

Elecsys proBNP II

cobas®

REF



SYSTEM

08836752190

08836752500

300

cobas e 402

cobas e 801

Italiano

Informazioni relative al sistema

Nome abbreviato	ACN (application code number – codice di applicazione)	Applicazione
PBNP	10199	18 minuti
PBNPST	10200	9 minuti (STAT: Short Turn Around Time)

Finalità d'uso

Test immunologico per la determinazione quantitativa *in vitro* del precursore del peptide natriuretico di tipo B N-terminale nel siero e nel plasma umani. Questo test è indicato per coadiuvare la diagnosi dei pazienti con sospetto di insufficienza cardiaca congestizia e la rilevazione di forme lievi di disfunzioni cardiache.^{1,2,3,4,5,6,7,8}

In più, questo test consente di valutare la gravità dell'insufficienza cardiaca nei pazienti con la diagnosi di insufficienza cardiaca congestizia.^{9,10}

Questo test è anche indicato per la stratificazione del rischio dei pazienti con sindrome coronarica acuta^{11,12,13,14,15} ed insufficienza cardiaca congestizia; inoltre può essere utilizzato per il monitoraggio del trattamento dei pazienti con Disfunzione Ventricolare Sinistra.^{1,2,16,17,18,19,20}

L'esecuzione dell'ImmunoAssay in ElettroChemiLuminescenza "ECLIA" è destinata all'uso sugli immunoanalizzatori **cobas e**.

Sommario

L'insufficienza cardiaca è una sindrome clinica, caratterizzata da una perfusione sistemica inadeguata per rispondere alle esigenze metaboliche dell'organismo, in seguito ad un'anomalia della struttura e/o funzionalità cardiaca, da cui deriva un ridotto output cardiaco e/o elevate pressioni intracardiache al riposo o durante stress.^{1,2,3} La Disfunzione Ventricolare Sinistra può essere uno dei precursori funzionali dell'insufficienza cardiaca.^{1,2}

L'insufficienza cardiaca è una malattia progressiva per la quale, sia nei pazienti ospedalizzati che in quelli ambulatori, la maggior parte delle morti è dovuta a cause cardiovascolari, prevalentemente morte improvvisa e HF aggravata.^{1,2}

La terminologia tipicamente usata per descrivere l'HF è basata sulla misurazione della frazione di eiezione ventricolare sinistra (*Left Ventricular Ejection Fraction*: LVEF). Secondo le linee guida più recenti dell'ESC, l'HF comprende una vasta gamma di pazienti, che va da quelli con LVEF normale [tipicamente considerati come $\geq 50\%$; HF con EF conservata (HFpEF)] a quelli con LVEF ridotta [tipicamente considerati come $< 40\%$; HF con EF ridotta (HFmrEF)]. I pazienti con una LVEF compresa nell'intervallo tra il 40 ed il 49 % rappresentano una 'zona grigia', ora definita come HF con EF nell'intervallo medio (HFmrEF).^{1,2,3} Per confermare la diagnosi dell'insufficienza cardiaca, sono necessari dati clinici e la diagnostica per immagini.^{1,2,3}

L'importanza dei peptidi natriuretici nel controllo della funzionalità del sistema cardiovascolare è stata dimostrata con studi clinici. Sono stati descritti i seguenti peptidi natriuretici: il peptide natriuretico atriale (ANP), il peptide natriuretico di tipo B (BNP) ed il peptide natriuretico di tipo C (CNP).^{21,22}

L'ANP ed il BNP, come antagonisti del sistema renina-angiotensina-aldosterone, influenzano, grazie alle loro caratteristiche natriuretiche e diuretiche, l'equilibrio degli elettroliti e dei liquidi dell'organismo.^{23,24,25} Nel siero e nel plasma dei soggetti con Disfunzione Ventricolare Sinistra, si riscontrano elevate concentrazioni di BNP come anche del frammento aminotermale putativamente inattivo, l'NT-proBNP. Il proBNP, costituito da 108 aminoacidi, viene secreto prevalentemente dai ventricoli cardiaci e successivamente dissociato nel BNP fisiologicamente attivo (77-108) e nel frammento N-terminale, NT-proBNP (1-76).^{22,23}

Alcuni studi hanno dimostrato il ruolo significativo svolto dai test per i peptidi natriuretici, incluso l'NT-proBNP, nella gestione dell'insufficienza cardiaca, dalla diagnosi al monitoraggio. Per questo motivo le linee guida

internazionali più importanti consigliano, spesso con il livello più alto di evidenza e raccomandazione, di utilizzarli nella prassi clinica.^{1,2}

A seconda della sintomatologia, il grado dell'insufficienza cardiaca viene suddiviso in classi (classificazione della *New York Heart Association*: NYHA I-IV). Nella distinzione tra i pazienti secondo la loro classificazione NYHA, i livelli di NT-proBNP aumentano con la crescita dei numeri di classificazione e riflettono il grado del difetto cardiaco.^{9,10}

La sintomatologia dell'insufficienza cardiaca è spesso non specifica e non serve quindi per distinguere tra insufficienza cardiaca e altre condizioni, come edema polmonare (non cardiogeno), malattia polmonare ostruttiva cronica (BPCO), polmonite o sepsi.^{1,2}

Le linee guida della *European Society of Cardiology* relative all'insufficienza cardiaca raccomandano i peptidi natriuretici, incluso l'NT-proBNP, come test diagnostico iniziale.¹ I pazienti con valori di NT-proBNP inferiori ai cutoff di NT-proBNP raccomandati per le manifestazioni acute e non acute, probabilmente non presentano un'HF e non richiedono quindi un'ecocardiografia, mentre livelli elevati di NT-proBNP coadiuvano l'individuazione dei pazienti che hanno bisogno di ulteriori analisi cardiache.¹

Il test è anche utile negli stadi iniziali dell'insufficienza cardiaca, quando i sintomi possono risultare transitori invece di essere costantemente presenti.³ Inoltre, la sensibilità alta dell'NT-proBNP consente la rilevazione di forme lievi di disfunzioni cardiache nei pazienti asintomatici con malattia cardiaca strutturale.^{4,5,6,7,8}

L'NT-proBNP può anche essere utilizzato per la valutazione prognostica dei pazienti con sindrome coronarica acuta. Nello studio GUSTO IV, al quale prendevano parte più di 6800 pazienti, si è dimostrato che l'NT-proBNP, tra tutti i singoli parametri, aveva la maggiore importanza per la predizione indipendente della mortalità entro 1 anno nei pazienti con sindrome coronarica acuta.¹⁵

Nei pazienti ospedalizzati per insufficienza cardiaca decompensata acuta, la misurazione dei peptidi natriuretici prima della dimissione è utile per categorizzare il rischio della dimissione del paziente.^{1,16} Le variazioni nei livelli di NT-proBNP durante il ricovero si sono rivelate un forte indice predittivo degli esiti.^{16,26,27,28,29} È stato osservato che una diminuzione dei valori di NT-proBNP di $\geq 30\%$ è associata ad un esito positivo, mentre un aumento dei valori di NT-proBNP di $> 30\%$ è associato ad un rischio 6.6 volte più alto di un nuovo ricovero o di morte entro 6 mesi.¹⁶

In caso di insufficienza cardiaca cronica, si possono impiegare misurazioni seriali della concentrazione di NT-proBNP per monitorare la progressione della malattia, per preannunciare l'esito e per valutare il successo della terapia.^{1,2,17,18,20,30,31}

Valori elevati di NT-proBNP sono un forte indice predittivo di esiti negativi, e valori in aumento identificano un rischio, mentre diminuzioni significative dei valori di NT-proBNP indicano esiti più favorevoli e una prognosi migliore.^{1,2,17,32}

Quando i livelli di NT-proBNP variano durante il trattamento dell'insufficienza cardiaca cronica, una diminuzione nel corso della malattia è ben correlata con esiti clinici più favorevoli.^{1,2,18,20} L'interpretazione dei risultati di NT-proBNP rimane invariata quando viene usata la nuova classe di farmaci inibitori del recettore dell'angiotensina e della neprilisina^{1,2} (*angiotensin receptor-neprilysin inhibitor*: ARNI, ad es. sacubitril-valsartan): a differenza del BNP, la degradazione dell'NT-proBNP non viene inibita dal farmaco; per cui i risultati di NT-proBNP non aumentano a causa del meccanismo di azione del farmaco.^{19,33,34} Nei pazienti trattati con sacubitril-valsartan è stata osservata una riduzione rapida e sostenuta dei livelli di NT-proBNP, il che riflette stress di parete ridotto³³ e benefici del farmaco associati ad un diminuito tasso di morte cardiovascolare e di ricovero per insufficienza cardiaca.²⁰

L'NT-proBNP può essere determinato prima di un intervento chirurgico non cardiaco per valutare il rischio cardiaco perioperatorio del paziente.³⁵

Inoltre, i valori di NT-proBNP possono essere impiegati per individuare i pazienti ad alto rischio di cardiotoxicità, che può portare ad insufficienza cardiaca, e possono coadiuvare il monitoraggio dell'uso e del dosaggio di farmaci antitumorali cardiotoxici^{1,36,37} o di farmaci che determinano ritenzione di liquidi o ipervolemia (per es. inibitori COX-2, farmaci antinfiammatori non steroidei).^{38,39,40,41,42,43,44,45}

Elecsys proBNP II

In una meta-analisi nella quale erano arruolati 95617 pazienti senza anamnesi di malattia cardiovascolare, la concentrazione di NT-proBNP era un forte indice predittivo di una prima manifestazione di insufficienza cardiaca nonché di cardiopatia cronica e ictus intensificati. Ciò suggerisce che l'NT-proBNP può essere utilizzato come biomarcatore nell'ambito di nuove terapie che integrano l'insufficienza cardiaca nella prevenzione primaria delle malattie cardiovascolari.⁴⁶

Il test Elecsys proBNP II contiene due anticorpi monoclonali che riconoscono gli epitopi presenti nella frazione N-terminale (1-76) del proBNP (1-108).

Principio del test

Principio sandwich.

Durata complessiva del test: 18 minuti.

- 1^a incubazione: l'antigene nel campione (9 µL), un anticorpo monoclonale biotinilato specifico anti-NT-proBNP e un anticorpo monoclonale specifico anti-NT-proBNP, marcato con un complesso di rutenio^{a)}, formano un complesso sandwich.
- 2^a incubazione: dopo l'aggiunta di microparticelle rivestite di streptavidina, il complesso si lega alla fase solida mediante l'interazione biotina-streptavidina.

Durata complessiva del test: 9 minuti.

- Durante l'incubazione di 9 minuti, l'antigene nel campione (9 µL), un anticorpo monoclonale biotinilato specifico anti-NT-proBNP, un anticorpo monoclonale specifico anti-NT-proBNP, marcato con un complesso di rutenio, e microparticelle rivestite di streptavidina reagiscono formando un complesso sandwich, che si lega alla fase solida.

Per entrambe le applicazioni del test:

- La miscela di reazione viene aspirata nella cella di misura dove le microparticelle vengono attratte magneticamente alla superficie dell'elettrodo. Successivamente si eliminano le sostanze non legate impiegando ProCell II M. Applicando una tensione all'elettrodo, si induce l'emissione chemiluminescente che viene misurata mediante il fotomoltiplicatore.
- I risultati vengono calcolati in base ad una curva di calibrazione, che viene generata in modo specifico per lo strumento con una calibrazione a 2 punti e con una curva master fornita tramite **cobas** link.

a) Complesso di rutenio (II) tris(2,2'-bipiridile) (Ru(bpy)₃²⁺)

Reattivi – soluzioni pronte all'uso

Il **cobas e** pack è contrassegnato con PBNP.

- M Microparticelle rivestite di streptavidina, 1 flacone, 12.4 mL: microparticelle rivestite di streptavidina 0.72 mg/mL; conservante.
- R1 Anticorpi anti-NT-proBNP~biotina, 1 flacone, 21.0 mL: anticorpo (murino) monoclonale biotinilato anti-NT-proBNP 1.1 µg/mL; tampone fosfato 40 mmol/L, pH 5.8; conservante.
- R2 Anticorpi anti-NT-proBNP~Ru(bpy)₃²⁺, 1 flacone, 19.7 mL: anticorpo (pecora) monoclonale anti-NT-proBNP marcato con un complesso di rutenio 1.1 µg/mL; tampone fosfato 40 mmol/L, pH 5.8; conservante.

Precauzioni e avvertenze

Per uso diagnostico *in vitro*.

Osservare le precauzioni normalmente adottate durante la manipolazione dei reagenti di laboratorio.

Lo smaltimento di tutti i rifiuti deve avvenire secondo le direttive locali.

Scheda dati di sicurezza disponibile su richiesta per gli utilizzatori professionali.

Questa confezione contiene componenti classificati, secondo il Regolamento (CE) N. 1272/2008, come segue:



Avvertenza

H317 Può provocare una reazione allergica cutanea.

Prevenzione:

- P261 Evitare di respirare la polvere/i fumi/i gas/la nebbia/i vapori/gli aerosol.
- P272 Gli indumenti da lavoro contaminati non devono essere portati fuori dal luogo di lavoro.
- P280 Indossare guanti protettivi.

Reazione:

- P333 + P313 In caso di irritazione o eruzione della pelle: consultare un medico.
- P362 + P364 Togliere di dosso gli indumenti contaminati e lavarli prima di indossarli nuovamente.

Smaltimento rifiuti:

- P501 Smaltire il prodotto/recipiente in un impianto di smaltimento rifiuti approvato.

L'etichettatura relativa alla sicurezza del prodotto è conforme al regolamento GHS UE.

Contatto telefonico: per tutti i paesi: +49-621-7590

Evitare la formazione di schiuma in tutti i reattivi e tipi di campione (campioni, calibratori e controlli).

Utilizzo dei reattivi

Il test Elecsys proBNP II può essere utilizzato sia per l'applicazione da 9 minuti che per quella da 18 minuti.

I reattivi contenuti nella confezione formano un'unità inseparabile e sono pronti all'uso.

Tutte le informazioni necessarie per l'utilizzo corretto sono disponibili tramite **cobas** link.

Conservazione e stabilità

Conservare a 2-8 °C.

Non congelare.

Conservare il **cobas e** pack in **posizione verticale** in modo da garantire la completa disponibilità delle microparticelle durante il mescolamento automatico prima dell'uso.

Stabilità:	
prima dell'apertura a 2-8 °C	fino alla data di scadenza indicata
sugli analizzatori	16 settimane

Prelievo e preparazione dei campioni

Solo i tipi di campione elencati di seguito sono stati testati e risultano accettabili.

Siero, prelevato con provette standard per prelievi di campioni o con provette contenenti gel di separazione.

Plasma con litio eparina, K₂-EDTA e K₃-EDTA.

È possibile impiegare provette per plasma che contengono gel di separazione.

Valutazione: slope 0.9-1.1 + intercetta entro ≤ ±10 pg/mL + coefficiente di correlazione ≥ 0.95.

Stabilità: 3 giorni a 20-25 °C, 6 giorni a 2-8 °C, 24 mesi a -20 °C (± 5 °C). Congelare solo 1 volta.

I tipi di campione elencati sono stati testati impiegando una selezione di provette per il prelievo di campioni disponibili in commercio al momento dell'analisi; non sono, quindi, state testate tutte le provette disponibili di tutte le case produttrici. Alcuni sistemi per il prelievo di campioni di vari produttori possono contenere diversi materiali e in alcuni casi possono interferire sui risultati del test. Quando si trattano i campioni in provette primarie (sistemi per il prelievo di campioni), seguire le istruzioni del produttore delle provette.

I campioni contenenti precipitati devono essere centrifugati prima dell'esecuzione del test.

Elecsys proBNP II

Non impiegare campioni e controlli stabilizzati con azide.

Assicurarsi che i campioni ed i calibratori al momento della misura siano alla temperatura di 20-25 °C.

Per evitare un'eventuale evaporazione, analizzare/misurare i campioni e calibratori che si trovano sugli analizzatori entro 2 ore.

Materiali a disposizione

Per i reattivi, vedere la sezione "Reattivi – soluzioni pronte all'uso".

Materiali necessari (ma non forniti)

- REF 08884277190, CalSet proBNP II, per 4 x 1.0 mL
- REF 04917049190, PreciControl Cardiac II, per 2 x 2.0 mL
- REF 07299001190, Diluent Universal, 45.2 mL di diluente per campioni
- Normale attrezzatura da laboratorio

Analizzatore cobas e

Altri materiali per gli analizzatori **cobas e 402** e **cobas e 801**:

- REF 06908799190, ProCell II M, 2 x 2 L di soluzione di sistema
- REF 04880293190, CleanCell M, 2 x 2 L di soluzione di lavaggio per celle di misura
- REF 07485409001, Reservoir Cup, 8 coppette per la fornitura di ProCell II M e CleanCell M
- REF 06908853190, PreClean II M, 2 x 2 L di soluzione di lavaggio
- REF 05694302001, Assay Tip/Assay Cup tray, 6 pile da 6 supporti, ciascuno contenente 105 puntali e 105 cuvette per il test, 3 scatole di cartone per rifiuti
- REF 07485425001, Liquid Flow Cleaning Cup, 2 coppette adapter per fornire ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean alla Liquid Flow Cleaning Detection Unit
- REF 07485433001, PreWash Liquid Flow Cleaning Cup, 1 coppetta adapter per fornire ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean alla Liquid Flow Cleaning PreWash Unit
- REF 11298500316, ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, 5 x 100 mL di soluzione di lavaggio per il sistema

Esecuzione

Per una performance ottimale del test, attenersi alle indicazioni riportate nel presente documento per l'analizzatore in questione. Per le istruzioni specifiche dell'analizzatore relative all'esecuzione del test, consultare il manuale d'uso dello strumento.

La risospensione delle microparticelle prima dell'uso avrà luogo automaticamente.

Collocare il **cobas e** pack refrigerato (conservato a 2-8 °C) sul reagent manager. Evitare la formazione di schiuma. La regolazione della temperatura esatta dei reattivi nonché l'apertura e la chiusura del **cobas e** pack avranno luogo automaticamente nello strumento.

Calibrazione

Tracciabilità: questo metodo è stato standardizzato contro il test Elecsys proBNP (REF 03121640122), che, a sua volta, è tracciabile al puro NT-proBNP (1-76) sintetico aggiungendone la quantità a peso noto.

La curva master preimpostata viene adattata all'analizzatore impiegando l'appropriato CalSet.

Frequenza di calibrazione: effettuare una calibrazione per ogni lotto di reattivo con reattivo fresco (al massimo 24 ore dopo l'identificazione del **cobas e** pack sull'analizzatore).

L'intervallo di calibrazione può essere esteso in base a valori accettabili della verifica di calibrazione da parte del laboratorio.

Si consiglia di ripetere la calibrazione come segue:

- dopo 12 settimane se si impiega lo stesso lotto di reagente
- dopo 28 giorni se si impiega lo stesso **cobas e** pack sull'analizzatore
- all'occorrenza: ad es. se un controllo di qualità si trova al di fuori dei limiti definiti

Controllo di qualità

Per il controllo di qualità, impiegare PreciControl Cardiac II.

In aggiunta, è possibile utilizzare altro materiale di controllo appropriato.

I controlli per le diverse concentrazioni devono essere eseguiti individualmente almeno 1 volta ogni 24 ore quando il test è in uso, al cambio di ogni **cobas e** pack e dopo ogni calibrazione.

Gli intervalli ed i limiti del controllo dovranno essere conformi alle esigenze individuali di ogni laboratorio. I valori ottenuti devono rientrare nei limiti definiti. Ogni laboratorio deve definire delle misure correttive da attuare nel caso che alcuni valori siano al di fuori dei limiti definiti.

Se necessario, va ripetuta la misura dei corrispondenti campioni.

Per il controllo di qualità, attenersi alle normative vigenti e alle linee guida locali.

Calcolo

L'analizzatore effettua il calcolo automatico della concentrazione dell'analita di ogni campione (in pmol/L oppure in pg/mL).

Fattori di conversione: $\text{pmol/L} \times 8.457 = \text{pg/mL}$
 $\text{pg/mL} \times 0.118 = \text{pmol/L}$

Limiti del metodo – interferenze

È stato testato l'effetto delle seguenti sostanze endogene e dei seguenti composti farmaceutici sulla performance del test. Testando le interferenze fino alle concentrazioni elencate, non è stata osservata alcuna influenza sui risultati.

Sostanze endogene

Composto	Concentrazione testata
Bilirubina	$\leq 428 \mu\text{mol/L}$ oppure $\leq 25 \text{ mg/dL}$
Emoglobina	$\leq 0.621 \text{ mmol/L}$ oppure $\leq 1000 \text{ mg/dL}$
Intralipid	$\leq 1500 \text{ mg/dL}$
Biotina	$\leq 14326 \text{ nmol/L}$ oppure $\leq 3500 \text{ ng/mL}$
Fattori reumatoidi	$\leq 1500 \text{ IU/mL}$
IgG	$\leq 6.0 \text{ g/dL}$
IgA	$\leq 1.6 \text{ g/dL}$
IgM	$\leq 1.0 \text{ g/dL}$

Criterio di valutazione: recupero di $\pm 10 \text{ pg/mL}$ del valore iniziale $\leq 100 \text{ pg/mL}$ e di $\pm 10 \%$ del valore iniziale $> 100 \text{ pg/mL}$.

Nessun effetto hook è stato riscontrato in caso di concentrazioni di NT-proBNP fino a 35400 pmol/L (300000 pg/mL).

Sostanze farmaceutiche

Tra 16 farmaci di frequente impiego, testati *in vitro*, non si è osservata alcuna interferenza con il test.

Inoltre, sono stati testati i seguenti farmaci cardiaci speciali. Non è stata riscontrata alcuna interferenza con il test.

Farmaci cardiaci speciali

Farmaco	Concentrazione testata mg/L
Carvedilolo	37.5
Clopidogrel	75.0
Digossina	0.25
Epinefrina (adrenalina)	0.50
Insulina	1.60
Lidocaina	80.0
Lisinopril	10.0
Metilprednisolone	7.50
Metoprololo	150
Nifedipina	30.0
Fenprocumone (Marcumar)	3.00
Propafenone	300
Reteplase	33.3

Elecsys proBNP II

Farmaco	Concentrazione testata mg/L
Simvastatina	30.0
Spironolattone	75.0
Tolbutamide	1500
Torasemide	15.0
Verapamil	240

In casi rari possono riscontrarsi interferenze causate da titoli estremamente alti di anticorpi diretti contro anticorpi specifici anti-analita, di anticorpi anti-streptavidina o di anticorpi anti-rutenio. Tali effetti sono ridotti al minimo attraverso un procedimento appropriato del test.

In casi estremamente rari (incidenza a livello globale: <1 su 10 milioni), i pazienti potrebbero mostrare risultati discrepanti quando vengono testati con il kit del test (valori < limite di sensibilità) a causa di una variante genetica dell'NT-proBNP.

Ai fini diagnostici, i risultati devono sempre essere valutati congiuntamente con la storia clinica del paziente, con gli esami clinici e con altre evidenze cliniche.

Limiti ed intervalli

Intervallo di misura

5-35000 pg/mL oppure 0.6-4130 pmol/L (definito dal limite di sensibilità e dal massimo valore della curva master). I valori al di sotto del limite di sensibilità vengono indicati come <5 pg/mL (<0.6 pmol/L). I valori al di sopra dell'intervallo di misura vengono indicati come >35000 pg/mL (>4130 pmol/L), oppure, su campioni diluiti 1:2, fino a 70000 pg/mL (8260 pmol/L).

Limiti inferiori di misura

Limite del bianco, limite di sensibilità e limite di quantificazione

Limite del bianco = 3 pg/mL (0.4 pmol/L)

Limite di sensibilità = 5 pg/mL (0.6 pmol/L)

Limite di quantificazione = 50 pg/mL (5.9 pmol/L)

Il limite del bianco, il limite di sensibilità ed il limite di quantificazione sono stati determinati in conformità ai requisiti EP17-A2 del CLSI (*Clinical and Laboratory Standards Institute*).

Il limite del bianco corrisponde al valore del 95° percentile ottenuto in $n \geq 60$ misurazioni di campioni privi di analiti in varie serie indipendenti l'una dall'altra. Il limite del bianco corrisponde alla concentrazione al di sotto della quale si riscontrano campioni privi di analiti con una probabilità del 95 %.

Il limite di sensibilità viene determinato in base al limite del bianco e alla deviazione standard dei campioni con concentrazioni basse. Il limite di sensibilità corrisponde alla concentrazione minima dell'analita che può essere rilevata (valore superiore al limite del bianco con una probabilità del 95 %).

Il limite di quantificazione rappresenta la concentrazione minima dell'analita che può essere misurata in modo riproducibile con un CV della precisione intermedia ≤ 20 %.

Diluizione

I campioni con concentrazioni di NT-proBNP al di sopra dell'intervallo di misura possono essere diluiti con Diluent Universal. È raccomandata la diluizione 1:2 (automaticamente dagli analizzatori o manualmente). La concentrazione del campione diluito deve essere ≥ 1770 pmol/L oppure ≥ 15000 pg/mL.

Dopo la diluizione manuale, moltiplicare il risultato per il fattore di diluizione.

Dopo la diluizione automatica, il software calcola automaticamente la concentrazione del campione.

In caso di diluizioni fino a 1:10 può riscontrarsi una deviazione massima dal valore teorico del 25 %.

Dati clinici

Interpretazione dei valori di NT-proBNP

Con l'aumentare dell'età, l'aterosclerosi ed i processi di invecchiamento del cuore (ad es. la fibrosi) provocano disfunzioni cardiache. Lo sviluppo delle disfunzioni cardiache si manifesta in modo diverso in ogni individuo ed è clinicamente asintomatico negli stadi precoci.^{47,48} I livelli di NT-proBNP riflettono rispettivamente le funzioni o disfunzioni cardiache. Con l'aumentare dell'età, si riscontrano più spesso livelli elevati di NT-proBNP

nei soggetti apparentemente sani, riflettendo così la frequenza crescente di disfunzioni cardiache.

I valori di NT-proBNP vanno interpretati congiuntamente con la storia clinica del paziente, con le evidenze cliniche e con altre informazioni (ad es. diagnostica per immagini, risultati di laboratorio, disturbi concomitanti, effetti terapeutici).

Valori di riferimento

Le concentrazioni di NT-proBNP riscontrate nel gruppo di riferimento sono riportate nelle seguenti tabelle.

Ogni laboratorio deve controllare l'applicabilità dei valori di riferimento alla propria popolazione di pazienti e, se necessario, determinare intervalli di riferimento propri.

Gruppo di riferimento

La concentrazione di NT-proBNP circolante è stata determinata sui campioni prelevati da 4266 soggetti di età di 35-74 anni, arruolati nel *Gutenberg Health Study* (studio sulla salute di Gutenberg) effettuato in Germania.⁴⁹ Questi soggetti non presentavano malattie cardiovascolari comuni come un'anamnesi di ictus, infarto miocardico, coronaropatia, malattia delle arterie periferiche, insufficienza cardiaca cronica o fibrillazione atriale. Le statistiche descrittive per l'NT-proBNP (pg/mL) riscontrato nel gruppo di riferimento sono riportate nella seguente tabella:

Età (anni)	Uomini				Donne			
	Media-na	95° per-centile	97.5° per-centile	99° per-centile	Media-na	95° per-centile	97.5° per-centile	99° per-centile
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
Tutti	35.6	238	344	703	78.6	304	389	509

La concentrazione di NT-proBNP circolante è anche stata determinata sui campioni prelevati da 2812 soggetti di età compresa tra i 20 e >70 anni, arruolati in un programma di screening relativo alla salute cardiovascolare, effettuato in un centro medico terziario situato a Taipei, Taiwan.⁵⁰ Questi soggetti non presentavano comorbidità cardiovascolari o sistemiche note, né malattie cardiache strutturali. Le statistiche descrittive per l'NT-proBNP (pg/mL) riscontrato nel gruppo di riferimento sono riportate nella seguente tabella:

Età (anni)	Uomini (N = 1836)				Donne (N = 976)			
	N	Media-na	25° per-centile	75° per-centile	N	Media-na	25° per-centile	75° per-centile
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

Nella popolazione pediatrica di età di 1-18 anni, con il test Elecsys proBNP, [REF] 03121640122, sono stati ottenuti i seguenti valori di NT-proBNP:⁵¹

Età (anni)	N	NT-proBNP (ng/L)	
		75° percentile	97.5° percentile
1-3	13	231	320
4-6	21	113	190
7-9	32	94	145

Elecsys proBNP II

Età (anni)	N	NT-proBNP (ng/L)	
		75° percentile	97.5° percentile
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

Valori di cutoff raccomandati nei pazienti per la diagnosi dell'insufficienza cardiaca cronica nelle manifestazioni non acute

Per la diagnosi dell'insufficienza cardiaca nelle manifestazioni non acute, vi è una serie di studi e linee guida dell'ESC che sostengono una soglia di decisione per l'NT-proBNP di 125 pg/mL.^{1,3,52,53,54,55,56} Valori di NT-proBNP < 125 pg/mL escludono disfunzioni cardiache con molta certezza nei pazienti con sintomi suggestivi di insufficienza cardiaca, come ad es. dispnea. Valori di NT-proBNP > 125 pg/mL possono indicare una disfunzione cardiaca e sono associati ad un elevato rischio di complicanze cardiache (infarto del miocardio, insufficienza cardiaca, morte). Le linee guida dell'ESC dichiarano che, al valore di cutoff, i peptidi natriuretici hanno un valore predittivo negativo (VPN) molto alto compreso tra il 94 % ed il 98 % nonché un valore predittivo positivo (VPP) compreso tra il 44 % ed il 57 %.¹

I pazienti con insufficienza cardiaca stabile (n = 721), tra cui pazienti con Disfunzione Ventricolare Sinistra asintomatica (n = 176) e pazienti con insufficienza cardiaca congestizia (n = 545), sono stati confrontati con un gruppo di riferimento (n = 2264).

L'analisi ROC al valore di cutoff di 125 pg/mL ha mostrato una sensibilità del 90 % e una specificità del 93 %.

Correlazione dell'NT-proBNP con la classificazione dell'NYHA nei pazienti con la diagnosi di insufficienza cardiaca cronica

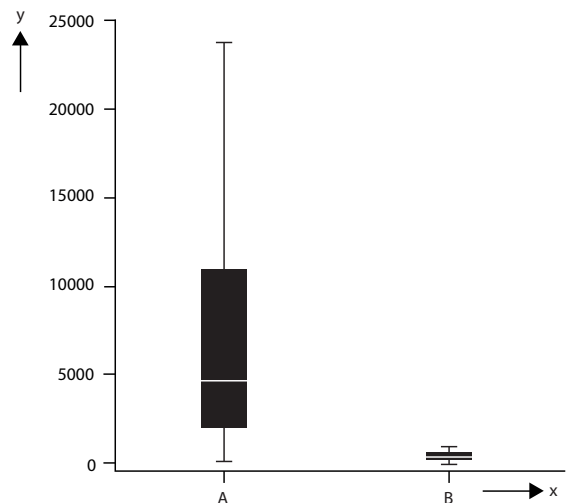
Valori di NT-proBNP (pg/mL) per i pazienti con frazione di eiezione ventricolare sinistra ridotta (la maggior parte sottoposta a terapia):

Classe funzionale NYHA				
	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA IV
N	182	250	234	35
Media	1016	1666	3029	3465
DS	1951	2035	4600	4453
Mediana	342	951	1571	1707
5° percentile	32.9	103	126	148
95° percentile	3410	6567	10449	12188
>125 pg/mL (%)	78.6	94.0	95.3	97.1

Valori di cutoff raccomandati nei pazienti per la diagnosi dell'insufficienza cardiaca cronica nelle manifestazioni acute

Studio dell'ICON (International Collaborative of NT-proBNP)¹⁰

Le concentrazioni di NT-proBNP sono state determinate sui campioni prelevati da 1256 pazienti che si sono presentati, ai dipartimenti di emergenza di 4 ospedali, con respiro affannoso. Questa popolazione comprendeva pazienti con anamnesi di ipertensione, coronaropatia, infarto del miocardio, insufficienza cardiaca o patologie polmonari. 720 soggetti sono risultati sofferenti di esacerbazione acuta di insufficienza cardiaca, mentre in quelli rimanenti sono state stabilite altre cause della dispnea presente. Le statistiche descrittive per le concentrazioni di NT-proBNP (pg/mL) riscontrate in entrambi i gruppi sono riportate nella seguente figura, adattata dallo studio dell'ICON:¹⁰



X --> A: CHF acuta (n = 720); B: CHF non acuta (n = 536)

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

Categoria diagnostica	Mediana (IQR) NT-proBNP, pg/mL
CHF acuta	4639 (1882-10818)
CHF non acuta	108 (37-381)

Se si utilizzano i valori di cutoff ottimali stabiliti dal gruppo di studio dell'ICON e mostrati nella tabella sottostante, i medici possono aumentare la specificità e l'accuratezza della diagnosi di insufficienza cardiaca nei pazienti con dispnea acuta in fase iniziale.

Categoria	Valore di cutoff ottimale pg/mL	Sensibilità %	Specificità %	VPP %	VPN %	Accuratezza %
Valore di cutoff di inclusione						
<50 anni (n = 184)	450	97	93	76	99	94
50-75 anni (n = 537)	900	90	82	83	88	85
>75 anni (n = 535)	1800	85	73	92	55	83
Valore di cutoff di esclusione						
Tutti i pazienti (n = 1256)	300	99	60	77	98	83

Performance dell'NT-proBNP per la diagnosi dell'insufficienza cardiaca acuta in un contesto asiatico rispetto ad un contesto occidentale⁵⁷

Le concentrazioni di NT-proBNP sono state determinate sui campioni prelevati da pazienti che si sono presentati, ai dipartimenti di emergenza in Singapore (n = 606) ed in Nuova Zelanda (n = 500), con respiro affannoso. Questa popolazione comprendeva pazienti con anamnesi di ipertensione, iperlipidemia, coronaropatia, infarto del miocardio, insufficienza cardiaca o patologie polmonari. La concentrazione di NT-proBNP nei pazienti con la diagnosi finale di insufficienza cardiaca acuta era di 4234 [2008-9799] pg/mL in Singapore (mediana [25-75° percentile], n = 148) e di 4429 [2123-9479] pg/mL in Nuova Zelanda (n = 180).

Elecsys proBNP II

Le prestazioni diagnostiche dell'NT-proBNP ai cutoff stabiliti nello studio dell'ICON¹⁰ sono riportate, per entrambe le popolazioni, nella seguente tabella:

Categoria	Valore di cutoff ottimale pg/mL	Sensibilità %	Specificità %	VPP %	VPN %	Accuratezza %
Valore di cutoff di inclusione						
<50 anni						
Singapore (n = 196)	450	100	91	58	100	92
Nuova Zelanda (n = 41)		86	76	43	96	78
50-75 anni						
Singapore (n = 350)	900	88	83	68	95	85
Nuova Zelanda (n = 236)		91	75	58	96	80
>75 anni						
Singapore (n = 60)	1800	79	81	73	85	80
Nuova Zelanda (n = 223)		87	63	69	84	75
Valore di cutoff di esclusione						
Tutti i pazienti						
Singapore (n = 606)	300	97	73	54	99	79
Nuova Zelanda (n = 500)		97	42	49	96	62

Dati specifici sulla performance del test

Qui di seguito sono riportati i dati rappresentativi delle prestazioni sugli analizzatori. I risultati dei singoli laboratori possono differire da questi.

Precisione

La precisione è stata determinata impiegando reattivi Elecsys, pool di sieri umani e controlli, eseguiti in base ad un protocollo (EP05-A3) del CLSI (*Clinical and Laboratory Standards Institute*): 2 serie al giorno, ciascuna in duplicato, per 21 giorni (n = 84). Sono stati ottenuti i seguenti risultati:

Analizzatori cobas e 402 e cobas e 801 (applicazione da 18 minuti)					
	Ripetibilità				
Campione	Media		DS		CV
	pg/mL	pmol/L	pg/mL	pmol/L	%
Siero umano 1	20.2	2.38	1.87	0.221	9.2
Siero umano 2	67.7	7.99	1.86	0.219	2.8
Siero umano 3	145	17.1	2.84	0.335	2.0
Siero umano 4	462	54.5	9.87	1.16	2.1
Siero umano 5	1014	120	17.2	2.03	1.7
Siero umano 6	2088	246	42.8	5.05	2.0

Analizzatori cobas e 402 e cobas e 801 (applicazione da 18 minuti)					
Campione	Ripetibilità				
	Media		DS		CV
	pg/mL	pmol/L	pg/mL	pmol/L	
Siero umano 7	16399	1935	274	32.3	1.7
Siero umano 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

Analizzatori cobas e 402 e cobas e 801 (applicazione da 18 minuti)					
Campione	Precisione intermedia				
	Media		DS		CV
	pg/mL	pmol/L	pg/mL	pmol/L	
Siero umano 1	20.2	2.38	2.52	0.297	12.5
Siero umano 2	67.7	7.99	2.69	0.317	4.0
Siero umano 3	145	17.1	4.86	0.573	3.4
Siero umano 4	462	54.5	14.8	1.75	3.2
Siero umano 5	1014	120	30.9	3.65	3.0
Siero umano 6	2088	246	73.2	8.64	3.5
Siero umano 7	16399	1935	553	65.3	3.4
Siero umano 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

Analizzatori cobas e 402 e cobas e 801 (applicazione da 9 minuti)					
Campione	Ripetibilità				
	Media		DS		CV
	pg/mL	pmol/L	pg/mL	pmol/L	
Siero umano 1	20.8	2.45	0.677	0.080	3.3
Siero umano 2	65.1	7.68	1.51	0.178	2.3
Siero umano 3	138	16.3	2.36	0.278	1.7
Siero umano 4	443	52.3	8.74	1.03	2.0
Siero umano 5	970	114	17.0	2.01	1.7
Siero umano 6	2012	237	33.4	3.94	1.7
Siero umano 7	17514	2067	261	30.8	1.5
Siero umano 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

Analizzatori cobas e 402 e cobas e 801 (applicazione da 9 minuti)					
Campione	Precisione intermedia				
	Media		DS		CV
	pg/mL	pmol/L	pg/mL	pmol/L	
Siero umano 1	20.8	2.45	0.961	0.113	4.6
Siero umano 2	65.1	7.68	2.09	0.247	3.2
Siero umano 3	138	16.3	4.27	0.504	3.1
Siero umano 4	443	52.3	13.0	1.53	2.9
Siero umano 5	970	114	25.0	2.95	2.6
Siero umano 6	2012	237	54.6	6.44	2.7
Siero umano 7	17514	2067	565	66.7	3.2

Elecsys proBNP II

Analizzatori cobas e 402 e cobas e 801 (applicazione da 9 minuti)					
Precisione intermedia					
Campione	Media		DS		CV
	pg/mL	pmol/L	pg/mL	pmol/L	%
Siero umano 8	33353	3936	939	111	2.8
PC CARDII1	148	17.5	3.89	0.459	2.6
PC CARDII2	5229	617	137	16.2	2.6

Confronto tra metodi

a) Il confronto del test Elecsys proBNP II (applicazione da 18 minuti; y), [REF] 08836752190 con il test Elecsys proBNP II (applicazione da 18 minuti; x), [REF] 07027664190 sull'analizzatore **cobas e 801** ha prodotto le seguenti correlazioni (pg/mL):

Numero di campioni misurati: 163

Passing/Bablok⁵⁸ Regressione lineare

$$y = 1.02x + 1.66$$

$$y = 1.02x - 3.92$$

$$r = 0.991$$

$$r = 1.00$$

Le concentrazioni dei campioni erano comprese tra 16.8 e 34019 pg/mL (tra 1.98 e 4014 pmol/L).

b) Il confronto del test Elecsys proBNP II (applicazione da 9 minuti; y), [REF] 08836752190 con il test Elecsys proBNP II (applicazione da 9 minuti; x), [REF] 07027664190 sull'analizzatore **cobas e 801** ha prodotto le seguenti correlazioni (pg/mL):

Numero di campioni misurati: 162

Passing/Bablok⁵⁸ Regressione lineare

$$y = 1.02x - 7.82$$

$$y = 1.01x + 64.1$$

$$r = 0.990$$

$$r = 1.00$$

Le concentrazioni dei campioni erano comprese tra 16.5 e 34207 pg/mL (tra 1.95 e 4036 pmol/L).

c) Il confronto del test Elecsys proBNP II (applicazione da 18 minuti), [REF] 08836752190 (analizzatore **cobas e 801**; y), con il test Elecsys proBNP II, [REF] 08836736190 (analizzatore **cobas e 601**; x), ha prodotto le seguenti correlazioni (pg/mL):

Numero di campioni misurati: 162

Passing/Bablok⁵⁸ Regressione lineare

$$y = 1.03x - 3.43$$

$$y = 1.04x - 16.3$$

$$r = 0.985$$

$$r = 0.999$$

Le concentrazioni dei campioni erano comprese tra 16.8 e 34019 pg/mL (tra 1.98 e 4014 pmol/L).

d) Il confronto del test Elecsys proBNP II (applicazione da 9 minuti; y), [REF] 08836752190 con il test Elecsys proBNP II (applicazione da 18 minuti; x), [REF] 08836752190 sull'analizzatore **cobas e 801** ha prodotto le seguenti correlazioni (pg/mL):

Numero di campioni misurati: 161

Passing/Bablok⁵⁸ Regressione lineare

$$y = 0.973x + 1.02$$

$$y = 0.960x + 56.2$$

$$r = 0.991$$

$$r = 0.999$$

Le concentrazioni dei campioni erano comprese tra 16.5 e 33783 pg/mL (tra 1.95 e 3986 pmol/L).

e) Il confronto del test Elecsys proBNP II, [REF] 08836752190 (analizzatore **cobas e 402**; y), con il test Elecsys proBNP II, [REF] 08836752190 (analizzatore **cobas e 801**; x), ha prodotto le seguenti correlazioni (pg/mL):

Numero di campioni di siero misurati: 176

Passing/Bablok⁵⁸ Regressione lineare

$$y = 0.956x - 5.70$$

$$y = 0.954x + 37.6$$

$$r = 0.964$$

$$r = 0.997$$

Le concentrazioni dei campioni erano comprese fra 11.0 e 34847 pg/mL.

Specificità analitica

Il test Elecsys proBNP II non presenta alcuna reattività crociata significativa con le seguenti sostanze, esaminate a concentrazioni di NT-proBNP di ca. 100 pg/mL e 2500 pg/mL (concentrazione massima testata):

Reattante che provoca reazioni crociate	Concentrazione testata
Adrenomedullina	1.0 ng/mL
Aldosterone	0.6 ng/mL
Angiotensina I	0.6 ng/mL
Angiotensina II	0.6 ng/mL
Angiotensina III	1.0 ng/mL
ANP ₂₈	3.1 µg/mL
Arg-vasopressina	1.0 ng/mL
BNP ₃₂	3.5 µg/mL
CNP ₂₂	2.2 µg/mL
Endotelina	20 pg/mL
NT-proANP ₁₋₃₀ (preproANP ₂₆₋₅₅)	3.5 µg/mL
NT-proANP ₃₁₋₆₇ (preproANP ₅₆₋₉₂)	1.0 ng/mL
NT-proANP ₇₉₋₉₈ (preproANP ₁₀₄₋₁₂₃)	1.0 ng/mL
Renina	50 ng/mL
Uro dilatina	3.5 µg/mL

Letteratura

- 1 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.
- 2 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.
- 3 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>
- 4 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.
- 5 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.
- 6 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.
- 7 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.
- 8 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.
- 9 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.

Elecsys proBNP II

- 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 Neprilysin 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 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.

Elecsys proBNP II

cobas®

- 45 International patent application WO 2005/124364 assigned to F. Hoffmann-La Roche 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.

Per ulteriori informazioni, consultare il manuale d'uso appropriato per il relativo analizzatore, i rispettivi fogli di applicazione, la Product Information e le metodiche di tutti i componenti necessari (se disponibili nel vostro paese).

In questa metodica, per separare la parte intera da quella frazionaria in un numero decimale si usa sempre il punto. Il separatore delle migliaia non è utilizzato.

Simboli

Oltre a quelli indicati nello standard ISO 15223-1, Roche Diagnostics impiega i seguenti simboli (per gli USA: per la definizione dei simboli impiegati, vedere dialog. Roche.com):

CONTENT	Contenuto della confezione
SYSTEM	Analizzatori/strumenti su cui i reagenti possono essere usati
REAGENT	Reagente
CALIBRATOR	Calibratore



GTIN

Volume dopo ricostituzione o miscelazione

Global Trade Item Number

Le aggiunte, cancellazioni o modifiche sono indicate mediante una linea verticale posizionata al margine.

© 2020, Roche Diagnostics



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

