



Triage® Cardio Packungsbeilage

Schneller quantitativer Test auf Kreatinkinase MB, Troponin I und natriuretisches Peptid vom Typ B



Triage® Cardio3 Panel, Triage® Cardio2 Panel, Triage® Troponin I Test

Packungsbeilage

Packungsbeilage

Nur für den Export. Nicht zum Verkauf in den USA.

Best.-Nr.: 97400EU, 97500EU und 98600EU

Verwendungszweck

Bei dem Alere Triage® Cardio3 Panel handelt es sich um einen Fluoreszenz-Immunoassay zum Gebrauch mit den Alere Triage® Messgeräten zur quantitativen Bestimmung von Kreatinkinase MB, Troponin I und natriuretischem Peptid Typ B in mit antikoagulierender EDTA versetzten Vollblut- und Plasmaproben. Das Alere Triage® Cardio3 Panel wird als Hilfsmittel bei der Diagnose eines Myokardinfarkts (Herzschadens), bei der Diagnose und Bewertung des Schweregrads einer kongestiven Herzinsuffizienz (auch als hydropische Herzdekompensation oder Stauungsinsuffizienz bezeichnet) sowie bei der Risikostratifikation von Patienten mit Herzinsuffizienz oder akutem Koronarsyndrom verwendet.

Das Alere Triage® Cardio2 Panel ist ein Fluoreszenz-Immunoassay, der zusammen mit den Alere Triage® Messgeräten zur schnellen quantitativen Bestimmung von Troponin I und natriuretischem Peptid Typ B in mit EDTA versetzten Vollblut- und Plasmaproben dient. Das Alere Triage® Cardio2 Panel wird als Hilfsmittel bei der Diagnose eines Myokardinfarkts (Herzschadens), bei der Diagnose und Bewertung des Schweregrads einer kongestiven Herzinsuffizienz (auch als hydropische Herzdekompensation oder Stauungsinsuffizienz bezeichnet) sowie bei der Risikostratifikation von Patienten mit Herzinsuffizienz oder akutem Koronarsyndrom verwendet.

Beim Alere Triage® Troponin I Test handelt es sich um einen Fluoreszenz-Immunoassay, der zusammen mit den Alere Triage® Messgeräten zur quantitativen Bestimmung von Troponin I in mit EDTA versetzten Vollblut- und Plasmaproben dient. Der Test wird als Hilfsmittel bei der Diagnose eines Myokardinfarkts (Herzschadens) verwendet.

Zusammenfassung und Erläuterung des Tests

Die Diagnose eines akuten Myokardinfarkts (AMI) bei Patienten mit Brustschmerzen ist in vielen Fällen nicht einfach. Die Weltgesundheitsorganisation geht zur Unterscheidung zwischen infarktbedingten Brustschmerzen und anderen, nicht kardiologisch bedingten Brustschmerzen von den folgenden drei Hauptkriterien aus: 1) Patientenanamnese plus klinische Untersuchung, 2) elektrokardiografische Daten sowie 3) Änderungen in der Konzentration von infarktanzeigenden Markerproteinen im Serum. Zur hinreichenden Diagnose eines akuten Myokardinfarkts müssen mindestens zwei dieser Kriterien erfüllt sein.

Anhand der klinischen Untersuchung allein ist es oft nicht möglich, einen Myokardinfarkt von anderen kardiologischen Störungen zu unterscheiden. Das Elektrokardiogramm kann zur AMI-Diagnose herangezogen werden, ist jedoch nur von beschränktem Nutzen, da es lediglich in ca. 50 % aller Fälle diagnostisch aussagekräftig ist. Im Allgemeinen sind die Form der Q-Welle und Änderungen im ST-Segment (Spitzen oder Täler) als Hinweise auf einen akuten Myokardinfarkt interpretierbar. Die EKG-Ergebnisse müssen jedoch stets unter Berücksichtigung der klinischen Untersuchung und der Patientenanamnese interpretiert werden. Das Elektrokardiogramm kann selbst bei einem Patienten mit einem echten akuten Myokardinfarkt zu Beginn normal aussehen.

In der Differenzialdiagnose des AMI, besonders dann, wenn andere Indikatoren negativ oder nicht eindeutig sind, spielen Markerproteine im Blut eine besonders wichtige Rolle. Zu den für die Diagnose eines Myokardinfarkts verwendeten Markern gehören: Kreatinkinase (CK), das MB-Isoenzym der Kreatinkinase (CK-MB), Myoglobin und die strukturellen Proteine Troponin T und Troponin I des Troponinkomplexes.

Bei Kreatinkinase MB (CK-MB) handelt es sich um ein cytosolisches Enzym mit einem Molekulargewicht von 82.000 Dalton, das in hohen Konzentrationen im Myokard vorliegt. Dieses Isoenzym der Kreatinkinase wird oft zur Diagnose eines akuten Myokardinfarkts herangezogen. Die CK-MB-Konzentration steigt gewöhnlich in den ersten vier bis acht Stunden nach einem akuten Myokardinfarkt über den Normalwert an, erreicht nach 12 bis 24 Stunden den Höchstwert und sinkt nach etwa drei Tagen wieder auf den Normalwert. CK-MB kommt nicht nur im Herzmuskelgewebe vor. Der CK-MB-Blutspiegel kann infolge einer akuten oder chronischen Muskelschädigung, beispielsweise durch starke körperliche Belastungen und Trauma, erhöht sein. Trotzdem findet die Bestimmung des CK-MB-Blutspiegels bei der Behandlung des akuten Myokardinfarkts weit verbreitete Verwendung.

Als spezifische Herzmarker für akuten Myokardinfarkt und Schädigung des Myokards haben die kontraktile Proteine der Myofibrillen stark an Bedeutung gewonnen. Dazu gehören zwei spezifische Proteine des kontraktile Regulationskomplexes, Troponin I und Troponin T. Aus Herzmuskelzellen isoliertes Troponin I und Troponin T besitzen beide eindeutige Aminosäuresequenzen, auf deren Grundlage sich spezifische Antikörper gegen diese Herzproteine entwickeln lassen. Die aminoterminal Aminosäuresequenz des Herzisotyps von Troponin I umfasst 31 Aminosäurereste, die in keinem der beiden Isotypen des Troponin I der Skelettmuskulatur vorkommen. Auf Grund seiner Gewebespezifität ist das kardiale Troponin I hauptsächlich als Folge eines Myokardinfarkts erhöht. Das kardiale Troponin I kann allerdings auch bei leichteren Myokardschäden wie bei instabiler Angina pectoris, Herzkontusionen, Herztransplantaten, Koronararterien-Bypass-Transplantaten, Herzverletzungen, dekompensierter Herzinsuffizienz sowie Myokardschäden anderer Ursachen erhöht sein. Trotzdem scheint das kardiale Troponin I infolge von Skelettmuskelverletzungen nicht anzusteigen. Daher hat das kardiale Troponin I als wichtiger Marker bei der Diagnose und Beurteilung von Patienten mit Verdacht auf einen akuten Myokardinfarkt an Bedeutung gewonnen. Die kürzlich durchgeführte Studie TACTICS-TIMI 18 sowie andere klinische Studien haben ergeben, dass erhöhte Troponin-Konzentrationen bei Patienten mit Verdacht auf akute Koronarsyndrome davon unabhängig mit einem höheren Risiko von wiederholt auftretenden Herz-Kreislauf-Erkrankungen oder -Komplikationen verbunden sind. Somit hat sich das kardiale Troponin I, das zur Diagnose eines akuten Myokardinfarkts herangezogen wird, auch zu einem wichtigen Marker für die Risikostratifikation von Patienten mit Verdacht auf akute Koronarsyndrome entwickelt.

Schätzungsweise leiden 5,8 Millionen Menschen in den Vereinigten Staaten unter einer Herzinsuffizienz. Pro Jahr treten ca. 670.000 neue Fälle auf. Eine dekompensierte Herzinsuffizienz (DHI) tritt auf, wenn das Herz den Körper nicht mehr mit ausreichend Blut versorgen kann. Diese Erkrankung kann in jedem Alter auftreten, vorwiegend sind jedoch ältere Personen betroffen. Zu den DHI-Symptomen gehören Kurzatmigkeit, Flüssigkeitsretention und Atemnot. Diese Symptome sind für die Erkennung einer beginnenden DHI häufig ungenau und nicht spezifisch.

Natriuretisches Peptid Typ B (BNP) gehört zu einer Gruppe von Hormonen, die den Blutdruck regulieren. Beim Menschen wird dieses Peptid im Herzen gebildet. Das Molekül wird bei erhöhtem Herzdruck in den Blutkreislauf freigesetzt. Im Rahmen verschiedener Studien konnten bei einer beginnenden Herzinsuffizienz erhöhte BNP-Konzentrationen im Blut nachgewiesen werden. Die BNP-Konzentration im Blut nimmt bei fortschreitender Herzinsuffizienz zu. Darüber hinaus dient BNP auch als prognostischer Indikator bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom (ACS). Das Alere Triage® Cardio3 Panel und das Alere Triage® Cardio2 Panel ermöglichen eine objektive, nichtinvasive Messung zur Beurteilung einer Herzinsuffizienz und Risikostratifikation von Patienten mit akutem Koronarsyndrom.

Prinzipien der Testdurchführung

Das Alere Triage® Cardio3 Panel ist ein Fluoreszenz-Immunoassay zum Einmalgebrauch für die Bestimmung der CK-MB-, Troponin-I- und BNP-Konzentration in mit EDTA antikoagulierten Vollblut- und Plasmaproben.

Das Alere Triage® Cardio2 Panel ist ein Fluoreszenz-Immunoassay zum Einmalgebrauch für die Bestimmung der Troponin-I- und BNP-Konzentration in mit EDTA antikoagulierten Vollblut- und Plasmaproben.

Der Alere Triage® Troponin I Test ist ein Fluoreszenz-Immunoassay zum Einmalgebrauch für die Bestimmung des Troponin-I-Spiegels in mit antikoagulierender EDTA versetzten Vollblut- oder Plasmaproben.

Beim Testverfahren werden einige Tropfen der EDTA-antikoagulierten Vollblut oder Plasmaprobe in den Probenport des Testgeräts gegeben. Danach werden die Vollblutzellen über einen im Testgerät enthaltenen Filter vom Plasma getrennt. Die Probe reagiert mit fluoreszierenden Antikörperkonjugaten und fließt auf Grund der Kapillarwirkung durch das Testgerät. Komplexe aller fluoreszierenden Antikörperkonjugate werden in diskreten Zonen festgehalten, die für jedes Analyt spezifisch sind.

Das Testgerät wird in das Alere Triage® Meter (nachfolgend als „Messgerät“ bezeichnet) eingesetzt. Das Messgerät ist so programmiert, dass die Analyse gestartet wird, nachdem die Probe mit den Reagenzien im Testgerät reagiert hat. Die Analyse basiert auf der Fluoreszenzmenge, die das Messgerät in einer Messzone des Testgeräts erkennt. Die Konzentration des Analyts in der Probe ist direkt proportional zur gemessenen Fluoreszenz. Die Ergebnisse werden 20 Minuten nach der Zugabe der Probe auf dem Bildschirm des Messgeräts angezeigt. Alle Ergebnisse werden im Speicher des Messgeräts gespeichert und können bei Bedarf angezeigt oder ausgedruckt werden. Falls das Messgerät an das Informationssystem des Labors oder Krankenhauses angeschlossen ist, können die Ergebnisse an dieses übertragen werden.

Im Lieferumfang enthaltene Reagenzien und Materialien

Das Alere Triage® Cardio3 Panel enthält sämtliche erforderlichen Reagenzien für die gleichzeitige quantitative Bestimmung von CK-MB, Troponin I und BNP in mit antikoagulierender EDTA versetzten Vollblut- und Plasmaproben.

Das Alere Triage® Cardio2 Panel enthält alle Reagenzien, die zur gleichzeitigen quantitativen Bestimmung von Troponin I und BNP in mit antikoagulierender EDTA versetzten Vollblut- und Plasmaproben erforderlich sind.

Der Alere Triage® Troponin I Test enthält alle Reagenzien, die für die Quantifizierung von Troponin I in mit antikoagulierender EDTA versetzten Vollblut- und Plasmaproben erforderlich sind.

Das Testgerät enthält:

- Murine monoklonale und polyklonale Antikörper gegen CK-MB und BNP
- Murine monoklonale Antikörper gegen Troponin I
- Fluoreszenzfarbstoff
- Stabilisatoren

Alere Triage® Cardio3 Panel

Best.-Nr.: 97400EU

Alere Triage® Cardio2 Panel

Best.-Nr.: 97500EU

Alere Triage® Troponin I Test

Best.-Nr.: 98600EU

Kit-Inhalt:

TEST DEVICE

25 Testgeräte



25 Transferpipetten



1 Reagenz-CODE CHIP™-Modul



1 Druckpapierrolle

Erforderliche, nicht im Lieferumfang enthaltene Materialien

Alere Triage® MeterPro

Best.-Nr. 55071

oder Triage® MeterPlus

Best.-Nr. 55041

Alere Triage® Total 3 Kontrollen 1

Best.-Nr. 88733

Alere Triage® Total 3 Kontrollen 2

Best.-Nr. 88734

Warn- und Vorsichtshinweise

- Zum Gebrauch in der *In-vitro*-Diagnostik.
- Nur zur Verwendung durch medizinische Fachkräfte.
- Das Kit nicht nach Ablauf des auf der Verpackung aufgedruckten Verfallsdatums verwenden.
- Die in dieser Packungsbeilage beschriebenen Anleitungen und Verfahren genau befolgen.
- Eine Durchführung des Tests bei 20 bis 24 °C sorgt für optimale Ergebnisse.
- Beim Vergleich der Ergebnisse von mehreren Proben desselben Patienten sollte die gleiche Probenart verwendet werden (Vollblut oder Plasma).
- Die Probe nicht verdünnen.
- Die Verwendung von Kontroll- und Kalibriertestmaterialien, die nicht von Alere stammen, wird nicht empfohlen.
- Das Testgerät erst unmittelbar vor Gebrauch aus dem versiegelten Beutel entnehmen. Nach einmaliger Verwendung entsorgen.

- Die Transferpipette darf nur für eine einzelne Patientenprobe verwendet werden. Nach einmaliger Verwendung entsorgen.
- Patientenproben, gebrauchte Testgeräte und Transferpipetten stellen mögliche Infektionsquellen dar. Das Labor muss entsprechend den gültigen lokalen, staatlichen und bundesstaatlichen Vorschriften und Gesetzen geeignete Maßnahmen zur sachgerechten Handhabung und Entsorgung festlegen.
- Auf Grund der Infektionsgefahr muss bei der Arbeit mit Patientenproben im Labor streng auf die Einhaltung entsprechender Sicherheitsmaßnahmen geachtet werden.

Lagerung und Handhabung

- Testgeräte in einem Kühlschrank bei 2 bis 8 °C aufbewahren.
- Nach Entnahme aus dem Kühlschrank ist das Testgerät im Beutel bis zu 10 Tage bei Raumtemperatur – jedoch nicht über das auf der Packung angegebene Verfallsdatum hinaus – haltbar. Das Datum und die Uhrzeit der Entnahme aus dem Kühlschrank mit einem weichen Permanentmarker auf dem Beutel vermerken und das auf den Beutel gedruckte Verfallsdatum des Herstellers durchstreichen. Die Dauer der Aufbewahrung des Produkts bei Raumtemperatur muss unbedingt dokumentiert werden. Sobald das Testgerät Raumtemperatur erreicht hat, darf es nicht mehr in den Kühlschrank zurückgestellt werden.
- Vor der Verwendung das in einem Folienbeutel verpackte, gekühlte Testgerät auf Betriebstemperatur (20 bis 24 °C) bringen. Dies dauert mindestens 15 Minuten. Wird ein Kit mit mehreren Testgeräten aus dem Kühlschrank genommen, muss das ganze Kit vor Gebrauch auf Raumtemperatur gebracht werden. Dies dauert mindestens 60 Minuten.
- Das Testgerät erst unmittelbar vor Gebrauch aus dem Beutel entnehmen.

Probenentnahme und -vorbereitung

- Für Tests mit diesem Produkt ist eine Probe venöses Vollblut oder Plasma mit EDTA als Antikoagulans erforderlich. Andere Blutprobenarten wurden nicht untersucht. Um ein optimales Ergebnis zu erzielen, werden für die Probenentnahme K2 EDTA-Röhrchen empfohlen.
- Bei der Probennahme sind die vom Hersteller empfohlenen Verfahren zu befolgen.
- Blutproben sind sofort oder innerhalb von 1 Stunde nach der Entnahme zu testen. Wenn der Test nicht innerhalb einer Stunde abgeschlossen werden kann, sollte das Plasma innerhalb von zwei Stunden separiert und untersucht oder bei ≤ -20 °C bis zur Untersuchung gefroren werden.
- Die Proben dürfen nur einmal gefroren und aufgetaut werden.
- Die Proben müssen bei Raumtemperatur oder gekühlt transportiert werden. Extreme Temperaturen sind zu vermeiden.
- Stark hämolysierte Proben sind nach Möglichkeit zu vermeiden. Wenn die Probe stark hämolysiert ist, sollte nochmals Blut abgenommen und erneut getestet werden.

Testdurchführung

Chargenkalibrierung mit dem Reagenz-CODE CHIP™-Modul

Wenn eine neue Charge von Testgeräten geöffnet wird, müssen die Kalibrierungsdaten und das Verfallsdatum dieser Charge vor Untersuchung der Patientenproben auf das Messgerät übertragen werden. Für die Datenübertragung auf das Messgerät das Reagenz-CODE CHIP™-Modul verwenden, das im Lieferumfang der neuen Charge von Testgeräten enthalten ist.



Reagenz-CODE CHIP™-Modul

Bei jeder neuen Charge von Testgeräten einmalig durchführen:

1. Am Hauptbildschirm **Neuen CODE CHIP instal.** wählen und **Enter** drücken.
2. Das Reagenz-CODE CHIP™-Modul in der linken unteren Ecke auf der Vorderseite des Messgeräts einsetzen und die Anweisungen auf dem Bildschirm befolgen.



3. Den Reagenz-CODE CHIP™ nach abgeschlossener Datenübertragung aus dem Messgerät nehmen.
4. Das Reagenz-CODE CHIP™-Modul zur Aufbewahrung wieder in den Originalbehälter zurücklegen.

Untersuchung von Patientenproben

Hinweise zum Verfahren

- Sollen Patiententests durchgeführt werden, müssen die Qualitätskontrolltests täglich erfolgen. Nähere Informationen sind im Abschnitt „Qualitätskontrolle“ nachzulesen.
- Gefrorene Plasma- und gekühlte Vollblut- oder Plasmaproben müssen vor dem Test auf Raumtemperatur gebracht und gründlich gemischt werden.
 - Röhrchen mit Vollblutproben mehrmals vorsichtig umdrehen.
 - Plasmaproben auf dem Vortex oder durch mehrmaliges Umdrehen des Röhrchens mischen.

SCHRITT 1 - Patientenprobe hinzufügen

1. Den Beutel öffnen und das Testgerät mit der Patienten-ID beschriften.
HINWEIS: Verwenden Sie keine fluoreszierende Tinte bzw. Tinte in besonders hellen Farben, und schreiben Sie nicht außerhalb der freien Fläche, da dies den Test beeinträchtigen könnte.
2. Das Testgerät auf einer ebenen, waagerechten Fläche ablegen.
3. Mit der Transferpipette den größeren (oberen) Ballon ganz zusammendrücken und die Spitze in die Probe einführen.
4. Den Balg langsam freigeben. Der Pipettenzylinder sollte sich vollständig füllen, wobei etwas Flüssigkeit in den kleineren (unteren) Ballon fließt.
HINWEIS: Stellen Sie sicher, dass die Pipette weder zu wenig noch zu viel gefüllt wurde. Eine Pipette ist zu wenig gefüllt, wenn der Zylinder nicht komplett mit der Probe gefüllt ist und wenn sich keine Probe im unteren Ballon befindet. Eine Pipette ist zu viel gefüllt, wenn sich im oberen Ballon Probenmaterial befindet. Idealerweise sollte sich im unteren Ballon eine kleine Probenmenge befinden (weniger als ein Viertel des Volumen des unteren Ballons).
5. Die Spitze der Pipette in den Probenport des Testgeräts einsetzen und den größeren Ballon vollständig zusammendrücken. Die gesamte Flüssigkeit im Pipettenzylinder muss in den Probenport überführt werden. Die Probe im kleineren (unteren) Ballon sollte nicht abgegeben werden.
HINWEIS: Auf das Gerät wurde zu viel Probenmaterial aufgetragen, wenn die Probe aus dem Probenport austritt und auf das Label gelangt.
6. Die Spitze der Transferpipette aus dem Probenport entfernen und den größeren (oberen) Ballon loslassen.
7. Die Transferpipette entsorgen.
8. Vor einem Transport des Testgeräts muss die Probe vollständig absorbiert worden sein. Die Probe wurde vollständig absorbiert, wenn sie bis mindestens unter die Öffnung des Probenports reicht.

SCHRITT 2 - Test ausführen

1. Im Hauptbildschirm **Test ausführen** wählen und **Enter** drücken.
2. Patientenprobe **wählen** und **Enter** drücken.
3. Die Patienten-ID eingeben und **Enter** drücken.
4. Zur Bestätigung der Richtigkeit der Patienten-ID **Pat.-ID bestätigen** wählen und **Enter** drücken. Wenn eine falsche ID eingegeben wurde, **Patienten-ID korrigieren** wählen, **Enter** drücken, und den vorherigen Schritt wiederholen.
5. Das Testgerät an den Kanten halten und in das Messgerät einsetzen. **Enter** drücken. Die Ergebnisse werden nach Abschluss der Analyse angezeigt.

HINWEIS: Das Testgerät muss innerhalb von 30 Minuten nach Zugabe der Patientenprobe in das Messgerät eingesetzt werden. Bei einer Verzögerung von mehr als 30 Minuten können die Ergebnisse ungültig und auf dem Ausdruck verdeckt sein.

SCHRITT 3 - Ergebnisse ablesen

1. Der Bediener kann die Ergebnisse auch durch Drücken der **Print**-Taste ausdrucken.
2. Das Testgerät nach Entnahme aus dem Messgerät entsorgen.
3. Ein verdecktes Ergebnis bedeutet, dass das Ergebnis ungültig ist und der Test wiederholt werden muss.

Ergebnisse

Das Messgerät misst die Zielanalyte automatisch. Die Ergebnisse werden auf dem Bildschirm angezeigt. Der Bediener kann die Ergebnisse auch ausdrucken.

Weitere Informationen sind dem Benutzerhandbuch zum Alere Triage[®] Meter zu entnehmen.

Standardisierung

Das Alere Triage[®] Cardio3 Panel, das Alere Triage[®] Cardio2 Panel und der Alere Triage[®] Troponin I-Test wurden mit gereinigten Proteinpräparaten aus CK-MB, BNP und/oder Troponin I standardisiert. Als Grundlage diente hierbei die Masse (Konzentration) des Analyts in mit antikoagulierender EDTA versetztem Plasma. Troponin I wurde auf die Masse (Konzentration) des NIST-Standard-Referenzmaterials für das kardiale Troponin I (SRM 2921) in mit antikoagulierender EDTA versetztem Plasma standardisiert.

Qualitätskontrolle

Das Alere Triage[®] Cardio3 Panel, Alere Triage[®] Cardio2 Panel und der Alere Triage[®] Troponin I Test sind quantitative Tests mit jeweils zwei Kontrollmaterialien unterschiedlicher Konzentrationen, die automatisch mit jeder Patientenprobe, mit externer Kontrollflüssigkeit oder bei Leistungstestproben getestet werden. Wenn der automatische Test dieser internen Kontrollmaterialien ergibt, dass die Kontrollwerte innerhalb der werkseitig festgelegten Grenzwerte liegen, gibt das Messgerät ein Ergebnis für die getestete Probe aus. Wenn der automatische Test dieser internen Kontrollen zeigt, dass die Kontrollwerte nicht innerhalb der werkseitig festgelegten Grenzen liegen, wird kein Testergebnis ausgegeben. Das Messgerät zeigt stattdessen eine Warn- oder Fehlermeldung an, die im Benutzerhandbuch zum Alere Triage[®] Meter beschrieben ist.

Entsprechend guter Laborpraxis sollten externe Kontrollen bei jeder neuen Charge oder Lieferung von Testmaterial, oder alle 30 Tage und ansonsten gemäß den Standardverfahren des Labors für die Qualitätskontrolle untersucht werden. Die Kontrollmaterialien sind auf die gleiche Weise wie Patientenproben zu testen. Wenn bei der Untersuchung von Patientenproben oder externen Kontrollmaterialien ein Analyt versagt (Scheitern des internen Kontrollmaterials oder externes Kontrollmaterial außerhalb des Messbereichs), wird kein Ergebnisbericht für die Patientenprobe erstellt.

Benutzer müssen die staatlichen (z. B. staatlichen, bundesstaatlichen oder lokalen) Richtlinien und/oder Akkreditierungsanforderungen zur Qualitätskontrolle beachten.

Durchführung der Qualitätskontrolle für das Alere Triage[®] System – QC-Kassette

Qualitätskontrolle mit der QC-Kassette durchführen, um eine einwandfreie Funktion des Messgeräts zu gewährleisten. Der QC-Kassetten-Test sollte in folgenden Fällen durchgeführt werden:

- bei der Erstkonfiguration des Messgeräts.
- an jedem Tag, an dem auch Patientenproben untersucht werden.
- nach einem Transport oder einer Umstellung des Messgeräts.
- bei Zweifeln an der einwandfreien Funktion des Messgeräts und.
- gemäß den Anforderungen der Qualitätskontrollen in Ihrem Labor.

Die Alere Triage[®] QC-Kassette und das zugehörige CODE CHIP[™]-Modul nicht entsorgen, sondern in die QC-Kassettenbox legen.

Vollständige Anleitungen zum Gebrauch der QC-Kassette sind im Benutzerhandbuch zum Alere Triage[®] zu entnehmen.

1. Wird eine neue QC-Kassette erstmals im Messgerät verwendet, das QC-Kassetten-CODE CHIP[™]-Modul einsetzen. Nach dem ersten Einsetzen werden die Daten des QC-Kassetten-CODE CHIP[™]-Moduls im Messgerät gespeichert, sodass das QC-Kassetten-CODE CHIP[™]-Modul nicht erneut installiert werden muss.



QC-Kassetten-CODE CHIP[™]-Modul

- a. Am Hauptbildschirm **Neuen CODE CHIP instal.** wählen und **Enter** drücken.
- b. Das QC-Kassetten-CODE CHIP[™]-Modul auf der Vorderseite des Messgeräts in der linken unteren Ecke einsetzen. Die Aufforderungen auf dem Bildschirm befolgen.



- c. Das QC-Kassetten-CODE CHIP[™]-Modul nach abgeschlossener Datenübertragung aus dem Messgerät entnehmen.
 - d. Das QC-Kassette-CODE CHIP[™]-Modul wieder in der QC-Kassettenbox aufbewahren.
2. Im Hauptbildschirm **Test ausführen** wählen und **Enter** drücken.
 3. Bei aktivierter Benutzer-ID-Funktion die Benutzer-Kennnummer eingeben und **Enter** drücken.
 4. **QC-Kassette** wählen und **Enter** drücken.
 5. Die QC-Kassette in das Messgerät einsetzen und **Enter** drücken.
 6. Nach Testende wird als Ergebnis „OK“ oder „Fehler“ angezeigt. Alle Parameter müssen die Qualitätskontrolle bestanden haben, bevor Patientenproben getestet werden.

7. Die QC-Kassette aus dem Messgerät nehmen und in die QC-Kassettenbox legen.
DIE QC-KASSETTE NICHT ENTSORGEN.

HINWEIS: Wenn die QC-Kassette oder die externen Kontrollen nicht wie erwartet funktionieren, anhand der obigen Anweisungen überprüfen, ob der Test richtig durchgeführt wurde, den Test wiederholen und dann Kontakt mit Alere oder der zuständigen Alere-Vertretung aufnehmen (siehe Abschnitt „Kontaktieren Sie Alere“). Eine vollständige Beschreibung des Qualitätskontrollsystems ist dem Benutzerhandbuch zum Alere Triage® Meter zu entnehmen.

Verfahrensbeschränkungen

- Die Testergebnisse sollten zusammen mit allen vorhandenen klinischen Daten und Labordaten ausgewertet werden. Wenn die Laborergebnisse nicht dem klinischen Bild entsprechen, sind weitere Tests erforderlich.
- Stark hämolytierte Proben sollten nicht verwendet werden. Wenn die Probe stark hämolytisch ist, sollte nochmals Blut abgenommen und erneut getestet werden.
- Dieser Test wurde mit venösem Vollblut bzw. Plasma unter Verwendung von EDTA als Antikoagulant bewertet. Andere Probenarten, Methoden zur Blutentnahme oder Antikoagulantien wurden nicht untersucht. Standard-Venenpunktionmethoden anwenden. Die Empfehlungen zur Probenentnahme des Probenröhrchen-Herstellers befolgen.
- Technische Fehler, Verfahrensfehler sowie Störung oder Kreuzreaktion verursachende Substanzen in Patientenproben können die Testergebnisse beeinträchtigen und zu fehlerhaften Ergebnissen führen.
- Wie bei jedem Test mit Mausantikörpern besteht die Möglichkeit einer Interferenz mit humanen Anti-Mausantikörpern (HAMA) in der Probe. Das Testkonzept beschränkt solche Interferenzen auf ein Minimum; Proben von Patienten, die regelmäßigen Kontakt zu Tieren bzw. Tierserumprodukten haben, können jedoch heterophile Antikörper enthalten, welche die Ergebnisse verfälschen können.
- Bei diesen Tests handelt es sich um Fluoreszenz-Immunoassays, die durch Umgebungsbedingungen beeinflusst werden können. Daher ist es für das jeweilige Labor von großer Bedeutung, unter Berücksichtigung der bestehenden Laborbedingungen und -verfahren einen eigenen Referenzbereich festzulegen.
- Patienten mit Verletzungen der Skelettmuskulatur können erhöhte CK-MB-Konzentrationen aufweisen. Patienten mit Nierenversagen können erhöhte CK-MB-Konzentrationen aufweisen.
- Wenn keine Troponin I-Ergebnisse angezeigt oder ausgegeben werden, darf der Test nicht zur Diagnose eines Myokardinfarkts (einer Myokardschädigung) hinzugezogen werden.
- Wenn keine CK-MB-Ergebnisse angezeigt oder ausgegeben werden, darf der Test nicht zur Diagnose eines Myokardinfarkts (einer Myokardschädigung) hinzugezogen werden.
- Wenn keine BNP-Ergebnisse angezeigt oder ausgegeben werden, darf der Test weder zur Diagnose und Beurteilung des Schweregrads einer Herzinsuffizienz noch zur Risikostratifikation von Patienten mit Herzinsuffizienz oder akutem Koronarsyndrom hinzugezogen werden.
- Troponin I-Ergebnisse sind mit den Ergebnissen anderer Triage® Produkte von Alere nicht direkt vergleichbar.

Leistungsdaten

Repräsentative Daten: Die in den einzelnen Laboren gewonnenen Ergebnisse können von diesen Daten abweichen. Die in den einzelnen Laboren gewonnenen Ergebnisse können aufgrund von Unterschieden bei den verwendeten Testprotokollen und den Instrumenten, Kalibrationen, Reagenzien sowie Replikaten von den Ergebnissen dieser Studien abweichen.

Analytische Sensitivität

Die kleinste nachweisbare Konzentration, die bei einer Vertrauensgrenze von 95 % noch gegen Null abgegrenzt werden kann, wurde für BNP, CK-MB und TnI gemäß den in CLSI EP17-A aufgeführten Methoden bestimmt. Zwanzig Replikate einer Vollblut-Probe und zwanzig Replikate einer Plasma-Probe wurden jeweils über fünf Tage mit drei Testgerätechargen analysiert. Die analytische Sensitivität ist das 95. Perzentil der gemessenen Ergebnisse. Im Folgenden ist die analytische Sensitivität aller Assays angegeben:

Troponin I:	0,01 ng/ml
CK-MB:	1,0 ng/ml
BNP:	5 pg/ml

Darüber hinaus wurde die Bestimmungsgrenze für TnI und CK-MB gemäß den in CLSI EP17-A aufgeführten Methoden ermittelt. Vollblut- und Plasma-Proben mit niedrigen TnI- und CK-MB-Konzentrationen wurden mit drei Testgerätechargen mit mehreren Replikaten in mehreren Testdurchläufen untersucht. Die Testergebnisse wurden analysiert, um die niedrigste Analytkonzentration mit einem Gesamt-VK unter 20 % zu bestimmen. Diese Konzentrationen wurden als Bestimmungsgrenze festgelegt und sind nachfolgend aufgeführt.

Troponin I:	0,02 ng/ml
CK-MB:	1,5 ng/ml

Messbereiche

Troponin I:	0,01 - 10 ng/ml
CK-MB:	1,0 - 80 ng/ml
BNP:	5 - 5.000 pg/ml

Hook-Effekt

Eine Probe mit einer erhöhten Konzentration von BNP, CK-MB und TnI wurde mit mehreren Chargen von Alere Triage® Cardio3 Panel-Testgeräten untersucht. Bei den Alere Triage® Cardio3 Panel-Tests wurde bis zu den folgenden Konzentrationen kein High-Dose-Hook-Effekt beobachtet:

TnI:	2.870 ng/ml
CK-MB:	1.500 ng/ml
BNP:	152.000 pg/ml

Reproduzierbarkeit

Die Ungenauigkeit innerhalb eines Laufes und die Gesamtungenauigkeit wurden anhand von Tests mit Kontrollproben mit niedriger und hoher Plasmakonzentration gemäß der im CLSI-Dokument EP5-A2 beschriebenen Methoden bewertet. Die Kontrollprobe mit niedriger Plasmakonzentration enthielt BNP, CK-MB und TnI in Konzentrationen

nahe dem klinischen Entscheidungspunkt jedes Analyten. Die Kontrollprobe mit hoher Plasmakonzentration enthielt dieselben Analyten in Konzentrationen nahe dem Mittelwert des messbaren Bereichs der jeweiligen Analyten. Beide Proben wurden durch eine Person in einem Labor getestet. Die Studie wurde mit einer Reagenziencharge, einem Alere Triage[®] Messgerät und einer Testgerätkalibrierung durchgeführt. Insgesamt wurden für jede Kontrollprobe 80 Replikate getestet. Diese Daten wurden in 40 einzelnen Testdurchläufen über einen Zeitraum von 20 Tagen gesammelt. An jedem Tag wurden zwei Testdurchläufe durchgeführt. In jedem Testdurchlauf wurde jede Kontrollprobe in zwei Einzelmessungen mit zwei separaten Testgeräten untersucht. Die Daten wurden gemäß den im CLSI-Dokument EP5-A2 aufgeführten Methoden analysiert. Die Ergebnisse dieser Analyse sind nachfolgend aufgeführt.

Plasma-Präzision						
Analyt	Kontrollprobe	Durchschnittskonzentration	Intra-Assay-Präzision		Gesamtgenauigkeit	
			SD	%VK	SD	%VK
CK-MB	Niedrig	7,6 ng/ml	0,6 ng/ml	7,9	0,8 ng/ml	10,8
	Hoch	47 ng/ml	5 ng/ml	10,3	6 ng/ml	13,0
Troponin I	Niedrig	0,06 ng/ml	0,01 ng/ml	16,0	0,01 ng/ml	16,7
	Hoch	5,0 ng/ml	0,5 ng/ml	9,9	0,6 ng/ml	11,0
BNP	Niedrig	116 pg/ml	7 pg/ml	6,0	8 pg/ml	6,7
	Hoch	2461 pg/ml	293 pg/ml	11,9	330 pg/ml	13,4

Es wurde eine zusätzliche Studie mit Vollblutproben gemäß derselben CLSI-Richtlinie durchgeführt. Bei dieser Studie wurde das Vollblut über eine Stunde (Analyt-Stabilität im Vollblut) statt über mehrere Tage getestet.

Vollblut-Präzision: Troponin						
Geräte-Charge	Charge 1		Charge 2		Charge 3	
Probe	Konz.	gesamt	Konz.	gesamt	Konz.	gesamt
Niedrig	0,048	13,6	0,063	13,3	0,053	12,9
Mittel	0,47	15,2	0,38	12,2	0,45	12,5
Hoch	7,28	12,9	6,06	11,4	4,52	16,4

Vollblut-Präzision: CK-MB						
Geräte-Charge	Charge 1		Charge 2		Charge 3	
Probe	Konz.	gesamt	Konz.	gesamt	Konz.	gesamt
Niedrig	6,5	12,3	9,6	12,0	8,6	11,3
Mittel	23,6	14,7	19,2	11,9	21,2	11,0
Hoch	49,4	11,6	44,3	13,3	44,8	15,0

Mithilfe von Spezifikationen zur Qualitätskontrolle kann ein Produkt mit folgendem Genauigkeitsbereich freigegeben werden (%VK):

Troponin I	CK-MB	BNP
8,4 – 19,4	5,5 – 17,4	5,4 – 19,4

Methodenvergleich von Vollblut-/Plasmaproben

Die Ergebnisse der Vollblut- und Plasmaproben wurden verglichen, indem zwei Einzelmessungen von identischen Vollblut- und Plasmaproben auf einer Charge der Testgeräte analysiert wurden. Die Untersuchungsdaten wurden unter Berücksichtigung der Passing-Bablok-Regressionsanalyse und des Bland-Altman-Punktdiagramms analysiert. Die Ergebnisse dieser Analysen sind nachfolgend angegeben.

Analyt	Steigung (95 % KI)	Schnittpunkt (95 % KI)	r	Mittl. Abweichung (%)
Troponin I	0,85 (0,82 bis 0,89)	0,01 (-0,01 bis 0,02)	0,976	-9,30%
CK-MB	1,13 (1,08 bis 1,16)	0,00 (-0,15 bis 0,14)	0,992	12,80%
BNP	1,06 (1,02 bis 1,10)	-12,6 (-20,2 bis -4,3)	0,973	0,20 %

Zwischen den Vollblut- und Plasmaproben kann eine systematische Abweichung bestehen. Es empfiehlt sich, beim Vergleich der Ergebnisse von mehreren Proben die gleiche Probenart zu verwenden.

Störsubstanzen

Gemäß den in CLSI EP7-A angegebenen Methoden wurden Proben mit bis zu 100 mg/dl Hämoglobin, 280 mg/dl Cholesterin, 500 mg/dl Triglyceriden und 2 mg/dl Bilirubinkonjugat auf mögliche Kreuzreaktivitäten und Störsubstanzen untersucht. Diese Substanzen hatten keine Auswirkungen auf die BNP-, CK-MB- und Troponin I-Ergebnisse.

Pharmazeutika

Gemäß den in CLSI EP7-A angegebenen Methoden wurden die nachfolgend aufgeführten Medikamente auf Kreuzreaktivitäten und Störsubstanzen untersucht. Alle Medikamente wurden einem Plasmapool mit etwa 100 pg/ml BNP, 5 ng/ml CK-MB und 0,05 ng/ml Troponin I hinzugegeben. Alle Medikamente wurden bei den von CLSI EP7-A empfohlenen Konzentrationen oder bei der Konzentration getestet, die zumindest einer maximalen therapeutischen Dosis entspricht. Keines der verwendeten Arzneimittel wirkte sich negativ auf die CK-MB-, Troponin I- oder BNP-Ergebnisse aus.

Acetaminophen	Digoxin	Lisinopril
Activase	Diphenhydramin	Loratadin
Albuterol	Dopamin	Metoprolol
Alprazolam	Doxycyclin	Nikotin
Amlodipin	Erythromycin	Nikotinsäure
Amoxicillin	Furosemid	Nitroglycerin
Ascorbinsäure	Heparin	Prednison
Aspirin	Hydrochlorothiazid	Prochlorperazin
Atenolol	Hydrocodon	Sertralin
Atorvastatin	Ibuprofen	Verapamil
Cephalexin	Koffein	Warfarin
Dextromethorphan	Levothyroxin	Zolpidem

Proteine

Die BNP-, CK-MB- und Troponin I-Assays wurden mit den folgenden zugehörigen Proteinen gemäß den in CLSI EP7-A angegebenen Methoden auf Kreuzreaktivitäten untersucht. Alle Proteine wurden einem Plasmapool mit ungefähr 100 pg/ml BNP, 5 ng/ml CK-MB und 0,05 ng/ml Troponin I hinzugegeben.

Kreuzreaktivität mit verwandten Proteinen				
Protein	ng/ml	CK-MB % Kreuz- reaktivität	Troponin I % Kreuz- reaktivität	BNP % Kreuz- reaktivität
CK-BB	500	2,0	--	--
CK-MM	5.000	0,0	--	--
cTnC	2.000	--	0,0	--
cTnT	2.000	--	0,0	--
sTnI	1.000	--	0,0	--
sTnT	1.000	--	0,0	--
ANP	1	--	--	0,2
NT-proANP	1	--	--	0,0
proBNP	0,5	--	--	2,6
NT-proBNP	1	--	--	0,1
CNP	1	--	--	0,0

Erwartete Werte – Diagnose eines Myokardinfarktes (Myokardschädigung)

Gesunde Probanden

CK-MB-Konzentrationen wurden aus Proben von 452 offensichtlich gesunden Probanden (264 Frauen und 188 Männern) bestimmt. Das mit diesen Proben ermittelte 95. Perzentil des oberen Referenzwerts wird unten stehend angegeben.

Analyt 95. Perzentil

CK-MB < 4,3 ng/ml

Troponin I-Konzentrationen wurden bei 989 offensichtlich gesunden Probanden bestimmt. Die TnI-Werte dieser Studie reichten von < 0,01 ng/ml bis 0,065 ng/ml mit einem 90 %-Konfidenzintervall von 0,02 ng/ml bis 0,03 ng/ml für das 99. Perzentil.

Analyt 95. Perzentil 97,5. Perzentil 99. Perzentil

Troponin I 0,01 ng/ml 0,01 ng/ml 0,02 ng/ml

Diese Werte sind repräsentativ. In einer externen, von Alere San Diego, Inc. durchgeführten klinischen Studie, zeigte sich bei der Verwendung von Vollblut eine negative Abweichung. Eine Korrelation zwischen Vollblut und Plasma deutet darauf hin, dass die proportionale Abweichung etwa 0,95 am Schwellenwert beträgt. Daher beträgt der Schwellenwert des 99. Perzentils bei der Verwendung von Vollblut etwa 0,019 ng/ml. Jedes Labor muss seinen eigenen Referenzbereich entsprechend der zu untersuchenden Patientengruppe, der Probenart und den Umgebungsbedingungen erstellen. Das Labor sollte darüber hinaus die gegenwärtigen Praktiken bei der Beurteilung von Patienten mit Brustschmerzen und akutem Myokardinfarkt in der jeweiligen Institution in Betracht ziehen.

Klinisches Leistungsvermögen bei der Beurteilung von Brustschmerzen

Im Rahmen einer prospektiven, multizentrischen Studie wurden Plasmaproben von 363 Patienten mit Brustschmerzen entnommen, die unverzüglich nach Eintreten dieser Beschwerden in die Notaufnahme eingeliefert wurden. Diese Proben wurden getestet, um die Sensitivität und Spezifität von Troponin I und CK-MB bei der Diagnose eines Myokardinfarkts (MI) zu bestimmen. Im Rahmen dieser Studie wurden Patienten untersucht, die die folgenden Kriterien erfüllen:

- Mindestalter 18 Jahre
- Brustschmerzen (Beschwerden) über mindestens 30 Minuten
- Einlieferung in die Notaufnahme innerhalb von 6 Stunden nach Eintreten der Beschwerden

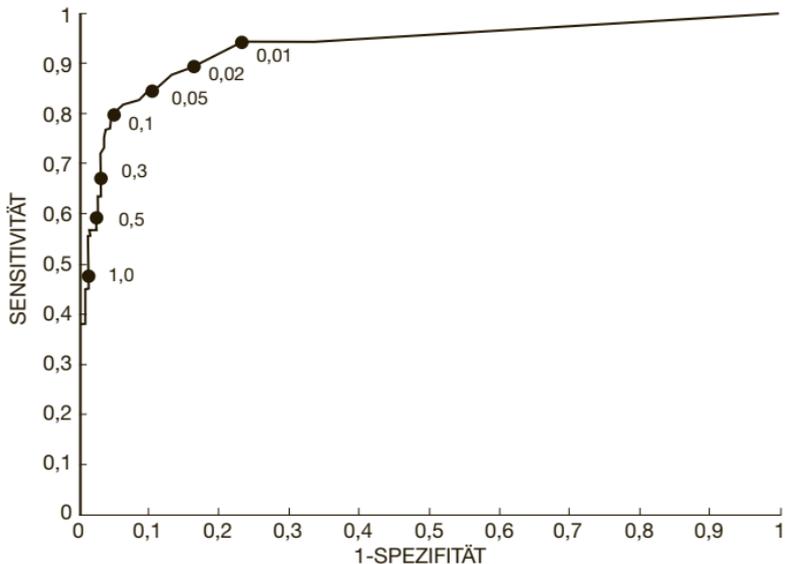
Bei 104 von 363 untersuchten Patienten wurde am Studienstandort ein Myokardinfarkt diagnostiziert. Die übrigen 259 Patienten wurden mit einer anderen Erkrankung diagnostiziert. Dazu zählten instabile Angina, koronare Herzkrankheit und andere Ursachen für Brustschmerzen, Myokardinfarkt jedoch ausgeschlossen.

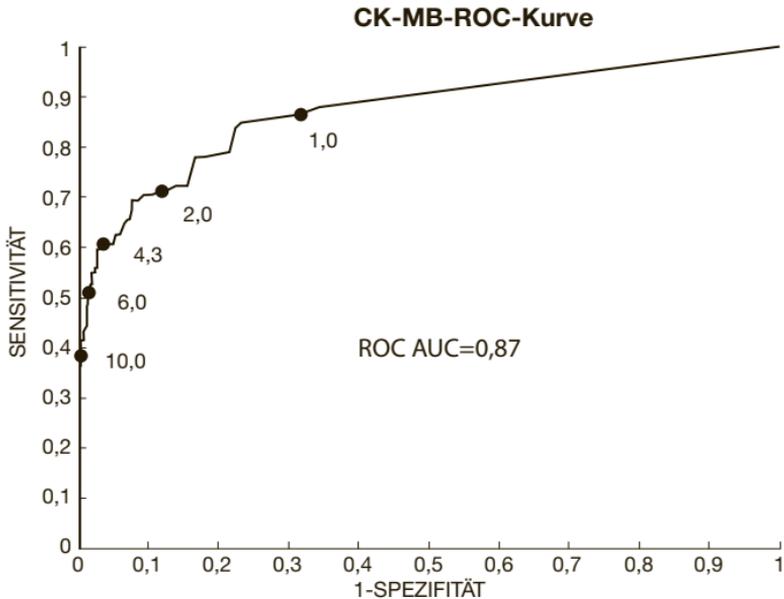
Von jedem Patienten wurden nacheinander bis zu vier Blutproben entnommen und getestet. Die Sensitivität und Spezifität des Troponin I-Tests sind zusammen mit der mittleren Dauer des Eintretens von Symptomen für jede dieser nacheinander entnommenen Blutproben nachfolgend dargestellt.

	Nacheinander entnommene Blutprobe Mittlere Dauer des Eintretens von Symptomen			
	1. Probe 4,00 Stunden	2. Probe 5,50 Stunden	3. Probe 7,08 Stunden	4. Probe 10,00 Stunden
Cardio3 Tnl > 0,02 ng/ml				
Anzahl der Proben (AMI, kein AMI)	358 (103, 255)	351 (96, 255)	346 (90, 256)	344 (85, 259)
Sensitivität (95 % KI)	0,78 (0,68, 0,85)	0,79 (0,70, 0,87)	0,87 (0,78, 0,93)	0,87 (0,78, 0,93)
Spezifität (95 % KI)	0,86 (0,81, 0,90)	0,89 (0,85, 0,93)	0,87 (0,82, 0,91)	0,89 (0,84, 0,92)

Die Probe, die bei allen Patienten die höchste Troponin I-Konzentration ergab, wurde ebenfalls zur Bestimmung des klinischen Leistungsvermögens herangezogen. Die klinische Sensitivität und Spezifität von Troponin I und CK-MB wurden insbesondere mittels der ROC-Kurvenanalyse (Receiver Operating Characteristics, Beobachterkennlinie) bewertet. Die aus den Proben mit der höchsten Troponin I-Konzentration erstellten ROC-Kurven sind im Folgenden dargestellt. Auf jeder Kurve sind mehrere potenzielle Schwellenwertkonzentrationen gekennzeichnet.

Troponin I-ROC-Kurve





Die ROC-Kurven stellen die klinische Sensitivität und Spezifität von Troponin I und CK-MB an allen potenziellen Schwellenwertkonzentrationen grafisch dar. Die klinische Sensitivität und Spezifität an mehreren festgelegten Schwellenwertkonzentrationen, zum Beispiel das obere Ende des Normalbereichs für jeden Test (d. h. Troponin I > 0,02 ng/ml und CK-MB > 4,3 ng/ml), sind in den folgenden Tabellen angegeben.

Die oben genannten Werte wurden unter Verwendung von Plasma statt Vollblutproben ermittelt und sind repräsentativ. Jedes Labor muss seine eigene Referenzbereiche und Schwellenwertkonzentrationen entsprechend der zu untersuchenden Patientengruppe, der Probenart und den Umgebungsbedingungen erstellen. Das Labor sollte darüber hinaus die gegenwärtigen Praktiken bei der Beurteilung von Patienten mit Brustschmerzen und Myokardinfarkt in der jeweiligen Institution in Betracht ziehen.

Interpretation der Ergebnisse

Bei Patienten mit diagnostiziertem Myokardinfarkt werden vorübergehend erhöhte CK-MB- und Troponin I-Werte beobachtet. Die CK-MB-Konzentrationen können jedoch auch bei Nierenerkrankungen und Skelettmuskelverletzungen erhöht sein. Die Konzentration des kardialen Troponin I scheint zwar nur bei Krankheiten anzusteigen, bei denen das Herz direkt betroffen ist, sie kann jedoch auch bei anderen Erkrankungen erhöht sein, bei denen ein Myokardinfarkt auszuschließen ist. Folgende Gesundheitsstörungen können ebenfalls zu erhöhten Konzentrationen der Herzproteine führen: Herzkontusionen, Myokarditis, invasive Herzuntersuchungen, Bypass-Operation, kongestive Herzinsuffizienz und instabile Angina. Zur Diagnose eines Myokardinfarkts sollten neben der Messung von Troponin I und/oder CK-MB auch andere klinische Informationen, z. B. die Patientenanamnese und elektrokardiographische Daten, hinzugezogen werden.

Erwartete Werte – Diagnose und Beurteilung des Schweregrades einer DHI

Probanden ohne DHI

Die verbreitete BNP-Konzentration wurde an 1286 Patienten ohne Herzinsuffizienz (676 Frauen, 610 Männer) bestimmt. Zu dieser Gruppe gehörten Probanden mit Bluthochdruck, Diabetes, Niereninsuffizienz und chronisch obstruktiver Lungenerkrankung. Es konnten keine statistisch bedeutenden Änderungen der BNP-Konzentration beobachtet werden, die mit Bluthochdruck, Diabetes, Niereninsuffizienz und chronisch obstruktiver Lungenerkrankung einhergehen. Die beschreibenden Statistiken für BNP-Konzentrationen bei Probanden ohne DHI sind in den folgenden Tabellen angegeben. Diese Werte sind für die aus klinischen Studien gewonnenen Werte repräsentativ. Die Entscheidungsschwelle wurde durch das 95 %-Konfidenzlimit der BNP-Konzentration in der nicht an Herzinsuffizienz leidenden Population im Alter ab 55 bestimmt. Die optimale Entscheidungsgrenze, die aus diesen Verteilungen ersichtlich ist, liegt bei 100 pg/ml. Dieser Wert ergibt eine allgemeine Testspezifität von 98 %, d. h. weniger als 2 % der Ergebnisse sind falsch positive Ergebnisse von Probanden ohne DHI. Jedes Labor muss seinen eigenen Referenzbereich entsprechend der zu untersuchenden Patientengruppe erstellen.

Statistische Ergebnisse - BNP-Konzentration (pg/ml)

Probanden ohne DHI

Alle						
	Alle	Alter < 45	Alter 45-54	Alter 55-64	Alter 65-74	Alter 75+
Zentralwert	12,3	7,7	11,1	17,9	19,8	53,9
95. Perzentil	73,5	39,6	64,5	76,1	84,7	179,4
Prozent < 100 pg/ml	98,0 %	99,5 %	99,2 %	97,4 %	96,9 %	84,2 %
Minimum	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0
Maximum	252,0	251,3	252,0	207,7	197,9	218,5
N	1286	423	385	229	192	57

Männer						
	Alle	Alter < 45	Alter 45-54	Alter 55-64	Alter 65-74	Alter 75+
Zentralwert	7,1	5,0	7,2	9,0	15,7	39,0
95. Perzentil	56,9	23,8	39,0	72,4	62,7	77,9
Prozent < 100 pg/ml	98,9 %	98,9 %	99,5 %	98,3 %	98,9 %	95,8 %
Minimum	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0
Maximum	252,0	251,3	252,0	207,7	127,3	218,5
N	610	183	196	118	89	24

Frauen						
	Alle	Alter < 45	Alter 45-54	Alter 55-64	Alter 65-74	Alter 75+
Zentralwert	18,5	11,6	17,7	28,2	27,6	67,1
95. Perzentil	84,2	47,4	71,7	80,5	95,4	179,5
Prozent < 100 pg/ml	97,2 %	100,0 %	98,9 %	96,4 %	95,1 %	75,8 %
Minimum	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0
Maximum	197,9	92,6	142,8	143,2	197,9	194,1
N	676	240	189	111	103	33

Patienten mit Herzinsuffizienz

Blutproben wurden von 804 mit Herzinsuffizienz diagnostizierten Patienten (246 Frauen, 558 Männer) gewonnen. Die beschreibenden Statistiken für BNP-Konzentrationen bei Probanden mit DHI sind in den folgenden Tabellen angegeben. Diese Werte sind für die aus klinischen Studien gewonnenen Werte repräsentativ. Jedes Labor muss seinen eigenen Referenzbereich entsprechend der zu untersuchenden Patientengruppe erstellen. Das Labor sollte darüber hinaus die gegenwärtigen Praktiken der jeweiligen Institution bei der Beurteilung von DHI-Patienten in Betracht ziehen.

DHI-Patienten - insgesamt					
NYHA-Klasse					
	DHI* insgesamt	I	II	III	IV
Zentralwert	359,5	95,4	221,5	459,1	1006,3
5. Perzentil	22,3	14,8	9,9	37,6	147,2
Prozent > 100 pg/ml	80,6 %	48,3 %	76,6 %	86,0 %	96,3 %
Minimum	5,0	5,0	5,0	5,2	5,0
Maximum	>5000	904,6	4435,8	>5000	>5000
N	804	118	197	300	187

DHI-Patienten - Männer					
NYHA-Klasse					
	DHI* insgesamt	I	II	III	IV
Zentralwert	317,8	87,8	232,6	458,9	1060,3
5. Perzentil	21,9	16,8	10,7	25,0	196,5
Prozent > 100 pg/ml	78,9 %	46,5 %	78,8 %	85,2 %	97,2 %
Minimum	5,0	5,0	5,0	5,2	5,0
Maximum	>5000	904,6	2710,6	>5000	>5000
N	558	101	146	203	106

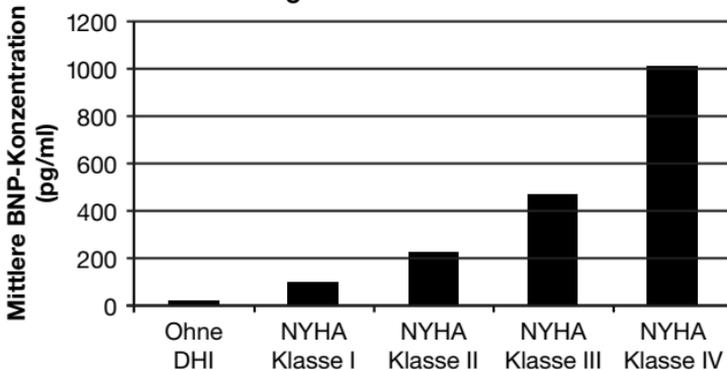
DHI-Patienten - Frauen**NYHA-Klasse**

	DHI* insgesamt	I	II	III	IV
Zentralwert	499,7	114,7	191,2	469,2	966,5
5. Perzentil	30,7	6,8	9,7	45,6	121,0
Prozent > 100 pg/ml	84,6 %	58,8 %	70,6 %	87,6 %	95,1 %
Minimum	5,0	5,0	5,0	11,7	15,5
Maximum	>5000	519,6	4435,8	4582,0	4706,5
N	246	17	51	97	81

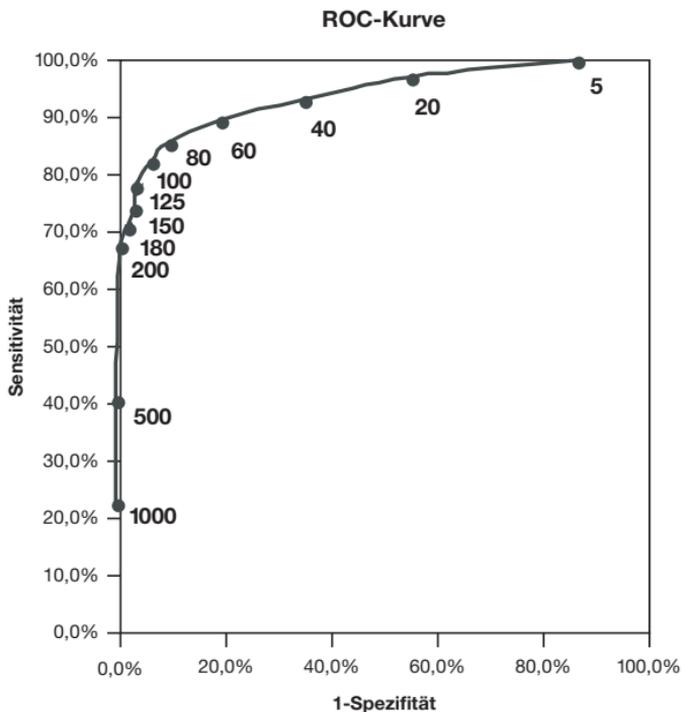
* 2 DHI-Patienten mit unbekannter NYHA-Klasse (männlich)

Die New York Heart Association (NYHA) hat ein aus vier Klassen bestehendes Klassifizierungssystem für dekompensierte Herzinsuffizienz entwickelt, das auf der subjektiven Interpretation des Schweregrads der klinischen Symptome eines Patienten basiert. Patienten der Klasse I zeigen keine Einschränkungen der körperlichen Leistungsfähigkeit und sind bei normaler körperlicher Belastung völlig beschwerdefrei. Patienten der Klasse II zeigen leichte Einschränkungen der körperlichen Leistungsfähigkeit und leichte Beschwerden bei normaler körperlicher Belastung. Patienten der Klasse III zeigen stärkere Einschränkungen der körperlichen Leistungsfähigkeit und Beschwerden bereits bei leichter körperlicher Belastung, jedoch nicht in Ruhe. Patienten der Klasse IV können keinerlei physische Aktivität ohne Beschwerden ausführen. Berichten in der wissenschaftlichen Literatur zufolge besteht ein Zusammenhang zwischen BNP-Konzentrationen und dem Schweregrad der dekompensierten Herzinsuffizienz. Die mithilfe der klinischen Studiendaten ausgearbeitete Analyse der NYHA-Klassifizierung und BNP-Konzentrationen zeigt, dass ein Zusammenhang zwischen der Stärke der klinischen Symptome bei dekompensierter Herzinsuffizienz und der BNP-Konzentration besteht. Diese Daten stimmen mit vorherigen Berichten aus der wissenschaftlichen Literatur überein und liefern weitere Hinweise, dass die BNP-Konzentration zusammen mit der NYHA-Klassifizierung dem behandelnden Arzt zusätzliche objektive Informationen zum Schweregrad der dekompensierten Herzinsuffizienz liefern kann.

BNP im Vergleich mit der NYHA-Klassifikation



In verschiedenen Studien wurde nachgewiesen, dass die BNP-Konzentration mit fortschreitender dekompensierter Herzinsuffizienz gemäß der NYHA-Klassifizierung ansteigt. Die BNP-Konzentration ist normalerweise wesentlich niedriger als die ANP-Konzentration, mit zunehmendem Schweregrad der Herzinsuffizienz gemäß der NYHA-Klassifizierung steigt die BNP-Konzentration im Plasma jedoch progressiv stärker an als die entsprechenden ANP-Werte. Daher ist BNP bei der Unterscheidung zwischen gesunden Probanden und Patienten im frühen Stadium von DHI ein aussagekräftigerer Marker als ANP. BNP ist für die Erkennung einer Abnahme der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) sensibler und spezifischer als ANP. Darüber hinaus besteht eine positive Korrelation zwischen BNP-Konzentrationen im Blut und dem linksventrikulären enddiastolischen Druck sowie eine negative Korrelation zur linksventrikulären Funktion nach einem akuten Myokardinfarkt. Die Messung der BNP-Konzentration im Blut ermöglicht eine unabhängige Beurteilung der Ventrikelfunktion ohne Einsatz anderer invasiver oder teurer Diagnostiktests. Es besteht eine Verbindung zwischen erhöhten BNP-Konzentrationen und Änderungen der hämodynamischen Parameter, z. B. erhöhter Vorhofdruck und pulmonalkapillärer Verschlussdruck, niedrige ventrikuläre systolische und diastolische Funktion, linksventrikuläre Hypertrophie und Myokardinfarkt. In zahlreichen Berichten der wissenschaftlichen Literatur wird die Nützlichkeit von BNP als Marker für die Diagnose von DHI und linksventrikulärer Dysfunktion beschrieben. Diese Beobachtungen werden durch eine Analyse der klinischen Studiendaten untermauert. Die ROC-Kurve der BNP-Schwellenwertkonzentrationen in Abhängigkeit von der aus den klinischen Studiendaten gewonnenen klinischen Sensitivität und Spezifität ist unten stehend angegeben. Die Fläche unter der Kurve beträgt $0,955 \pm 0,005$. Die klinische Nützlichkeit von BNP wird auch ausführlich in der wissenschaftlichen Literatur bestätigt und beschrieben.



In der folgenden Tabelle ist die klinische Sensitivität und Spezifität von BNP bei Verwendung einer Schwellenwertkonzentration von 100 pg/ml für verschiedene Altersgruppen des jeweiligen Geschlechts dargestellt.

Männer	Alter < 45	Alter 45-54	Alter 55-64	Alter 65-74	Alter 75+
Sensitivität	81,6 %	76,0 %	75,6 %	79,3 %	82,4 %
95 %-Vertrauensintervall	70,8-92,5 %	67,5-84,6 %	68,2-82,9 %	72,6-86 %	76,1-88,7 %
Spezifität	98,9 %	99,5 %	98,3 %	98,9 %	95,8 %
95 %-Vertrauensintervall	97,4-100,0 %	98,5-100,0 %	97,7-98,9 %	98,4-99,4 %	94,7-96,9 %

Frauen	Alter < 45	Alter 45-54	Alter 55-64	Alter 65-74	Alter 75+
Sensitivität	82,1 %	69,0 %	82,4 %	97,9 %	91,9 %
95 %-Vertrauensintervall	68,0-96,3 %	57,1-80,9 %	71,9-92,8 %	93,7-100,0 %	85,2-98,7 %
Spezifität	100,0 %	98,9 %	96,4 %	95,0 %	75,7 %
95 %-Vertrauensintervall	100,0 % bis 100,0 %	97,5-100,0 %	95,5-97,4 %	93,4-96,7 %	72,2-79,2 %

Es wurde festgestellt, dass sich BNP als hervorragendes Hilfsmittel bei der Diagnose von Patienten mit DHI und erhaltener systolischer Funktion (DHI-PSF) eignet, allgemein als diastolische Dysfunktion bezeichnet. Die diagnostische Nützlichkeit von BNP bei Patienten mit CHF-PSF wurde anhand der klinischen Studiendaten bestimmt. Hierzu wurde die Fläche unter der ROC-Kurve für Probanden ohne CHF und für 155 Patienten mit CHF ermittelt, die Ejektionsfraktionen von ≥ 50 % aufwiesen. Die Fläche unter der Kurve beträgt $0,934 \pm 0,012$. Dies weist darauf hin, dass der Test ein effektives Hilfsmittel bei der Diagnose von Patienten mit CHF und erhaltener systolischer Funktion ist.

Es wurde eine altersabgestimmte Analyse der klinischen Daten mit der folgenden gebräuchlichen Altersverteilung in den Gruppen von Probanden mit und ohne DHI durchgeführt: Patienten unter 35 Jahren machen 3 % der gesamten Beobachtungen aus, 35-44 Jahre alte Patienten 6 %, 45-54 Jahre alte Patienten 11 %, 55-64 Jahre alte Patienten 22 %, 65-74 Jahre alte Patienten 26 % und über 75 Jahre alte Patienten 32 %. Diese Altersverteilung spiegelt entsprechend den von der American Heart Association im Jahr 2000 im „Heart and Stroke Statistical Update“ veröffentlichten Daten die Häufigkeit von CHF innerhalb der Altersgruppen und Geschlechter wider. Des Weiteren wird auch die Altersstruktur der Bevölkerung in den USA gemäß den vom National Center for Health Statistics in „Health“ (United States, 2000) veröffentlichten Daten widerspiegelt. Der resultierende Bereich unterhalb der ROC-Kurve betrug $0,930$ mit einem 95 %-Vertrauensintervall von $0,902-0,958$.

Erwartete Werte – Risikostratifikation von Patienten mit ACS

Die bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom (ACS) oder Herz-Kreislauf-Erkrankungen gemessenen BNP-Konzentrationen liefern aufschlussreiche Prognosen zum Todesfallrisiko des Patienten und zum Risiko der Entstehung von CHF. Statistisch signifikante Anstiege der Fälle von Tod, Myokardinfarkt und Herzinsuffizienz wurden mit höheren BNP-Konzentrationen in den ersten 72 Stunden nach Erstauftreten von ACS-Symptomen in Verbindung gebracht. In einer kürzlich durchgeführten klinischen Studie wurden bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom BNP-Konzentrationen beobachtet und rückwirkend bewertet. Hierzu gehörten Patienten mit instabiler Angina sowie mit erlittenem Myokardinfarkt mit oder ohne ST-Segment-Hebung. Die BNP-Messungen erfolgten an Proben, die innerhalb von 72 Stunden nach Auftreten ischämischer Beschwerden bei einer Population von 2525 hochgefährdeten ACS-Patienten gewonnen wurden, die standardmäßige diagnostische Kriterien für ACS erfüllten. Patienten, deren BNP-Konzentration mindestens 80 pg/ml betrug, wiesen nach 30 Tagen und nach 10 Monaten nach Vorstellung eine höhere Todesrate auf und erlitten häufiger einen Myokardinfarkt und DHI als Patienten, deren BNP-Konzentration unter 80 pg/ml lag. In dieser Population von ACS-Patienten liefert die BNP-Messung in den ersten 72 Stunden nach Symptompräsentation nützliche prognostische Hinweise bei der Risikobeurteilung der Patienten.

In der wissenschaftlichen Literatur gilt auch die Troponin I-Konzentration als prognostischer Indikator bezüglich des Risikos für zukünftige kardiale Ereignisse und die Mortalität von Patienten mit akutem Koronarsyndrom. In der letzten Zeit wurde nachgewiesen, dass eine Analyse mit mehreren Markern, z. B. Troponin I und CK-MB, eine bessere Risikostratifikation ermöglicht als die Analyse eines Einzelmarkers.

Prognostische Nützlichkeit bei Patienten mit Herzinsuffizienz

Die bei der Einlieferung und/oder Entlassung von Patienten mit Herzinsuffizienz gemessenen BNP-Konzentrationen liefern Prognosen zum Todesfallrisiko des Patienten oder zum Risiko einer erneuten Einweisung ins Krankenhaus. Eine systematische Auswertung von Studien, in denen BNP auf seinen prognostischen Nutzen bei Patienten mit Herzinsuffizienz untersucht wurde, kam zu dem Schluss, dass jeder Anstieg der BNP-Konzentration um 100 pg/ml mit einer Zunahme um 35 % des relativen Risikos eines Exitus letalis einhergeht, und dass stationär aufgenommene Herzinsuffizienzpatienten, deren BNP-Werte im Verlauf ihrer Behandlung nicht absinken, einem besonders hohen Risiko eines Exitus letalis oder kardiovaskulären Ereignisses ausgesetzt sind. Doust et al haben auch festgestellt, dass höhere BNP-Konzentrationen bei asymptomatischen Patienten Indikatoren für zukünftige Todesfälle oder kardiovaskuläre Ereignisse sind. Vrtovec et al und Harrison et al haben Patienten mit Herzinsuffizienz zum Zeitpunkt der Vorstellung untersucht und festgestellt, dass bei Patienten mit einer höheren BNP-Konzentration (> 1.000 pg/ml bzw. > 480 pg/ml) das Risiko, einen Tod beliebiger Ursache, einen Herztod oder Tod durch Pumpversagen zu erleiden sowie aufgrund von Herzbeschwerden erneut eingewiesen zu werden, wesentlich höher ist. Cheng et al und Bettencourt et al haben eingelieferte Patienten mit Herzinsuffizienz, die medizinisch behandelt wurden, untersucht und festgestellt, dass bei Patienten, die nicht innerhalb von 30 Tagen oder 6 Monaten gestorben sind oder erneut hospitalisiert wurden, die BNP-Konzentration vom Zeitpunkt der Einweisung bis zur Entlassung gesunken ist. Patienten, deren BNP-Konzentration vom Zeitpunkt der Einlieferung bis zur Entlassung nicht abnahm, wiesen dagegen ein wesentlich höheres Risiko für das Eintreten unerwünschter Ereignisse auf. Logeart et al. stellten fest, dass stationär aufgenommene Herzinsuffizienzpatienten mit BNP-Konzentrationen von 350 bis 700 pg/ml vor der Entlassung eine Hazard Ratio von 5,1 für Exitus letalis oder insuffizienzbedingte Neuaufnahme innerhalb von 6 Monaten aufwiesen. Patienten mit BNP-Konzentrationen von über 700 pg/ml vor der Entlassung hatten eine Hazard Ratio von 15,2 für denselben Endpunkt im Vergleich zu Patienten mit BNP-Konzentrationen von unter 350 pg/ml vor der Entlassung. Zusammengefasst deuten diese Studien darauf hin, dass höhere BNP-Konzentrationen bzw. keine Reduzierung der BNP-Konzentrationen vom Zeitpunkt der Krankenhausaufnahme bis zur Entlassung für Patienten mit Herzinsuffizienz auf ein höheres Risiko verweisen, hospitalisiert zu werden oder zu sterben.

Literaturangaben und empfohlene Literatur

AHA Medical/Scientific Statement, ACC/AHA Guidelines for the Early Management of Patients with Acute Myocardial Infarction. *Circulation* **82**: 664-707, 1990.

Bodor, G.S., Porter S., Landt, Y. and Ladenson, J.H. Development of Monoclonal Antibodies Specific for Troponin I and Preliminary Results in Suspected Cases of Myocardial Infarction. *Clin. Chem.* **38**: 2203-2214, 1992.

Puleo, P.R., Guadagno P.A., Roberts, R., Scheel, M.V., Marian, A.J., Churchill, D., and Perryman, M.B. Early Diagnosis of Myocardial Infarction for Subforms of Creatine Kinase-MB. *Circulation* **82**: 759-764, 1990.

Marin, M.M., and Teichman, S.L. Use of Rapid Serial Sampling of Creatine Kinase MB for Very Early Detection of Myocardial Infarction in Patients with Acute Chest Pain. *Am. Heart J.* **123**: 354-361, 1992.

Gerhardt, W., Waldenstrom, J., Horder, M., Hofvendahl, S., Billstrom, R., Ljungdahl, R., Berning, H., and Bagger, P. Creatine Kinase and Creatine Kinase B-Subunit Activity in Serum in Cases of Suspected Myocardial Infarction. *Clin. Chem.* **26**: 277-283, 1982.

Lee, T.H. and Goldman, L. Serum Enzyme Assays in the Diagnosis of Acute Myocardial Infarction: Recommendations Based on Quantitative Analysis. *Ann. Int. Med.* **105**: 221-233, 1986.

Vaidya, H.C., Maynard, Y., Dietzler, D.N., and Ladenson, J.H. Direct Measurement of Creatine Kinase-MB Activity in Serum after Extraction with a Monoclonal Antibody Specific to the MB isoenzyme. *Clin. Chem.* **32**: 657-663, 1986.

Hedges, J.R., Rouan, G.W., Tolzis, R., Goldstein-Wayne, B., and Stein, E.A. Use of Cardiac Enzymes Identifies Patients with Acute Myocardial Infarction Otherwise Unrecognized in the Emergency Department. *Ann. Emerg. Med.* **16**: 248-252, 1987.

Apple, F.S. Diagnostic Use of CK-MM and CK-MB Isoforms for Detecting Myocardial Infarction. *Clin. Lab. Med.* **9**: 643-655, 1989.

Hedges, J.R., Swanson, J.R., and Heeter, C. Prospective Assessment of Presenting Serum Markers for Cardiac Risk Stratification. *Ac. Emerg. Med.* **3**: 27-33, 1996.

Willerson, J.T., Clinical Diagnosis of Acute Myocardial Infarction. *Hosp. Prac.* **24**: 65-77, 1989.

Cummins, B., Auckland, M.S. and Cummins, P. Cardiac-Specific Troponin I Radioimmunoassay in the Diagnosis of Acute Myocardial Infarction. *Am. Heart J.* **113**: 1333-1344, 1987.

Apple, F.S. Acute Myocardial Infarction and Coronary Reperfusion: Serum Cardiac Markers for the 1990s. *Am. J. Clin. Path.* **97**: 217-226, 1992.

Laure, C., Calzolari, C., Bertinchant, J-P., Leclercq, F., Grolleau, R., and Pau, B. Cardiac Specific Immunoassay for Troponin I in the Early Phase of Acute Myocardial Infarction. *Clin. Chem.* **39**: 972-979, 1993.

Adams, J.E., Schechtman, K.D., Landt, Y., Ladenson, J.H., and Jaffe, A.S. Comparable Detection of Acute Myocardial Infarction by Creatine Kinase MB Isoenzyme and Cardiac Troponin I. *Clin. Chem.* **40**: 1291-1295, 1994.

Adams, J.E., Sicard, G.A., Allen, B.T., Bridwell, K.H., Lenke, L.G., Davila-Roman, V.G., Bodor, G.S., Ladenson, L.H., and Jaffe, A.S. Diagnosis of Perioperative Myocardial Infarction with Measurement of Cardiac Troponin I. *N. Eng. J. Med.* **330**: 670-674, 1994.

Brogan, G.X., Hollander, J.E., McCuskey, C.F., Thode, Jr., H.C., Sama, A., Bock, J.L., and the Biochemical Markers for Acute Myocardial Ischemia Study Group. Evaluation of a New Assay for Cardiac Troponin I vs Creatine Kinase-MB for the Diagnosis of Acute Myocardial Infarction. *Acad. Emerg. Med.* **4**: 6-12, 1997.

Adams, J.E., Bodor, G., D-Roman, V.G., Delmez, J.A., Apple, F.S., Ladenson J.H., and Jaffe, A.S. Cardiac Troponin I: A Marker with High Specificity for Cardiac Injury. *Circulation* **88**: 101-106, 1993.

Buechler, K.F., and McPherson, P.H. Novel Methods for the Assay of Troponin I and T and Complexes of Troponin I and T and Selections of Antibodies for Use in Immunoassays. International Patent WO 96/33415, 18 April, 1995.

Katrakha, A.G., Bereznikova, A.V., Esakova, T.V., Pettersson, K., Lövgren, T., Severina, M.E., Pulkki, K., Vuopio-Pulkki, L.-M., and Gusev, N.B. Troponin I is released in bloodstream of patients with acute myocardial infarction not in free form but as complex. *Clin. Chem.* **43**: 1379-1385, 1997.

Wu, A., B-Type natriuretic peptide and its clinical utility in patients with heart failure. *Med. Lab. Ob.* **10**: 10-14, 2001.

Wu, A., Analytical and clinical evaluation of new diagnostic tests for myocardial damage. *Clin. Chim. Acta* **272**: 11-21, 1998.

Bonow, R. O.: New insights into the cardiac natriuretic peptides; *Circulation*, **93**: 1946-1950, 1996.

McDowell, G., Shaw, C., Buchanan, K. und Nicholls, D.: The natriuretic peptide family; *Eur. J. Clin. Invest.* **25**: 291-298, 1995.

Yandle, T.: Biochemistry of natriuretic peptides; *J. Internal Med.* **235**: 561-576, 1994.

Mukoyama, M., Nakao, K., Hosoda, K., Hosoda, K., Suga, S., Saito, Y., Ogawa, Y., Shirakami, G., Jougaski, M., Obata, K., Yasue, H., Kambayashi, Y., Inouye, K., and Imura, H., Brain natriuretic peptide as a novel cardiac hormone in humans: Evidence for an exquisite dual natriuretic peptide system, atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide. *J. Clin. Invest.* **87**: 1402-1412, 1991.

Clerico, A., Iervasi, G., Del Chicca, M. G., Emdin, M., Maffei, S., Nannipieri, M., Sabatino, L., Forini, F., Manfredi C. und Donato, L.: Circulating levels of cardiac natriuretic peptides (ANP and BNP) measured by highly sensitive and specific immunoradiometric assays in normal subjects and in patients with different degrees of heart failure; *J. Endocrinol. Invest.* **21**: 170-179, 1998.

deLemos, J.A., Morrow, D.A., Bentley, J.H., Omland, T., Sabatine, M.S., McCabe, C.H., Hall, C., Cannon, C.P., and Braunwald, E., The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N. Eng. J. Med.* **345**: 1014-1021, 2001.

Maeda, K., Tsutamoto, T., Wada, A., Hisanaga, T. and Kinoshita, M., Plasma brain natriuretic peptide as a biochemical marker of high left ventricular end-diastolic pressure in patients with symptomatic left ventricular dysfunction. *Am. Heart J.* **135**: 825-832, 1998.

Dao, Q., Krishnaswamy, P., Kazanegra, R., Harrison, A., Amirnovin, R., Lenert, L., Clopton, P., Alberto, J., Hlavin, P., and Maisel, A., Utility of B-type natriuretic peptide in the diagnosis of congestive heart failure in an urgent-care setting. *J. Am. Coll. Cardiol.* **37**: 379-385, 2001.

Mukoyama, M., Nakao, K., Saito, Y., Ogawa, Y., Hosoda, K., Suga, S., Shirakami, G., Jougasaki, M., and Imura, H., Increased human brain natriuretic peptide in congestive heart failure. *N. Engl. J. Med.* **323**: 757-758, 1990.

Sagnella, G.A., Measurement and significance of circulating natriuretic peptides in cardiovascular disease. *Clin. Science* **95**: 519-529, 1998.

McDonagh, T.A., Robb, S.D., Murdoch, D.R., Morton, J.J., Ford, I., Morrison, C.E., Tunstall-Pedoe, H., McMurray, J.J.V., and Dargie, H.J., Biochemical detection of left-ventricular systolic dysfunction. *Lancet* **351**: 9-13, 1998.

Mair, J., Friedl, W., Thomas, S., and Puschendorf, B., Natriuretic Peptides in assessment of left-ventricular dysfunction. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* **59**: 132-142, 1999.

Muders, F., Kromer, E.P., Griese, D.P., Pfeifer, M., Hense, H.-W., Riegger, G.A.J., and Elsner, D., Evaluation of plasma natriuretic peptides as markers for left ventricular dysfunction. *Am. Heart J.* **134**: 442-449, 1997.

Cowie, M.R., Struthers, A.D., Wood, D.A., Coats, A.J.S., Thompson, S.G., Poole-Wilson, P.A., and Sutton, G.C., Value of natriuretic peptides in assessment of patients with possible new heart failure in primary care. *Lancet* **350**: 1347-1351, 1997.

Maisel, A.S., Krishnaswamy, P, Nowak, R.M., McCord, J., Hollander, J.E., Duc, P., Omland, T., Storrow, A.B., Abraham, W.T., Wu, A.H., Clopton, P., Steg, P.G., Westheim, A., Knudsen, C.W., Perez, A., Kazanegra, R., Herrmann, H.C., McCullough, P.A; Breathing Not Properly Multinational Study Investigators. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N. Engl. J. Med.* **347**: 161-167, 2002.

McCullough, P.A., Nowak, R.M., McCord, J., Hollander, J.E., Herrmann, H.C., Steg, P.G., Duc, P., Westheim, A., Omland, T., Knudsen, C.W., Storrow, A.B., Abraham, W.T., Lamba, S., Wu, A.H., Perez, A., Clopton, P., Krishnaswamy, P., Kazanegra, R., and Maisel, A.S. B-type natriuretic peptide and clinical judgment in emergency diagnosis of heart failure: analysis from Breathing Not Properly (BNP) Multinational Study. *Circulation* **106**: 416-422, 2002.

Maisel, A.S., Koon, J., Krishnaswamy, P., Kazanegra, R., Clopton, P., Gardetto, N., Morrissey, R., Garcia, A., Chiu, A., and De Maria, A., Utility of B-natriuretic peptide as a rapid, point-of-care test for screening patients undergoing echocardiography to determine left ventricular dysfunction. *Am. Heart J.* **141**: 367-374, 2001.

Lubien, E., DeMaria, A., Krishnaswamy, P., Clopton, P., Koon, J., Kazanegra, R., Gardetto, N., Wanner, E., and Maisel, A.S., Utility of B-natriuretic peptide in detecting diastolic dysfunction. *Circulation* **105**: 595-601, 2002.

Krishnaswamy, P., Lubien, E., Clopton, P., Koon, J., Kazanegra, R., Wanner, E., Gardetto, N., Garcia, A., DeMaria, A., and Maisel, A.S., Utility of B-natriuretic peptide in identifying patients with left ventricular systolic or diastolic dysfunction. *Am. J. Med.* **111**: 274-279, 2001.

Omland, T., Aakvaag, A., Bonarjee, V.V.S., Caidahl, K., Lie, R.T., Nilsen, D.W.T., Sundsfjord, J.A., and Dickstein, K., Plasma brain natriuretic peptide as an indicator of left ventricular systolic function and long-term survival after acute myocardial infarction. *Circulation* **93**: 1963-1969, 1996.

Richards, A.M., Nicholls, M.G., Yandle, T.G., Ikram, H., Espiner, E.A., Turner, J.G., Buttimore, R.C., Lainchbury, J.G., Elliott, J.M., Frampton, C., Crozier, I.G., and Smyth, D.W., Neuroendocrine prediction of left ventricular function and heart failure after acute myocardial infarction. *Heart* **81**: 114-120, 1999.

Stein, B.C. and Levin, R.I., Natriuretic peptides: physiology, therapeutic potential, and risk stratification in ischemic heart disease. *Am. Heart J.* **135**: 914-923, 1998.

Wallen, T., Landahl, S., Hedner, T., Nakao, K., and Saito, Y., Brain natriuretic peptide predicts mortality in the elderly. *Heart* **77**: 264-267, 1997.

Darbar, D., Davidson, N.C., Gillespie, N., Choy, A.M.J., Lang, C.C., Shyr, Y., McNeill, G.P., Pringle, T.H., and Struthers, A.D., Diagnostic value of B-type natriuretic peptide concentrations in patients with acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* **78**: 284-287, 1996.

Galvani, M., Ferrini, D., Ghezzi, F., and Ottani, F., Cardiac markers and risk stratification: an integrated approach. *Clin Chim Acta* **311**: 9-17, 2001.

Meyer, T., Binder, L., Graeber, T., Luthe, H., Kreuzer, H., Oellerich, M., Buchwald, A.B., Superiority of combined CK-MB and Troponin I measurements for the early risk stratification of unselected patients presenting with acute chest pain. *Cardiology* **90**: 286-294, 1998.

de Winter, R.J., Risk stratification with cardiac Troponin I in acute coronary syndromes. *J. Am. Coll. Cardiol.* **36**: 1824-1826, 2000.

Symbolverzeichnis

 <p>Einwegprodukt</p>	 <p>YYYYMMDD</p> <p>Verwendbar bis</p>	 <p>Chargennummer</p>
 <p>Bestellnummer</p>	 <p>Gebrauchsanweisung beachten</p>	 <p>Hersteller</p>
 <p>Autorisierter Vertreter in der Europäischen Gemeinschaft</p>	 <p><i>In-vitro</i>-Diagnostikum</p>	 <p>Bei 2 °C bis 8 °C aufbewahren</p>
 <p>Testgerät</p>	 <p>Inhalt</p>	 <p>Transferpipette</p>
 <p>Patientennummer</p>	 <p>Druckerpapier</p>	 <p>CODE CHIP™ Modul</p>
 <p>Probe sofort nach dem Öffnen der Folienpackung zugeben.</p>	 <p>Nur mit EDTA versetzte Vollblut- oder Plasmaprobe verwenden.</p>	 <p>Probe hier hinzugeben</p>
 <p>Hier öffnen</p>	 <p>CE-Zeichen</p>	

Kontaktieren Sie Alere

Alere™ Kundendienst

Wenden Sie sich bei Fragen zur Anwendung Ihres Produkts von Alere™ an eines der folgenden Kundendienstzentren von Alere™ oder an Ihren Vertriebshändler vor Ort. Sie können uns auch auf folgender Webseite kontaktieren: www.alere.com.

Region	Telefon	E-Mail-Adresse
Europa und Naher Osten	+44 161 483 9032	EMEproductsupport@alere.com
Asien-Pazifik-Raum	+61 7 3363 7711	APproductsupport@alere.com
Afrika, Russland, GUS	+972 8 9429 683	ARCISproductsupport@alere.com
Lateinamerika	+57 2 6618797	LAPproductsupport@alere.com
Kanada	+1 613 271 1144	CANproductsupport@alere.com
USA	+1 877 308 8287	USproductsupport@alere.com

Alere™ Kundendienst

Bei Fragen zu Bestellungen und Rechnungen wenden Sie sich bitte an das nachstehende Alere™ Kundendienstzentrum oder an Ihren zuständigen Vertriebshändler. Sie können uns auch auf folgender Webseite kontaktieren: www.alere.com.

Telefon

+1 877 441 7440

E-Mail-Adresse

clientservices@alere.com

Überarbeitungen:

- Hinweis zur Verwendung von Einwegpipetten von Alere hinzugefügt.

Eingeschränkte Gewährleistung. INNERHALB DER GELTENDEN GEWÄHRLEISTUNGSFRIST GEWÄHRLEISTET ALERE, DASS JEDES PRODUKT (I) VON EINWANDFREIER QUALITÄT UND FREI VON MATERIALFEHLERN IST, (II) EINE FUNKTIONSWEISE GEMÄSS DEN IM PRODUKTHANDBUCH GENANNTEN MATERIALSPEZIFIKATIONEN AUFWEIST UND (III) VON DEN ZUSTÄNDIGEN STAATLICHEN STELLEN DIE ZUM VERKAUF VON PRODUKTEN ERFORDERLICHE ZULASSUNG FÜR DEN VORGEGEHENEN VERWENDUNGSZWECK („EINGESCHRÄNKTE GEWÄHRLEISTUNG“) ERHALTEN HAT. WENN DAS PRODUKT DEN ANFORDERUNGEN DER EINGESCHRÄNKTEN GEWÄHRLEISTUNG NICHT ENTSPRICHT, WIRD ALERE DAS PRODUKT NACH EIGENER WAHL ENTWEDER INSTAND SETZEN ODER AUSTAUSCHEN. ES BESTEHT SEITENS DES KUNDEN KEIN WEITERER RECHTSANSPRUCH. MIT AUSNAHME DER IN DIESEM ABSATZ DARGELEGTEN EINGESCHRÄNKTEN GEWÄHRLEISTUNG SCHLIESST ALERE HINSICHTLICH DES PRODUKTS JEGLICHE AUSDRÜCKLICHEN ODER KONKLUDENTEN GEWÄHRLEISTUNGEN DER HANDELSÜBLICHKEIT, EIGNUNG FÜR EINEN BESTIMMTEN ZWECK UND DER NICHTVERLETZUNG VON RECHTEN DRITTER AUS. DIE MAXIMALE HAFTUNG VON ALERE BEI EINEM ANSPRUCH DES KUNDEN IST AUF DEN VOM KUNDEN AUF DAS PRODUKT ENTRICHTETEN NETTOPREIS BESCHRÄNKT. KEINE PARTEI HAFTET GEGENÜBER DER ANDEREN FÜR SPEZIELLE, ZUFÄLLIGE ODER FOLGESCHÄDEN, EINSCHLIESSLICH, OHNE DARAUF BESCHRÄNKT ZU SEIN, ENTGANGENE GESCHÄFTSGELEGENHEITEN, GEWINNE UND EINNAHMEN SOWIE VERLUST VON DATEN, AUCH WENN EINE PARTEI IM VORAUS ÜBER DIE MÖGLICHKEIT DERARTIGER SCHÄDEN INFORMIERT WURDE.

Die oben genannte eingeschränkte Gewährleistung gilt nicht, wenn das Produkt durch den Kunden physischem Missbrauch, falscher Verwendung, nicht bestimmungsgemäßer Verwendung oder Gebrauch ausgesetzt war, der laut Produkthandbuch oder Packungsbeilage nicht gestattet ist, sowie im Falle von Betrug, eigenmächtigen Reparaturen, ungewöhnlicher physischer Beanspruchung, Fahrlässigkeit oder Unfällen. Der Käufer ist verpflichtet, jeden Garantieanspruch in Zusammenhang mit der eingeschränkten Gewährleistung dem Hersteller schriftlich und innerhalb des entsprechenden Gewährleistungszeitraums anzuzeigen.

Das Logo von Alere, Alere, Code Chip, MeterPro und Triage sind Marken der Alere-Unternehmensgruppe.



 **Alere San Diego, Inc.**
9975 Summers Ridge Road
San Diego, California 92121 USA
www.alere.com

EC REP MDSS GmbH
Schiffgraben 41
 30175 Hannover
Germany

ENSRC26162enEUD

© 2014 Alere. Alle Rechte vorbehalten.
Teile-Nr.: 26162deEU Rev. D 2014/05