empfehlungsgrad angeraten.^{1,2}

Entsprechend der Symptomatik wird der Schweregrad der HI gemäß der New York Heart Association (NYHA) in Klassen (NYHA I-IV) unterteilt. Bei der Klassifikation nach NYHA steigen die NT-proBNP-Konzentrationen mit ansteigender Klassennummer und reflektieren den Schweregrad der kardialen Beeinträchtigung.^{9,10}

Die Symptome einer Herzinsuffizienz sind in der Regel unspezifisch und ermöglichen keine Differenzialdiagnose zwischen Herzinsuffizienz und anderen Zuständen, wie (nicht kardiogenem) Lungenödem, chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD), Lungenentzündung oder Sepsis.^{1,2}

Die HI-Leitlinien der European Society of Cardiology empfehlen natriuretische Peptide einschließlich NT-proBNP als einen ersten diagnostischen Test.¹ Bei Patienten mit einem NT-proBNP-Wert unterhalb des empfohlenen NT-proBNP-Cutoffs für einen nicht-akuten und einen akuten Beginn ist eine HI unwahrscheinlich, weswegen eine Echokardiographie unnötig ist. Erhöhte NT-proBNP-Werte unterstützen die Identifizierung von Patienten, bei denen weitere Herzuntersuchungen erforderlich sind.¹

Der Test ist auch im Frühstadium einer HI hilfreich, wenn die Symptome noch vorübergehend und nicht dauerhaft vorhanden sein können.³ Die hohe Sensitivität von NT-proBNP erlaubt auch den Nachweis von milden Formen einer kardialen Funktionsstörung bei asymptomatischen Patienten mit einer strukturellen Herzerkrankung.^{4,5,6,7,8}

NT-proBNP kann auch für die Prognose bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom verwendet werden. Die GUSTO IV Studie mit über 6800 Patienten zeigte, dass NT-proBNP der stärkste unabhängige Prädiktor für die 1-Jahres-Sterblichkeit bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom war.¹⁵

Bei Patienten, die aufgrund einer akuten dekompensierten Herzinsuffizienz stationär behandelt wurden, ist die Messung der natriuretischen Peptide vor der Entlassung ein nützliches Instrument zur Risikostratifizierung des Patienten zum Entlassungszeitpunkt.^{1,16} Änderungen der NT-proBNP-Konzentration während des Krankenhausaufenthalts erwiesen sich als ein starker Prädiktor für Ergebnisse.^{16,26,27,28,29} Ein Rückgang der NT-proBNP-Werte um $\geq 30\%$ korreliert erwiesenermaßen mit einem günstigen Ergebnis, wohingegen ein Anstieg der NT-proBNP-Werte um $> 30\%$ mit einem 6,6-fach höheren Risiko einer erneuten Krankenhausaufnahme oder Tod innerhalb von 6 Monaten korrelierte.¹⁶

Bei chronischer HI können serielle Messungen der NT-proBNP-Konzentration zur Überwachung der Krankheitsprogression, zur Vorhersage von Ergebnissen und zur Beurteilung des Behandlungserfolgs herangezogen werden.^{1,2,17,18,20,30,31}

Erhöhte NT-proBNP-Werte sind stark prädiktiv für ungünstige Therapieergebnisse und ansteigende Werte zeigen ein Risiko an, wohingegen eine signifikante Verringerung von NT-proBNP verbesserte Ergebnisse und eine bessere Prognose bedeuten.^{1,2,17,32}

Bei Änderungen der NT-proBNP-Konzentrationen während der Behandlung einer chronischen HI korrelierte ein Rückgang im Laufe der Erkrankung mit verbesserten klinischen Ergebnissen.^{1,2,18,20} Diese Interpretation der NT-proBNP-Ergebnisse bleibt auch bei Verwendung der neuen Arzneimittelklasse der Angiotensin-Rezeptor-Nepriylsin-Hemmer^{1,2} (ARNI, z. B. Sacubitril-Valsartan) unverändert: Im Gegensatz zu BNP wird der NT-proBNP-Abbau nicht durch das Arzneimittel gehemmt, sodass es zu keinem Anstieg der NT-proBNP-Werte aufgrund des Wirkmechanismus kommt.^{19,33,34} Bei Patienten unter Sacubitril-Valsartan wurde ein schneller, nachhaltiger Rückgang der NT-proBNP-Konzentration beobachtet. Dies spiegelt die geringere Wandspannung³³ und den Nutzen des Arzneimittels wider und korreliert mit einer geringeren kardiovaskulären Sterberate und weniger stationären Behandlungen aufgrund einer HI.²⁰

NT-proBNP kann bei einer nicht-kardialen Operation zur Beurteilung des perioperativen kardialen Risikos eines Patienten herangezogen werden.³⁵

Weiterhin kann NT-proBNP zur Identifizierung von Patienten mit erhöhtem Kardiotoxizitätsrisiko und sich daraus ergebender HI herangezogen werden und ist möglicherweise bei der Überwachung der Anwendung und

Elecsys proBNP II

Dosierung kardiotoxischer Tumorpräparate^{1,36,37} oder Interventionen nützlich, die zur Flüssigkeitsretention oder Volumenüberbelastung führen (z. B. COX-2-Inhibitoren, nichtsteroidale anti-inflammatorische Medikamente).^{38,39,40,41,42,43,44,45}

Bei einer Metaanalyse mit 95617 Patienten ohne KHK in der Anamnese konnte mit der NT-proBNP Konzentration der Beginn einer HI zuverlässig vorhergesagt und die Prognose bei chronischen Herzerkrankungen und Schlaganfall verbessert werden. Dies legt nahe, dass NT-proBNP als Biomarker bei neuen therapeutischen Ansätzen zur Integration von HI in die primäre KHK-Prävention geeignet ist.⁴⁶

Der Elecsys proBNP II Test enthält zwei monoklonale Antikörper, die Epitope im N-terminalen Teil (1-76) des proBNP (1-108) erkennen.

Testprinzip

Sandwichprinzip.

Gesamtdauer des Tests: 18 Minuten.

1. Inkubation: Antigen in der Probe (9 µL), ein biotinylierter monoklonaler NT-proBNP-spezifischer Antikörper und ein mit einem Ruthenium-Komplex^{a)} markierter monoklonaler NT-proBNP-spezifischer Antikörper bilden einen Sandwich-Komplex.
2. Inkubation: Nach Zugabe von Streptavidin-beschichteten Mikropartikeln wird der Komplex über Biotin-Streptavidin Wechselwirkung an die Festphase gebunden.

Gesamtdauer des Tests: 9 Minuten.

- Während einer 9-minütigen Inkubation bilden Antigen in der Probe (9 µL), ein biotinylierter monoklonaler NT-proBNP-spezifischer Antikörper, ein mit einem Ruthenium-Komplex markierter monoklonaler NT-proBNP-spezifischer Antikörper und Streptavidin-beschichtete Mikropartikel einen Sandwich-Komplex, der an die Festphase gebunden wird.

Beide Testapplikationen:

- Das Reaktionsgemisch wird in die Messzelle überführt. Dort werden die Mikropartikel durch magnetische Wirkung auf der Oberfläche der Elektrode fixiert. Danach werden die ungebundenen Substanzen mit ProCell II M entfernt. Durch Anlegen einer Spannung wird die Chemilumineszenzemission induziert und mit dem Photomultiplier gemessen.
- Die Ergebnisse werden anhand einer Kalibrationskurve ermittelt. Diese wird durch eine 2-Punkt-Kalibration und eine über **cobas** link mitgelieferte Masterkurve gerätespezifisch generiert.

a) Tris(2,2'-bipyridyl)ruthenium(II)-Komplex (Ru(bpy)₃²⁺)

Reagenzien – gebrauchsfertige Lösungen

Die Packung für das **cobas e** ist mit PBNP gekennzeichnet.

- M Streptavidin-beschichtete Mikropartikel, 1 Flasche, 12,4 mL:
Streptavidin-beschichtete Mikropartikel, 0,72 mg/mL;
Konservierungsmittel.
- R1 NT-proBNP-Ak~Biotin, 1 Flasche, 21,0 mL:
Biotinylierter monoklonaler NT-proBNP-Antikörper (Maus), 1,1 µg/mL;
Phosphatpuffer, 40 mmol/L, pH 5,8; Konservierungsmittel.
- R2 NT-proBNP-Ak~Ru(bpy)₃²⁺, 1 Flasche, 19,7 mL:
Monoklonaler NT-proBNP-Antikörper (Schaf), markiert mit
Ruthenium-Komplex, 1,1 µg/mL; Phosphatpuffer, 40 mmol/L, pH 5,8;
Konservierungsmittel.

Vorsichtsmaßnahmen und Warnhinweise

Zur Verwendung als In-vitro-Diagnostikum durch medizinisches Fachpersonal. Die beim Umgang mit Laborreagenzien üblichen Vorsichtsmaßnahmen beachten.

Infektiöser oder mikrobieller Abfall:

Warnung: Abfall als potenziell biogefährliches Material behandeln. Abfall im Einklang mit anerkannten Laboranweisungen und -verfahren entsorgen.

Umweltgefahren:

Zur Festlegung einer sicheren Entsorgung alle einschlägigen lokalen Entsorgungsvorschriften beachten.

Sicherheitsdatenblatt auf Anfrage für berufsmäßige Benutzer erhältlich.

Die Packung enthält Bestandteile, die gemäß der Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 wie folgt klassifiziert sind:



Warnung

H317 Kann allergische Hautreaktionen verursachen.

Prävention:

P261 Einatmen von Staub/Rauch/Gas/Nebel/Dampf/Aerosol vermeiden.

P272 Kontaminierte Arbeitskleidung nicht außerhalb des Arbeitsplatzes tragen.

P280 Schutzhandschuhe tragen.

Reaktion:

P333 + P313 Bei Hautreizung oder -ausschlag: Ärztlichen Rat einholen/ärztliche Hilfe hinzuziehen.

P362 + P364 Kontaminierte Kleidung ausziehen und vor erneutem Tragen waschen.

Entsorgung:

P501 Inhalt/Behälter einer anerkannten Abfallentsorgungsanlage zuführen.

Die Produktsicherheitskennzeichnung folgt den in der EU gültigen GHS-Regularien.

Kontakt: Tel.-Nr. +49-621-7590 für alle Länder

Schaumbildung bei allen Reagenzien und Probenarten (Proben, Kalibratoren und Kontrollen) vermeiden.

Reagenzhandhabung

Der Elecsys proBNP II Test kann sowohl für die 9-Minuten- als auch die 18-Minuten-Applikation verwendet werden.

Die in der Packung befindlichen Reagenzien sind gebrauchsfertig und werden in **cobas e** packs geliefert.

Alle für die korrekte Anwendung benötigten Informationen sind über den **cobas** link abrufbar.

Lagerung und Haltbarkeit

Aufbewahrung bei 2-8 °C.

Nicht einfrieren.

Das **cobas e** pack **aufrecht stehend** aufbewahren, um eine komplette Verfügbarkeit der Mikropartikel während des automatischen Mischens vor Gebrauch zu gewährleisten.

Haltbarkeit:	
ungeöffnet bei 2-8 °C	bis zum angegebenen Verfallsdatum
auf den Analyzern	16 Wochen

Probenentnahme und -vorbereitung

Nur die nachfolgend aufgeführten Probenarten wurden getestet und können verwendet werden.

Serum, entnommen mit Standard-Probenentnahmeröhrchen oder Röhrchen, die Trenngel enthalten.

Li-Heparin-, K₂-EDTA- und K₃-EDTA-Plasma.

Plasmaröhrchen, die Trenngel enthalten, können eingesetzt werden.

Als Bewertung gilt: Steigung 0,9-1,1 + Achsenabschnitt \pm 10 µg/mL + Korrelationskoeffizient \geq 0,95.

Haltbarkeit: bei 20-25 °C 3 Tage, bei 2-8 °C 6 Tage, bei -20 °C (\pm 5 °C) 24 Monate. Nur einmal einfrieren.

Die aufgeführten Probenarten wurden mit einer Auswahl an handelsüblichen Probenentnahmeröhrchen, die zum Zeitpunkt der Überprüfung erhältlich waren, getestet, d. h. nicht alle erhältlichen

Elecsys proBNP II

Röhrchen aller Hersteller wurden getestet. Probenentnahmesysteme verschiedener Hersteller können unterschiedliche Materialien enthalten, welche die Testergebnisse im Einzelfall beeinflussen können. Bei Verwendung von Primärröhrchen (Probenentnahmesysteme) sind die Anweisungen des Herstellers zu beachten.

Proben, die Präzipitate enthalten, müssen vor der Durchführung des Tests zentrifugiert werden.

Keine mit Azid stabilisierten Proben und Kontrollen verwenden.

Es muss sichergestellt werden, dass die Temperatur der Proben und Kalibratoren zur Messung 20-25 °C beträgt.

Auf den Geräten befindliche Proben und Kalibratoren sollten wegen möglicher Verdunstungseffekte innerhalb von 2 Stunden vermessen werden.

Gelieferte Materialien

Siehe "Reagenzien - gebrauchsfertige Lösungen".

Zusätzlich benötigte Materialien

- [REF] 08884277190, CalSet proBNP II, für 4 x 1.0 mL
- [REF] 04917049190, PreciControl Cardiac II, für 2 x 2.0 mL
- [REF] 07299001190, Diluent Universal, 45.2 mL Probenverdünnungsmedium
- Allgemein übliche Laborausstattung

cobas e Gerät

Zusätzliche Materialien für den **cobas e 402** und **cobas e 801** Analyzer:

- [REF] 06908799190, ProCell II M, 2 x 2 L Systemlösung
- [REF] 04880293190, CleanCell M, 2 x 2 L Messzellen-Reinigungslösung
- [REF] 07485409001, Reservoir Cup, 8 Gefäße zur Bereitstellung von ProCell II M und CleanCell M
- [REF] 06908853190, PreClean II M, 2 x 2 L Waschlösung
- [REF] 05694302001, Assay Tip/Assay Cup Tray, Stapel mit 6 x 6 Magazinen mit jeweils 105 Pipettenspitzen und 105 Probengefäßen, 3 Abfallbeutel
- [REF] 07485425001, Liquid Flow Cleaning Cup, 2 Adaptergefäße zur Bereitstellung mit ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean für die Liquid Flow Cleaning Detection Unit
- [REF] 07485433001, PreWash Liquid Flow Cleaning Cup, 1 Adaptergefäß zur Versorgung mit ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean für Liquid Flow Cleaning PreWash Unit
- [REF] 11298500316, ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, 5 x 100 mL System-Reinigungslösung

Testdurchführung

Um eine einwandfreie Funktion des Tests sicherzustellen, sind die gerätespezifischen Anweisungen zu befolgen. Gerätespezifische Testanweisungen sind im entsprechenden Bedienungshandbuch zu finden.

Das Aufmischen der Mikropartikel vor Gebrauch erfolgt automatisch.

Das kühl (bei 2-8 °C) gelagerte **cobas e** pack in den Reagenz Manager einsetzen. Schaumbildung vermeiden. Das Gerät reguliert die Temperatur der Reagenzien und das Öffnen und Schließen des **cobas e** packs selbsttätig.

Kalibration

Rückführbarkeit: Diese Methode wurde gegen den Elecsys proBNP Test ([REF] 03121640122) standardisiert. Dieser ist wiederum über das Gewicht auf reines, synthetisches NT-proBNP (1-76) rückführbar.

Die vorgegebene Masterkurve wird durch den Einsatz des entsprechenden CalSets an das Gerät angepasst.

Kalibrationshäufigkeit: Eine Kalibration muss einmal pro Reagenzcharge mit frischem Reagenz erfolgen (d. h. maximal 24 Stunden, nachdem das **cobas e** pack auf dem Gerät registriert wurde).

Das Kalibrationsintervall kann verlängert werden, wenn das Labor eine akzeptable Verifizierung der Kalibrierung vorweisen kann.

Erneute Kalibration wird empfohlen:

- nach 12 Wochen bei Einsatz der gleichen Reagenzcharge
- nach 28 Tagen bei Einsatz des gleichen **cobas e** pack auf dem Gerät

- bei Bedarf: z. B. Qualitätskontrollergebnisse außerhalb des definierten Bereichs

Qualitätskontrolle

Zur Qualitätskontrolle ist PreciControl Cardiac II einzusetzen.

Zusätzlich können andere geeignete Kontrollmaterialien verwendet werden.

Die Kontrollen der verschiedenen Konzentrationsbereiche sind in Einfachbestimmung bei Gebrauch des Tests mindestens 1 x pro 24 Stunden, 1 x pro **cobas e** pack und anlässlich einer Kalibration mitzuführen.

Die Kontrollintervalle und Kontrollgrenzen sollten den individuellen Anforderungen jedes Labors angepasst werden. Die Ergebnisse sollten innerhalb der definierten Bereiche liegen.

Falls erforderlich, ist die Messung der betroffenen Proben zu wiederholen.

Bei der Qualitätskontrolle die entsprechenden Gesetzesvorgaben und Richtlinien beachten.

Berechnung

Das Gerät berechnet automatisch die Analytkonzentration jeder Probe (wahlweise in pmol/L oder pg/mL).

Umrechnungsfaktoren: pmol/L x 8.457 = pg/mL

pg/mL x 0.118 = pmol/L

Einschränkungen des Verfahrens – Interferenzen

Die Auswirkungen der folgenden endogenen Substanzen und pharmazeutischen Verbindungen auf die Testleistung wurden überprüft. Es wurde kein Einfluss auf die Ergebnisse durch Interferenzen bis zu den aufgeführten Konzentrationen festgestellt.

Endogene Substanzen

Verbindung	Getestete Konzentration
Bilirubin	≤ 428 µmol/L bzw. ≤ 25 mg/dL
Hämoglobin	≤ 0.621 mmol/L bzw. ≤ 1000 mg/dL
Intralipid	≤ 1500 mg/dL
Biotin	≤ 14326 nmol/L bzw. ≤ 3500 ng/mL
Rheumafaktoren	≤ 1500 IU/mL
IgG	≤ 6.0 g/dL
IgA	≤ 1.6 g/dL
IgM	≤ 1.0 g/dL

Bewertungskriterium: Wiederfindung im Bereich von ± 10 pg/mL vom Ausgangswert ≤ 100 pg/mL und in einem Bereich von ± 10 % vom Ausgangswert > 100 pg/mL.

Kein High-Dose-Hook-Effekt bei NT-proBNP-Konzentrationen bis zu 35400 pmol/L bzw. 300000 pg/mL.

Pharmazeutische Substanzen

16 häufig verwendete Pharmaka wurden in vitro getestet. Es wurde keine Interferenz mit dem Test festgestellt.

Außerdem wurden die folgenden Herzmedikamente getestet. Es wurde keine Interferenz mit dem Test festgestellt.

Spezielle Herzmedikamente

Wirkstoff	Getestete Konzentration mg/L
Carvedilol	37.5
Clopidogrel	75.0
Digoxin	0.25
Epinephrin (Adrenalin)	0.50
Insulin	1.60
Lidocain	80.0
Lisinopril	10.0
Methylprednisolon	7.50

Wirkstoff	Getestete Konzentration mg/L
Metoprolol	150
Nifedipin	30.0
Phenprocoumon (Marcumar)	3.00
Propafenon	300
Reteplase	33.3
Simvastatin	30.0
Spironolacton	75.0
Tolbutamid	1500
Torasemid	15.0
Verapamil	240

In seltenen Einzelfällen können Störungen durch extrem hohe Titer von Antikörpern gegen Analyt-spezifische Antikörper, Streptavidin sowie Ruthenium auftreten. Diese Einflüsse werden durch ein geeignetes Test-Design minimiert.

In extrem seltenen Fällen (globale Inzidenz: < 1 von 10 Millionen) können Patienten bei der Untersuchung mit dem Testkit (Werte < Nachweisgrenze [LOD]) aufgrund einer genetischen Variante von NT-proBNP abweichende Ergebnisse zeigen.

Für diagnostische Zwecke sollten die Ergebnisse stets im Zusammenhang mit der Patientenvorgeschichte, der klinischen Untersuchung und anderen Untersuchungsergebnissen gewertet werden.

Grenzen und Bereiche

Messbereich

5-35000 pg/mL bzw. 0.6-4130 pmol/L (definiert durch die Nachweisgrenze [LoD] und das Maximum der Masterkurve). Werte unterhalb der Nachweisgrenze (LoD) werden als < 5 pg/mL (< 0.6 pmol/L) angegeben. Werte oberhalb des Messbereichs werden als > 35000 pg/mL (> 4130 pmol/L) oder für zweifach verdünnte Proben bis 70000 pg/mL (8260 pmol/L) angegeben.

Untere Messgrenzen

Erfassungsgrenze (LoB), Nachweisgrenze (LoD) und Bestimmungsgrenze (LoQ)

Erfassungsgrenze (LoB) = 3 pg/mL (0.4 pmol/L)

Nachweisgrenze (LoD) = 5 pg/mL (0.6 pmol/L)

Bestimmungsgrenze (LoQ) = 50 pg/mL (5.9 pmol/L)

Die Erfassungsgrenze (LoB), die Nachweisgrenze (LoD) sowie die Bestimmungsgrenze (LoQ) wurden gemäß den Anforderungen laut EP17-A2 des CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) bestimmt.

Die Erfassungsgrenze entspricht dem 95. Perzentil aus $n \geq 60$ Messungen von analytfreien Proben über mehrere unabhängige Messreihen. Die Erfassungsgrenze entspricht der Konzentration unterhalb der analytfreie Proben mit einer Wahrscheinlichkeit von 95 % gefunden werden.

Die Nachweisgrenze (LoD) wird aus der Erfassungsgrenze (LoB) und der Standardabweichung niedrig konzentrierter Proben ermittelt. Die Nachweisgrenze (LoD) entspricht der niedrigsten nachweisbaren Analytkonzentration (Wert über der Erfassungsgrenze (LoB) mit einer Wahrscheinlichkeit von 95 %).

Die Bestimmungsgrenze (LoQ) ist definiert als die niedrigste Analytkonzentration in einer Probe, die mit einem VK der Zwischenpräzision von ≤ 20 % reproduzierbar gemessen werden kann.

Verdünnung

Proben mit NT-proBNP-Konzentrationen oberhalb des Messbereichs können mit Diluent Universal verdünnt werden. Empfohlene Verdünnung: 1:2 (entweder automatisch durch die Analyzer oder manuell). Die Konzentration der verdünnten Probe muss ≥ 1770 pmol/L bzw. ≥ 15000 pg/mL betragen.

Ergebnisse nach manueller Verdünnung mit dem Verdünnungsfaktor multiplizieren.

Nach Verdünnung durch das Gerät, berücksichtigt die Software automatisch die Verdünnung bei der Berechnung der Probenkonzentrationen.

Bei Verdünnungen bis zu 1:10 kann eine maximale Abweichung vom theoretischen Wert von 25 % auftreten.

Klinische Daten

Interpretation der NT-proBNP-Werte

Mit zunehmendem Alter führen Arteriosklerose und der Alterungsprozess des Herzens (z. B. Fibrose) zu kardialen Funktionsstörungen. Die Entstehung einer kardialen Funktionsstörung ist individuell unterschiedlich und verläuft im frühen Stadium asymptomatisch.^{47,48} NT-proBNP-Konzentrationen reflektieren die kardiale Funktion bzw. Funktionsstörung. Mit zunehmendem Alter treten erhöhte NT-proBNP-Werte bei augenscheinlich gesunden Personen häufiger auf und weisen auf das erhöhte Vorkommen kardialer Funktionsstörungen hin.

NT-proBNP-Werte müssen daher im Zusammenhang mit der Anamnese, klinischen Befunden und anderen Informationen (z. B. bildgebenden Verfahren, Laborbefunden, Begleiterkrankungen, Behandlungseffekten) interpretiert werden.

Referenzwerte

Die folgenden Tabellen enthalten die NT-proBNP-Konzentrationen für Referenzgruppen.

Jedes Labor sollte die Übertragbarkeit der Referenzbereiche für die eigene Patientengruppe überprüfen und gegebenenfalls eigene Bereiche ermitteln.

Referenzgruppe

Die Konzentration des zirkulierenden NT-proBNP wurde in Proben von 4266 Personen im Alter zwischen 35 und 74 Jahren bestimmt, die in Deutschland an der Gutenberg-Gesundheitsstudie teilnahmen.⁴⁹ Bei diesen Personen traten in der Vorgeschichte keine der häufigsten kardiovaskulären Erkrankungen wie Schlaganfall, Myokardinfarkt, koronare Herzkrankheit, periphere Herzkrankheit, chronische Herzinsuffizienz oder Vorhofflimmern auf. Die folgende Tabelle zeigt die deskriptive Statistik für NT-proBNP (pg/mL) in der Referenzgruppe:

Alter (Jahre)	Männer				Frauen			
	Median	95. Perzentil	97.5. Perzentil	99. Perzentil	Median	95. Perzentil	97.5. Perzentil	99. Perzentil
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
Alle	35.6	238	344	703	78.6	304	389	509

Die Konzentration des zirkulierenden NT-proBNP wurde auch in Proben von 2812 Personen im Alter zwischen 20 und über 70 Jahren bestimmt, die an einem Screening-Programm zur kardiovaskulären Gesundheit in einer tertiären Versorgungseinrichtung in Taipeh, Taiwan, teilnahmen.⁵⁰ Diese Personen hatten keine bekannten kardiovaskulären oder systemischen Komorbiditäten und keine strukturellen Herzerkrankungen. Die folgende Tabelle zeigt die deskriptive Statistik für NT-proBNP (pg/mL) in der Referenzgruppe:

Alter (Jahre)	Männer (N = 1836)				Frauen (N = 976)			
	N	Median	25. Perzentil	75. Perzentil	N	Median	25. Perzentil	75. Perzentil
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

In einer pädiatrischen Population im Alter zwischen 1 und 18 Jahren wurden mit dem Elecsys proBNP Test, [REF] 03121640122, folgende NT-proBNP-Werte erzielt:⁵¹

Alter (Jahre)	N	NT-proBNP (ng/L)	
		75. Perzentil	97.5. Perzentil
1-3	13	231	320
4-6	21	113	190
7-9	32	94	145
10	11	73	112
11	69	93	317
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

Empfohlene Cutoff-Werte für Patienten zur Diagnose einer chronischen Herzinsuffizienz mit nicht-akutem Beginn

Eine Reihe von Studien und ESC-Richtlinien untermauern einen Entscheidungsschwellenwert für NT-proBNP von 125 pg/mL zur Diagnose von HI mit nicht-akutem Beginn.^{1,3,52,53,54,55,56} Bei Patienten mit HI-Symptomen, wie z.B. Dyspnoe, lässt sich bei NT-proBNP-Werten < 125 pg/mL eine kardiale Funktionsstörung mit großer Sicherheit ausschließen. NT-proBNP-Werte > 125 pg/mL können auf eine kardiale Funktionsstörung hinweisen und sind mit einem erhöhten Risiko für kardiale Komplikationen (Herzinfarkt, Herzversagen, Tod) assoziiert. Laut ESC-Richtlinien haben natriuretische Peptide rund um den Cutoff-Wert einen sehr hohen negativen prädiktiven Wert (NPV) zwischen 94 % und 98 % und einen positiven prädiktiven Wert (PPV) zwischen 44 % und 57 %.¹

Patienten mit stabiler HI (N = 721), darunter Patienten mit asymptomatischer linksventrikulärer Dysfunktion (n = 176) und Patienten mit dekompensierter HI (n = 545), wurden mit einer Referenzgruppe (N = 2264) verglichen.

Die ROC-Kurve bei einem Cutoff von 125 pg/mL ergab eine Sensitivität von 90 % und eine Spezifität von 93 %.

Korrelation von NT-proBNP und NYHA-Klassifikation bei Patienten mit diagnostizierter DHI

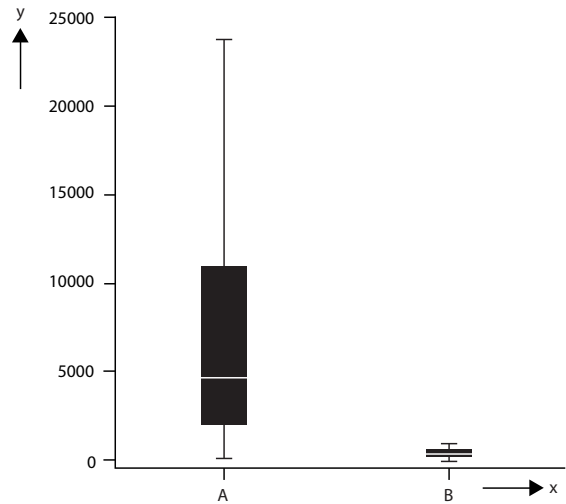
NT-proBNP-Werte (pg/mL) bei Patienten mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (Mehrheit in Behandlung):

	NYHA-Funktionsklasse			
	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA IV
N	182	250	234	35
MW	1016	1666	3029	3465
SD	1951	2035	4600	4453
Median	342	951	1571	1707
5. Perzentil	32.9	103	126	148
95. Perzentil	3410	6567	10449	12188
% > 125 pg/mL	78.6	94.0	95.3	97.1

Empfohlene Cutoff-Werte für Patienten zur Diagnose chronischer Herzinsuffizienz mit akutem Beginn

ICON(International Collaborative of NT-proBNP)-Studie¹⁰

Es wurden die NT-proBNP-Konzentrationen in Proben von 1256 Patienten, die mit akuter Atemnot in der Notaufnahme von 4 verschiedenen Krankenhäusern vorstellig wurden, bestimmt. Diese Gruppe umfasste Patienten, in deren medizinischer Vorgeschichte Bluthochdruck, koronare Herzerkrankungen, Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz oder Lungenerkrankungen aufgetreten sind. Bei 720 Personen wurde eine akute Verschlimmerung der HI festgestellt, während bei den restlichen Patienten eine Dyspnoe aufgrund anderer Ursachen festgestellt wurde. Die folgende Abbildung (von der ICON-Studie adaptiert) zeigt die deskriptive Statistik für NT-proBNP-Konzentrationen (pg/mL) für beide Gruppen.¹⁰



X --> A: akute chronische HI (n = 720); B: nicht-akute chronische HI (n = 536)

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

Diagnostische Kategorie	Median (IQR) NT-proBNP, pg/mL
Akute chronische HI	4639 (1882-10818)
Nicht-akute chronische HI	108 (37-381)

Durch die Verwendung der von der ICON-Studiengruppe erstellten und in der Tabelle dargestellten optimalen Grenzwerte können Ärzte die Spezifität und Richtigkeit der Diagnose einer Herzinsuffizienz bei Patienten erhöhen, bei denen eine akute Dyspnoe im Anfangsstadium vorliegt.

Kategorie	Optimaler Cut-Point pg/mL	Sensitivität %	Spezifität %	PPV %	NPV %	Richtigkeit %
Rule-in-Cut-Point						
< 50 Jahre (n = 184)	450	97	93	76	99	94
50-75 Jahre (n = 537)	900	90	82	83	88	85
> 75 Jahre (n = 535)	1800	85	73	92	55	83
Rule-out-Cut-Point						
Alle Patienten (n = 1256)	300	99	60	77	98	83

Leistung von NT-proBNP zur Diagnose von akutem Herzversagen bei asiatischen im Vergleich zu westlichen Patienten⁵⁷

Es wurden die NT-proBNP-Konzentrationen in Proben von Patienten bestimmt, die mit akuter Kurzatmigkeit in einer Notaufnahme eines Krankenhauses in Singapur (n = 606) bzw. Neuseeland (n = 500) vorstellig wurden. Diese Gruppe umfasste Patienten mit Bluthochdruck, Hyperlipidämie, koronarer Herzerkrankung, Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz oder Lungenerkrankung in der medizinischen Vorgeschichte. Die NT-proBNP-Konzentration bei Patienten mit akutem Herzversagen als bestätigte Abschlussdiagnose betrug 4234 [2008-9799] pg/mL in Singapur

Elecsys proBNP II

(Median [25-75. Perzentil], n = 148) und 4429 [2123-9479] pg/mL in Neuseeland (n = 180).

In der nachstehenden Tabelle sind die diagnostischen Leistungen von NT-proBNP rund um die in der ICON-Studie¹⁰ ermittelten Cutoff-Werte für beide Patientengruppen dargestellt:

Kategorie	Optimaler Cut-Point pg/mL	Sensitivität %	Spezifität %	PPV %	NPV %	Richtigkeit %
Rule-in-Cut-Point						
< 50 Jahre						
Singapur (n = 196)	450	100	91	58	100	92
Neuseeland (n = 41)		86	76	43	96	78
50-75 Jahre						
Singapur (n = 350)	900	88	83	68	95	85
Neuseeland (n = 236)		91	75	58	96	80
> 75 Jahre						
Singapur (n = 60)	1800	79	81	73	85	80
Neuseeland (n = 223)		87	63	69	84	75
Rule-out-Cut-Point						
Alle Patienten						
Singapur (n = 606)	300	97	73	54	99	79
Neuseeland (n = 500)		97	42	49	96	62

Spezifische Leistungsdaten

Nachstehend werden repräsentative Leistungsdaten der Geräte aufgezeigt. Die Ergebnisse der einzelnen Laboratorien können davon abweichen.

Präzision

Die Präzision wurde mit Elecsys Reagenzien, gepoolten Humanseren und Kontrollen gemäß einem Protokoll (EP05-A3) des CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) bestimmt: 2 Läufe pro Tag, jeweils in Doppelbestimmung, über 21 Tage (n = 84). Es wurden folgende Ergebnisse erzielt:

cobas e 402 und cobas e 801 Analyzer (18-Minuten-Applikation)					
Probe	Wiederholpräzision				
	MW		SD		VK
	pg/mL	pmol/L	pg/mL	pmol/L	%
Humanserum 1	20.2	2.38	1.87	0.221	9.2
Humanserum 2	67.7	7.99	1.86	0.219	2.8
Humanserum 3	145	17.1	2.84	0.335	2.0
Humanserum 4	462	54.5	9.87	1.16	2.1
Humanserum 5	1014	120	17.2	2.03	1.7
Humanserum 6	2088	246	42.8	5.05	2.0
Humanserum 7	16399	1935	274	32.3	1.7

cobas e 402 und cobas e 801 Analyzer (18-Minuten-Applikation)					
Probe	Wiederholpräzision				
	MW		SD		VK
	pg/mL	pmol/L	pg/mL	pmol/L	%
Humanserum 8	33786	3987	731	86.3	2.2
PC CARDII ^{b)} 1	140	16.5	2.11	0.249	1.5
PC CARDII2	4846	572	89.3	10.5	1.8

b) PC CARDII = PreciControl Cardiac II

cobas e 402 und cobas e 801 Analyzer (18-Minuten-Applikation)					
Probe	Zwischenpräzision				
	MW		SD		VK
	pg/mL	pmol/L	pg/mL	pmol/L	%
Humanserum 1	20.2	2.38	2.52	0.297	12.5
Humanserum 2	67.7	7.99	2.69	0.317	4.0
Humanserum 3	145	17.1	4.86	0.573	3.4
Humanserum 4	462	54.5	14.8	1.75	3.2
Humanserum 5	1014	120	30.9	3.65	3.0
Humanserum 6	2088	246	73.2	8.64	3.5
Humanserum 7	16399	1935	553	65.3	3.4
Humanserum 8	33786	3987	1153	136	3.4
PC CARDII1	140	16.5	4.07	0.480	2.9
PC CARDII2	4846	572	141	16.6	2.9

cobas e 402 und cobas e 801 Analyzer (9-Minuten-Applikation)					
Probe	Wiederholpräzision				
	MW		SD		VK
	pg/mL	pmol/L	pg/mL	pmol/L	%
Humanserum 1	20.8	2.45	0.677	0.080	3.3
Humanserum 2	65.1	7.68	1.51	0.178	2.3
Humanserum 3	138	16.3	2.36	0.278	1.7
Humanserum 4	443	52.3	8.74	1.03	2.0
Humanserum 5	970	114	17.0	2.01	1.7
Humanserum 6	2012	237	33.4	3.94	1.7
Humanserum 7	17514	2067	261	30.8	1.5
Humanserum 8	33353	3936	679	80.1	2.0
PC CARDII1	148	17.5	2.20	0.260	1.5
PC CARDII2	5229	617	85.4	10.1	1.6

cobas e 402 und cobas e 801 Analyzer (9-Minuten-Applikation)					
Probe	Zwischenpräzision				
	MW		SD		VK
	pg/mL	pmol/L	pg/mL	pmol/L	%
Humanserum 1	20.8	2.45	0.961	0.113	4.6
Humanserum 2	65.1	7.68	2.09	0.247	3.2
Humanserum 3	138	16.3	4.27	0.504	3.1
Humanserum 4	443	52.3	13.0	1.53	2.9
Humanserum 5	970	114	25.0	2.95	2.6
Humanserum 6	2012	237	54.6	6.44	2.7
Humanserum 7	17514	2067	565	66.7	3.2
Humanserum 8	33353	3936	939	111	2.8

Elecsys proBNP II

cobas e 402 und cobas e 801 Analyser (9-Minuten-Applikation)					
Probe	Zwischenpräzision				
	MW		SD		VK
	pg/mL	pmol/L	pg/mL	pmol/L	%
PC CARDII1	148	17.5	3.89	0.459	2.6
PC CARDII2	5229	617	137	16.2	2.6

Methodenvergleich

a) Ein Vergleich des Elecsys proBNP II Tests (18-Minuten-Applikation; y), [REF] 08836752190, mit dem Elecsys proBNP II Test (18-Minuten-Applikation; x), [REF] 07027664190, auf einem **cobas e 801** Analyser ergab folgende Korrelationen (pg/mL):

Anzahl der gemessenen Proben: 163

Passing/Bablok⁵⁸ Lineare Regression
 $y = 1.02x + 1.66$ $y = 1.02x - 3.92$
 $\tau = 0.991$ $r = 1.00$

Die Konzentrationen in den Proben lagen zwischen 16.8 und 34019 pg/mL (1.98 und 4014 pmol/L).

b) Ein Vergleich des Elecsys proBNP II Tests (9-Minuten-Applikation; y), [REF] 08836752190, mit dem Elecsys proBNP II Test (9-Minuten-Applikation; x), [REF] 07027664190, auf einem **cobas e 801** Analyser ergab folgende Korrelationen (pg/mL):

Anzahl der gemessenen Proben: 162

Passing/Bablok⁵⁸ Lineare Regression
 $y = 1.02x - 7.82$ $y = 1.01x + 64.1$
 $\tau = 0.990$ $r = 1.00$

Die Konzentrationen in den Proben lagen zwischen 16.5 und 34207 pg/mL (1.95 und 4036 pmol/L).

c) Ein Vergleich des Elecsys proBNP II Tests (18-Minuten-Applikation), [REF] 08836752190 (**cobas e 801** Analyser; y), mit dem Elecsys proBNP II Test, [REF] 08836736190 (**cobas e 601** Analyser; x), ergab folgende Korrelationen (pg/mL):

Anzahl der gemessenen Proben: 162

Passing/Bablok⁵⁸ Lineare Regression
 $y = 1.03x - 3.43$ $y = 1.04x - 16.3$
 $\tau = 0.985$ $r = 0.999$

Die Konzentrationen in den Proben lagen zwischen 16.8 und 34019 pg/mL (1.98 und 4014 pmol/L).

d) Ein Vergleich des Elecsys proBNP II Tests (9-Minuten-Applikation; y), [REF] 08836752190, mit dem Elecsys proBNP II Test (18-Minuten-Applikation; x), [REF] 08836752190, auf einem **cobas e 801** Analyser ergab folgende Korrelationen (pg/mL):

Anzahl der gemessenen Proben: 161

Passing/Bablok⁵⁸ Lineare Regression
 $y = 0.973x + 1.02$ $y = 0.960x + 56.2$
 $\tau = 0.991$ $r = 0.999$

Die Konzentrationen in den Proben lagen zwischen 16.5 und 33783 pg/mL (1.95 und 3986 pmol/L).

e) Ein Vergleich des Elecsys proBNP II Tests, [REF] 08836752190 (**cobas e 402** Analyser; y), mit dem Elecsys proBNP II Test, [REF] 08836752190 (**cobas e 801** Analyser; x), ergab folgende Korrelationen (pg/mL):

Anzahl der gemessenen Serumproben: 176

Passing/Bablok⁵⁸ Lineare Regression
 $y = 0.956x - 5.70$ $y = 0.954x + 37.6$
 $\tau = 0.964$ $r = 0.997$

Die Probenkonzentrationen lagen zwischen 11.0 und 34847 pg/mL.

Analytische Spezifität

Der Elecsys proBNP II Test weist keine signifikante Kreuzreaktivität mit folgenden Substanzen auf, geprüft bei NT-proBNP-Konzentrationen von ca. 100 pg/mL und 2500 pg/mL (getestete Maximalkonzentration):

Kreuzreaktant	Getestete Konzentration
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
Endothelin	20 pg/mL
NT-proANP ₁₋₃₀ (PräproANP ₂₆₋₅₅)	3.5 µg/mL
NT-proANP ₃₁₋₆₇ (PräproANP ₅₆₋₉₂)	1.0 ng/mL
NT-proANP ₇₉₋₉₈ (PräproANP ₁₀₄₋₁₂₃)	1.0 ng/mL
Renin	50 ng/mL
Urotilatin	3.5 µg/mL

Literatur

- 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.
- Rutten FH, Taylor CJ, Judith R, et al. Practical Guidance on Heart Failure Diagnosis and Management in Primary Care. European Primary Care Cardiovascular Society | Version 22-09-2016. <http://www.epccs.eu/bestanden/b8695636106717584158253-EPCCS-2016-HF-Diagnosis-webversion.pdf>
- 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.

- 10 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.
- 11 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.
- 12 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.
- 13 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.
- 14 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.
- 15 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.
- 16 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.
- 17 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.
- 18 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.
- 19 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*.
- 20 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.
- 21 De Bold AJ. Atrial Natriuretic Factor: A Hormone Produced by the Heart. *Science* 1985;230:767-770.
- 22 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.
- 23 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.
- 24 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.
- 25 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.
- 26 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.
- 27 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.
- 28 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.
- 29 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.
- 30 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.
- 31 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.
- 32 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.
- 33 Packer M, McMurray JJV, Desai Akshay S, et al. Angiotensin Receptor Nephilysin Inhibition Compared With Enalapril on the Risk of Clinical Progression in Surviving Patients With Heart Failure. *Circulation* 2015;6;131(1):54-61.
- 34 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.
- 35 Duceppe E, Parlow J, MacDonald P, et al. Canadian cardiovascular society guidelines on perioperative cardiac risk assessment and management for patients undergoing noncardiac surgery. *Canadian Journal of Cardiology* 2016;10.1016/j.cjca.2016.09.008.
- 36 Colombo A, Cardinale D. Using cardiac biomarkers and treating cardiotoxicity in cancer. *Future Cardiol* 2013;9(1):105-118. doi:10.2217/fca.12.73.Review.
- 37 Hall PS, Harshman LC, Srinivas S, et al. The frequency and severity of cardiovascular toxicity from targeted therapy in advanced renal cell carcinoma patients. *JACC Heart Fail* 2013;1:72-78.
- 38 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: apilot trial. *Clin Chem* 2008;54(7):1149-1157.
- 39 Bojunga J, Sarrazin C, Hess G, et al. Elevated plasma levels of Nterminal pro-brain natriuretic peptide in patients with chronic hepatitis C during interferon-based antiviral therapy. *World J Gastroenterol* 2006;12(36):5875-5877.
- 40 Stordal L, Spigset O. Heart failure induced by non-cardiac drugs. *Drug safety* 2006;29(7):567-586.
- 41 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.
- 42 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.
- 43 European Patent 1577673 assigned to F. Hoffmann-LaRoche AG and Roche Diagnostics GmbH. The use of BNP-type peptides and ANPtype peptides for assessing the risk of suffering from a cardiovascular complication as a consequence of volume overload. Patent granted 30.07.2008.
- 44 European Patent 1849009 assigned to F. Hoffmann-LaRoche AG and Roche Diagnostics GmbH. The use of cardiac hormones for assessing the cardiovascular risk with respect to the administration of anti-inflammatory drugs. Patent granted 29.10.2008.

- 45 International patent application WO 2005/124364 assigned to F. Hoffmann-LaRoche AG and Roche Diagnostics GmbH. The use of cardiac hormones for diagnosing the risk of suffering from a cardiovascular complication as a consequence of cardiotoxic medication.
- 46 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.
- 47 Cowie MR, Jourdain P, Maisel A, et al. Clinical applications of B-type natriuretic peptide (BNP) testing. *Eur Heart J* 2003;24:1710-1718.
- 48 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.
- 49 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.
- 50 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.
- 51 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.
- 52 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.
- 53 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.
- 54 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.
- 55 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.
- 56 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.
- 57 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.
- 58 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.

Weitergehende Informationen siehe Bedienungshandbuch des jeweiligen Gerätes, gerätespezifische Applikationsblätter, Produktinformationen und Methodenblätter aller erforderlichen Komponenten (falls im Land verfügbar).







Um die Grenze zwischen dem ganzzahligen Teil und dem gebrochenen Teil einer Zahl anzugeben, wird in diesem Methodenblatt immer ein Punkt als Dezimaltrennzeichen verwendet. Tausendertrennzeichen werden nicht verwendet.

Alle im Zusammenhang mit dem Produkt aufgetretenen schwerwiegenden Vorfälle sind dem Hersteller und der zuständigen Behörde des Mitgliedstaats, in dem der Anwender und/oder der Patient niedergelassen ist, zu melden.

Der Kurzbericht über Sicherheit und Leistung (Summary of Safety and Performance Report) ist hier abrufbar:
<https://ec.europa.eu/tools/eudamed>

Symbole

In Erweiterung zur ISO 15223-1 werden von Roche Diagnostics folgende Symbole und Zeichen verwendet (für USA: Definition der verwendeten Symbole, siehe dialog.roche.com):

	Packungsinhalt
	Die Reagenzien können auf diesen Analyzern verwendet werden
	Reagenz
	Kalibrator
	Volumen nach Rekonstitution oder Mischen
	Globale Artikelnummer GTIN

Ergänzungen, Streichungen oder Änderungen sind durch eine Markierung am Rand gekennzeichnet.

© 2021, Roche Diagnostics

 0123



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

+800 5505 6606

