

REF



SYSTEM

07027664190

07027664500

300

cobas e 801

Deutsch

Systeminformation

Kurzname	ACN (Applikationscodes)	Applikation
PBNP	10044	18 Minuten
PBNPST	10079	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 Patienten mit Verdacht auf dekompensierte Herzinsuffizienz und beim Nachweis von milden Formen kardialer Funktionsstörungen.^{1,2,3,4,5,6,7,8}

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

Der Test dient weiterhin 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 801** 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 Herzinsuffizienz sein.^{1,2}

Herzinsuffizienz ist eine progressive Erkrankung, wobei die meisten Todesfälle sowohl bei stationären als auch bei ambulanten Patienten eine kardiovaskuläre Ursache haben, in erster Linie plötzlicher Tod und Verschlechterung der Herzinsuffizienz.^{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 (HFmrEF)). Patienten mit einer LVEF im Bereich 40-49 % repräsentieren einen „grauen Bereich“, der heute als Herzinsuffizienz mit mittlerer Auswurfraction (HFmrEF) definiert ist.^{1,2,3} Bestätigt wird die Herzinsuffizienz-Diagnose anhand von klinischen Daten und bildgebenden Verfahren.^{1,2,3}

Die Bedeutung der natriuretischen Peptide für die Steuerung 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-Aldosteronsystems beeinflussen ANP und BNP aufgrund ihrer natriuretischen und diuretischen Eigenschaften das Elektrolyt- und Flüssigkeitsgleichgewicht im Organismus.^{23,24,25} Bei Personen mit linksventrikulären Funktionsstörungen steigt die Serum- und Plasmakonzentration von BNP ebenso wie die Konzentration des vermeintlich inaktiven amino-terminalen Fragmentes NT-proBNP. ProBNP, bestehend aus 108 Aminosäuren, wird vorwiegend über die Herzventrikel sekretiert 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, die in der Regel Evidenz und Empfehlungen höchster Qualität enthalten, angeraten.^{1,2}

Entsprechend der Symptomatik wird der Schweregrad der Herzinsuffizienz in Stadien (NYHA I-IV) nach der New York Heart Association-Klassifikation unterteilt. Wenn Patienten nach ihrer NYHA-Klassifizierung eingruppiert werden, steigen die NT-proBNP-Konzentrationen mit ansteigenden Nummern und reflektieren so den Schweregrad der kardialen Störung.^{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 Leitlinien der European Society of Cardiology Heart Failure Guidelines empfehlen natriuretische Peptide, wie NT-proBNP, als ersten Diagnosetest.¹ Bei Patienten mit einem NT-proBNP unterhalb des empfohlenen NT-proBNP-Cutoffs für nicht akuten und akuten Beginn ist eine Herzinsuffizienz unwahrscheinlich, weswegen eine Echokardiographie unnötig ist. Erhöhte NT-proBNP-Werte unterstützen die Erkennung von Patienten, bei denen weitere Herzuntersuchungen erforderlich sind.¹ Bei Verwendung der empfohlenen Cutoff-Werte, erhält man mit dem Elecsys proBNP Test je nach Alter und Geschlecht negative prädiktive Werte zwischen 97 % und 100 %.¹⁰

Der Test ist auch im Frühstadium einer Herzinsuffizienz, wenn die Symptome vorübergehend und nicht konstant sind, hilfreich.³ Die hohe Sensitivität von NT-proBNP erlaubt auch den Nachweis von milden Formen kardialer Funktionsstörung bei asymptomatischen Patienten mit strukturellen Herzerkrankungen.^{4,5,6,7,8}

Die NT-proBNP-Konzentration kann auch für die Prognose bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom benutzt werden. Die GUSTO IV Studie mit über 6800 Patienten zeigte, dass NT-proBNP der beste unabhängige Parameter zur Vorhersage der Ein-Jahres-Letalität bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom ist.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 belastbare Vorhersagen für Ergebnisse.^{16,26,27,28,29} Ein Rückgang der NT-proBNP-Werte auf $\geq 30\%$ korreliert erwiesenermaßen mit einem günstigen Ergebnis, wohingegen ein Anstieg der NT-proBNP-Werte auf $> 30\%$ mit einem 6,6-fach höheren Risiko einer erneuten Krankenhausaufnahme oder Tod innerhalb von 6 Monaten korrelierte.¹⁶

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

Erhöhte NT-proBNP-Werte sind eine verlässliche Prognose für negative Ergebnisse, ein Anstieg der Werte zeigt ein Risiko an, wohingegen ein signifikanter Abfall von NT-proBNP bessere Ergebnisse und eine bessere Prognose bedeuten.^{1,2,17,32}

Bei Änderungen der NT-proBNP-Konzentrationen während der Behandlung einer Herzinsuffizienz korrelierte ein Rückgang im Laufe der Erkrankung mit besseren klinischen Ergebnissen.^{1,2,18,20} Diese Auslegung der NT-proBNP-Ergebnisse bleibt auch bei Verwendung der neuen Arzneimittelklasse der Angiotensin-Rezeptor-Nepriylisin-Hemmer^{1,2} (ARNI, z. B. Sacubitril-Valsartan) unverändert: Im Gegensatz zu BNP wird der NT-proBNP-Abbau nicht durch das Arzneimittel gehemmt, sodass die NT-proBNP-Ergebnisse durch dessen Wirkmechanismus nicht erhöht werden.^{19,33,34} Bei Patienten unter Sacubitril-Valsartan wurde ein schneller, nachhaltiger Rückgang der NT-proBNP-Konzentration beobachtet, was ein Ausdruck für den geringeren Wanddruck³³ und die Vorteile des Arzneimittels ist und mit einer geringeren KHK-Mortalität und geringeren stationären Behandlung der Herzinsuffizienz korreliert.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 Erkennung von Patienten mit erhöhtem Risiko einer Kardiotoxizität mit sich daraus ergebender Herzinsuffizienz herangezogen werden und ist möglicherweise bei der Verlaufskontrolle während der Verwendung und Dosierung von kardiotoxischen Tumormitteln^{1,36,37} oder Interventionen nützlich, die zur Flüssigkeitsretention oder Volumenüberlastung führen (z.B. COX-2-Inhibitoren, nichtsteroidale anti-inflammatorische Medikamente).^{38,39,40,41,42,43,44,45}

Elecsys proBNP II

Bei einer Metaanalyse von 95617 Patienten ohne KHK in der Anamnese erwies sich die NT-proBNP-Konzentration als belastbare Vorhersage für den Erstbeginn einer Herzinsuffizienz und verbesserte die Vorhersage einer chronischen Herzinsuffizienz oder eines Schlaganfalls, was nahelegt, dass NT-proBNP als Biomarker bei neuen therapeutischen Ansätzen zur Integration von Herzinsuffizienz 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 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 aus 9 µL Probe, ein biotinylierter monoklonaler NT-proBNP-spezifischer Antikörper, ein mit 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

Auf dem Etikett von **cobas e** pack ist PBNP angegeben.

- M Streptavidin-beschichtete Mikropartikel, 1 Flasche, 12,4 mL:
Streptavidin-beschichtete Mikropartikel 0.72 mg/mL;
Konservierungsmittel.
- R1 Anti-NT-proBNP-Ak~Biotin, 1 Flasche, 21,0 mL:
Biotinylierter monoklonaler Anti-NT-proBNP-Antikörper (Maus)
1.1 µg/mL; Phosphatpuffer 40 mmol/L, pH 5.8; Konservierungsmittel.
- R2 Anti-NT-proBNP-Ak~Ru(bpy)₃²⁺, 1 Flasche, 19,7 mL:
Monoklonaler Anti-NT-proBNP-Antikörper (Schaf) markiert mit
Ruthenium-Komplex 1.1 µg/mL; Phosphatpuffer 40 mmol/L, pH 5.8;
Konservierungsmittel.

Vorsichtsmaßnahmen und Warnhinweise

In-vitro-Diagnostikum.

Die beim Umgang mit Laborreagenzien üblichen Vorsichtsmaßnahmen beachten.

Die Entsorgung aller Abfälle ist gemäß den lokalen Richtlinien durchzuführen.

Sicherheitsdatenblatt auf Anfrage für berufsmäßige Benutzer erhältlich.

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

Reagenz-Handhabung

Der Elecsys proBNP II Test ist sowohl für die 9-minütige als auch die 18-minütige Applikation geeignet.

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
im cobas e 801 Gerät	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: 3 Tage bei 20-25 °C, 6 Tage bei 2-8 °C, 24 Monate bei -20 °C (\pm 5 °C). 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 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 07360886190](#), 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** 801 Gerät

Zubehör für **cobas e** 801 Geräte:

- [REF 06908799190](#), ProCell II M, 2 x 2 L Systemlösung
- [REF 04880293190](#), CleanCell M, 2 x 2 L Messzellen-Reinigungslösung
- [REF 07485409001](#), Reservoir Cups, 8 Gefäße zur Versorgung 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 Versorgung mit ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean für 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 Einwaage auf reines, synthetisches NT-proBNP (1-76) rückführbar.

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

Kalibrationsfrequenz: Eine Kalibration muss einmal pro Charge mit frischem Reagenz erfolgen (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** packs auf dem Gerät)
- bei Bedarf: z. B. Qualitätskontrolle 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 sind den individuellen Anforderungen jedes Labors anzupassen. Die Ergebnisse müssen innerhalb der definierten Bereiche liegen. Jedes Labor sollte Korrekturmaßnahmen für den Fall festlegen, dass Werte außerhalb der festgelegten Grenzen 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: $\text{pmol/L} \times 8.457 = \text{pg/mL}$
 $\text{pg/mL} \times 0.118 = \text{pmol/L}$

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

Chemische 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	≤ 123 nmol/L bzw. ≤ 30 ng/mL
Rheumafaktoren	≤ 1500 IU/mL
IgG	≤ 6.0 g/dL
IgA	≤ 1.6 g/dL

Chemische Verbindung	Getestete Konzentration
IgM	≤ 1.0 g/dL

Bewertungskriterium: Wiederfindung ± 10 pg/mL vom Ausgangswert ≤ 100 pg/mL und innerhalb ± 10 % vom Ausgangswert > 100 pg/mL.

Bei Patienten unter Therapie mit hohen Biotin-Dosen (> 5 mg/Tag) sollte die Probenentnahme mindestens 8 Stunden nach der letzten Applikation erfolgen.

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

Pharmazeutische Substanzen

16 häufig verwendete Pharmaka wurden *in vitro* getestet. Es konnten keine Störungen des Tests festgestellt werden.

Außerdem wurden die folgenden kardialen Medikamente getestet. Es konnten keine Störungen des Tests festgestellt werden.

Kardiale Medikamente

Medikament	Getestete Konzentrationen 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
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) aufgrund einer genetischen Variante von NT-proBNP abweichende Ergebnisse zeigen.

Für diagnostische Zwecke sind die Ergebnisse stets im Zusammenhang mit der Patientenvorgeschichte, der klinischen Untersuchung und anderen Untersuchungsergebnissen zu werten.

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) angegeben oder verdünnt (F 2) entsprechend bis 70000 pg/mL (8260 pmol/L).

Untere Messgrenzen

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

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

Elecsys proBNP II

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 Quantifizierungsgrenze entspricht der niedrigsten Analytkonzentration, die reproduzierbar mit einem Variationskoeffizienten (Zwischenpräzision) ≤ 20 % 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 Geräte 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 1:10 kann eine maximale Abweichung vom theoretischen Wert von 25 % auftreten.

Klinische Daten

Interpretation der NT-proBNP-Werte

Mit zunehmendem Alter führen Atherosklerose und der Alterungsprozess des Herzens (z. B. Fibrose) zu Funktionsstörungen des Herzens. Die Entstehung einer Herzfunktionsstörung ist individuell unterschiedlich und verläuft im frühen Stadium asymptomatisch.^{47,48} NT-proBNP-Konzentrationen reflektieren die Funktion bzw. Funktionsstörung des Herzens. Mit zunehmendem Alter treten erhöhte NT-proBNP-Konzentrationen 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.

Cutoff-Werte

Verschiedene Studien belegen einen Entscheidungswert für NT-proBNP von 125 pg/mL. NT-proBNP-Werte < 125 pg/mL schließen eine kardiale Funktionsstörung bei Patienten mit Symptomen einer Herzinsuffizienz, z. B. Dyspnoe, mit großer Sicherheit aus.^{1,3,49,50} NT-proBNP-Werte > 125 pg/mL können auf eine frühe Herzfunktionsstörung hinweisen und werden mit einem erhöhten Risiko kardialer Komplikationen (Herzinfarkt, Herzversagen, Tod) assoziiert.

Empfohlene Cutoff-Werte für Patienten mit diagnostizierter stabiler chronischer Herzinsuffizienz

Patienten mit stabiler Herzinsuffizienz ($n = 721$) wurden mit der Referenzgruppe ($n = 2264$) verglichen.

Die ROC-Plot-Analyse beim Cutoff von 125 pg/mL zeigte eine Sensitivität von 88 %, eine Spezifität von 92 %, einen negativen prädiktiven Wert (NPV) von 96.7 % und einen positiven prädiktiven Wert (PPV) von 80.6 %.

Referenzwerte

Die folgenden Tabellen zeigen die NT-proBNP-Konzentrationen für die Referenzgruppen. Der am besten geeignete Entscheidungswert aus dieser Verteilung liegt bei 125 pg/mL.

Jedes Labor sollte die Übertragbarkeit der zu erwartenden Werte für die eigene Patientengruppe überprüfen und gegebenenfalls eigene Bereiche ermitteln.

Referenzgruppe

Die NT-proBNP-Konzentration im Blutstrom wurde bei 1981 Blutspendern zwischen 18 und 65 Jahren sowie bei 283 älteren Patienten zwischen 50 und 90 Jahren bestimmt. Bei beiden Gruppen gab es keine bekannten Herzrisiken, Symptome oder Anamnese.

Die folgende Tabelle zeigt die beschreibende Statistik für NT-proBNP-Konzentrationen (pg/mL) bei der Referenzgruppe:

Alle						
Alter (Jahre)	N	MW	SD	Median	95. Perzentil	97.5. Perzentil
18-44	1323	35.6	30.2	20.4	97.3	115
45-54	408	49.3	63.3	30.7	121	172
55-64	398	72.6	84.4	47.3	198	263
65-74	102	107	85.9	85.1	285	349
≥ 75	33	211	152	174	526	738
Gesamt	2264	50.3	62.4	27.9	149	196

Männliche Probanden						
Alter (Jahre)	N	MW	SD	Median	95. Perzentil	97.5. Perzentil
18-44	815	27.7	25.5	20.0	62.9	85.8
45-54	278	39.0	63.6	21.6	83.9	121
55-64	259	57.2	74.5	37.7	161	210
65-74	61	105	87.9	83.9	241	376
≥ 75	13	163	116	151	486	486
Gesamt	1426	39.8	55.3	20.0	113	169

Weibliche Probanden						
Alter (Jahre)	N	MW	SD	Median	95. Perzentil	97.5. Perzentil
18-44	508	48.2	32.8	37.1	116	130
45-54	130	71.5	56.7	55.4	169	249
55-64	139	101	94.0	79.6	247	287
65-74	41	109	83.8	85.2	285	301
≥ 75	20	243	167	191	738	738
Gesamt	838	68.2	69.3	47.8	177	254

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

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

Elecsys proBNP II

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

NT-proBNP-Werte (pg/mL) bei Patienten mit eingeschränkter linksventrikulärer Auswurfraction (Mehrheit therapiert):

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	33.0	103	126	148
95. Perzentil	3410	6567	10449	12188
% > 125 pg/mL	78.6	94.0	95.3	97.1

Patienten mit akuter Dyspnoe – ICON (International Collaborative of NT-proBNP)-Studie¹⁰

Es wurden die NT-proBNP-Konzentrationen in Proben von 1256 Patienten, die in der Notfallaufnahme von 4 verschiedenen Krankenhäusern mit akuter Atemnot aufgenommen wurden, bestimmt. Diese Gruppe umfasste Patienten, in deren medizinischer Vorgeschichte Bluthochdruck, koronare Herzerkrankungen, Herzinfarkt, Herzinsuffizienz oder Lungenerkrankungen bereits aufgetreten sind. Bei 720 Individuen wurde eine akute Verschlimmerung der Herzinsuffizienz festgestellt, während bei den restlichen Patienten eine Dyspnoe mit anderen Ursachen festgestellt wurde. Die folgende Tabelle zeigt die beschreibende Statistik für NT-proBNP-Konzentrationen (pg/mL) für beide Gruppen:

ICON-Population	Akute Dyspnoe ohne akute Herzinsuffizienz			Akute Dyspnoe mit akuter Herzinsuffizienz		
	< 50	50-75	> 75	< 50	50-75	> 75
Alter (Jahre)	< 50	50-75	> 75	< 50	50-75	> 75
MW	163	500	1209	7947	7964	10519
SD	484	1239	2703	9093	12892	15961
Median	42	121	327	5044	3512	5495
5. Perzentil	5	10	24	393	416	658
25. Perzentil	16	44	139	2257	1608	2154
95. Perzentil	104	402	910	9825	9262	11900
97.5. Perzentil	778	2101	7916	36201	29089	35183
Min.	1	1	2	196	38	17
Max.	4386	10467	15725	43177	117390	117390
N	150	281	105	33	251	436

Interpretation der Ergebnisse von Patienten mit akuter Dyspnoe

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	79	99	94
50-75 Jahre (n = 537)	900	90	82	83	88	85

Kategorie	Optimaler Cut-Point pg/mL	Sensitivität %	Spezifität %	PPV %	NPV %	Richtigkeit %
> 75 Jahre (n = 535)	1800	85	73	92	55	83
Rule-out-Cut-Point						
Alle Patienten	300	99	60	77	98	83

Spezifische Leistungsdaten

Nachstehend werden repräsentative Leistungsdaten auf dem Gerät aufgezeigt. Die Ergebnisse der einzelnen Labore 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 in Doppelbestimmung, jeweils über 21 Tage (n = 84). Es wurden folgende Ergebnisse erzielt:

cobas e 801 Gerät (18-minütige Applikation)					
Probe	Wiederholpräzision				
	MW		SD		CV
	pg/mL	pmol/L	pg/mL	pmol/L	%
Humanserum 1	16.9	2.00	1.74	0.205	10.3
Humanserum 2	127	15.0	3.13	0.369	2.5
Humanserum 3	1706	201	22.6	2.67	1.3
Humanserum 4	19892	2347	290	34.2	1.5
Humanserum 5	32435	3827	607	71.6	1.9
PC CARDII ^{b)} 1	136	16.0	2.52	0.297	1.9
PC CARDII2	4433	523	66.3	7.82	1.5

b) PC CARDII = PreciControl Cardiac II

cobas e 801 Gerät (18-minütige Applikation)					
Probe	Zwischenpräzision				
	MW		SD		CV
	pg/mL	pmol/L	pg/mL	pmol/L	%
Humanserum 1	16.9	2.00	2.12	0.250	12.6
Humanserum 2	127	15.0	3.32	0.392	2.6
Humanserum 3	1706	201	33.3	3.93	2.0
Humanserum 4	19892	2347	435	51.3	2.2
Humanserum 5	32435	3827	954	113	2.9
PC CARDII1	136	16.0	3.01	0.355	2.2
PC CARDII2	4433	523	94.7	11.2	2.1

cobas e 801 Gerät (9-minütige Applikation)					
Probe	Wiederholpräzision				
	MW		SD		CV
	pg/mL	pmol/L	pg/mL	pmol/L	%
Humanserum 1	16.8	1.98	0.799	0.094	4.8
Humanserum 2	135	15.9	2.46	0.290	1.8
Humanserum 3	1907	225	24.8	2.93	1.3
Humanserum 4	21581	2547	446	52.6	2.1
Humanserum 5	31916	3766	498	58.8	1.6
PC CARDII1	148	17.5	2.51	0.296	1.7

cobas e 801 Gerät (9-minütige Applikation)					
Wiederholpräzision					
Probe	MW		SD		CV
	pg/mL	pmol/L	pg/mL	pmol/L	%
PC CARDII2	4903	579	73.0	8.61	1.5

cobas e 801 Gerät (9-minütige Applikation)					
Zwischenpräzision					
Probe	MW		SD		CV
	pg/mL	pmol/L	pg/mL	pmol/L	%
Humanserum 1	16.8	1.98	0.962	0.114	5.7
Humanserum 2	135	15.9	2.57	0.303	1.9
Humanserum 3	1907	225	41.3	4.87	2.2
Humanserum 4	21581	2547	499	58.9	2.3
Humanserum 5	31916	3766	927	109	2.9
PC CARDII1	148	17.5	2.94	0.347	2.0
PC CARDII2	4903	579	94.2	11.1	1.9

Methodenvergleich

a) Ein Vergleich des Elecsys proBNP II Tests, (9-minütige Applikation), [REF] 07027664190 (**cobas e 801** Gerät; y) mit dem Elecsys proBNP II STAT Test, [REF] 05390109190 (**cobas e 601** Gerät; x) ergab folgende Korrelationen (pg/mL):

Anzahl der gemessenen Proben: 143

Passing/Bablok⁵² Lineare Regression
 $y = 0.952x + 11.7$ $y = 0.930x + 47.7$
 $\tau = 0.988$ $r = 0.999$

Die Probenkonzentrationen lagen zwischen 6.32 und 31210 pg/mL (0.746 und 3683 pmol/L).

b) Ein Vergleich des Elecsys proBNP II Tests, [REF] 07027664190 (9-minütige Applikation; y) mit dem Elecsys proBNP II Test, [REF] 07027664190 (18-minütige Applikation; x) auf einem **cobas e 801** Gerät ergab folgende Korrelationen (pg/mL):

Anzahl der gemessenen Proben: 151

Passing/Bablok⁵² Lineare Regression
 $y = 0.969x - 2.03$ $y = 0.943x + 62.8$
 $\tau = 0.992$ $r = 1.00$

Die Probenkonzentrationen lagen zwischen 15.7 und 34466 pg/mL (1.85 und 4067 pmol/L).

Spezifität (analytisch)

Der Elecsys proBNP II Test weist keine signifikante Kreuzreaktion zu 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 mg/mL
Endothelin	20 pg/mL

Kreuzreaktant	Getestete Konzentration
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

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.
- 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.

- 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 Nephrylsin 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 nephrylsin 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 Slordal 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 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.
- 50 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.
- 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.

Elecsys proBNP II

52 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.

Symbole

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

	Inhalt der Packung
	Geräte, auf denen die Reagenzien verwendet werden können
	Reagenz
	Kalibrator
	Volumen nach Rekonstitution oder Mischen
	Globale Artikelnummer GTIN

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

© 2017, Roche Diagnostics



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

