

# Jämförelse mellan tillgängliga tester för bestämning av NT-proBNP vid hjärtsvikt

Comparison of available laboratory tests for measurement of NT-proBNP in heart failure

- Katarína Sztaniszláv, Lars Breimer  
HTA-enheten, Camtö

## Följande personer har bidragit till rapporten

Litteratursökning: Liz Holmgren och Linda Bejerstrand, Medicinska Biblioteket, Örebro Universitet

Selektion, granskning och text: Katarina Sztanisláv, MD, PhD, Lars Breimer, MD, PhD

Layout: Camilla Mortyr, Tryckeriet Region Örebro län

## Intern granskning

Louise Olsson, docent, MD, PhD

## Extern granskning

Payam Khalili, överläkare, MD, PhD, specialistläkare i kardiologi,

Hjärt - och akutmedicinkliniken, Centralsjukhuset Karlstad

---

## Rapporten publiceras på

<https://www.regionorebrolan.se/camto>



HTA-enheten Camtö

Universitetssjukhuset Örebro

701 85 Örebro

Mailadress: [camto@regionorebrolan.se](mailto:camto@regionorebrolan.se)

Publicerad 2021-11-26

## Översikt HTA-metod

- ✓ PICO
- ✓ Systematisk litteratursökning
  - Sökmall redovisas
- ✓ Flödesschema
  - Relevansgranskning SÖ
- ✓ Relevansgranskning primärstudier
- ✓ Redovisning av studier exkluderade på fulltextnivå
  - Kvalitetsgranskning SÖ
  - Kvalitetsgranskning primärstudier
  - Tabellering av extraherade data
- ✓ Narrativ analys
  - Metaanalys
  - GRADE
- ✓ Kunskapsluckor identifierade
  - Etik
  - Hälsoekonomi
- ✓ Pågående studier
  - Expertmedverkan
- ✓ Intern granskning
- ✓ Extern granskning

## Innehåll

Abstract.....	6
Populärvetenskaplig sammanfattning.....	7
Introduktion .....	8
Metoder.....	10
Resultat .....	11
Diskussion .....	13
Referenser .....	16
Appendix 1: Literary search .....	18
Appendix 2: Excluded studies .....	20

## Förkortningar

BNP	B-type natriuretic peptide
ECLIA	Electrochemiluminescence immunoassay
ESC	European Society of Cardiology
IBL	Institutet för biomedicinsk laboratorievetenskap
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NP	Natriuretic peptides
NT-proBNP	N-terminal pro B-type natriuretic peptide
PNA	Patientnära analyser
SKR	Sveriges Kommuner och Regioner

## Abstract

### Background

The natriuretic peptides, and in particular N-terminal proBNP (NT-proBNP) have become a cornerstone in diagnosing and monitoring of acute and chronic heart failure (HF). It may help distinguish between cardiac and non-cardiac aetiology of dyspnoea and is used as a rule-out test, i.e. HF is considered unlikely below a certain cut-off value. Several manufacturers provide tests for NT-proBNP in Sweden but to what extent the numerical results are interconvertible is not well known. The purpose was to clarify if there is any systematic difference in NT-proBNP measurements results between different methods reported in the literature.

### Methods

A comprehensive search of PubMed and Cochrane Library databases was performed by librarians for primary studies published between January 1, 2010 and up to February 11, 2021. Selection was done according to the PRISMA guidelines.

### Results

In all, 811 hits from the literature search and 5 cross-references were identified. A total of 38 articles were selected for full-text reading and finally one relevant study comparing the Roche and Siemens ADVIA methods was included.

The results indicate that the Siemens ADVIA method accurately measure NT-proBNP in good agreement with the cut-offs recommended by international guidelines for the diagnosis of acute and chronic HF with imprecision <6 %. However, Siemens ADVIA reported significantly higher NT-proBNP concentrations (mean + 17.8%, n = 202, p <0.0001) compared to Roche's method (mean NT-proBNP  $\pm$  SD: 3 105.5  $\pm$  10 706.0 ng/L). At cut-off levels of 125 ng/L and 300 ng/L, the difference was 22% and 26%, respectively. We found no published study on Abbott's method.

### Conclusion

In the only study identified, significantly higher absolute values were reported using Siemens' vs. Roche's method. As current guidelines on HF do not specify what manufacturer is used, this finding deserves further attention on both clinical and health economic consequences.

## Populärvetenskaplig sammanfattning

### Bakgrund

NT-proBNP är ett protein som kan mätas i ett blodprov för diagnostik av akut och kronisk hjärtsvikt. NT-proBNP används som ett uteslutningstest dvs. ett värde under en viss nivå innebär att hjärtsvikt är osannolik. NT-proBNP bestäms med så kallade immunologiska metoder, där olika antikroppar används för att fånga in proteinet. I Sverige används tester från flera olika tillverkare men det är oklart om mätresultatet kan överföras mellan olika metoder. Eftersom riktlinjer för hjärtsvikt anger numerärt samma nivå för att utesluta hjärtsvikt är det en viktig aspekt. Vårt syfte var därför att klargöra om eventuella skillnader mellan olika tester som mäter NT-proBNP kartlagts i vetenskaplig litteratur.

### Metod

En litteratursökning gjordes av bibliotekarie på Medicinska biblioteket, Örebro universitet i två databaser efter studier som publicerades mellan 2010-2021. Två oberoende forskare valde ut relevanta artiklar enligt gängse arbetssätt.

### Resultat

Litteratursökningen resulterade i 811 träffar och ytterligare 5 artiklar tillkom efter vidare sökning varav 38 publikationer som valdes ut att läsas i fulltext. Slutligen påträffades endast en relevant studie som inkluderades. Det var en jämförande laboratoriestudie som undersökte skillnaderna mellan två olika tester för NT-proBNP; från företaget Roche respektive från Siemens ADVIA. Studien visade att Siemens metod rapporterade 17,8 % högre mätvärden än Roche och vid de viktiga beslutsgränserna för kronisk och akut hjärtsvikt (125 ng/L respektive 300 ng/L) var Siemens metod 22 % respektive 26 % högre.

### Slutsats

Endast en publicerad laboratoriestudie som jämfört NT-proBNP mellan de metoder som används i Sverige för närvarande påträffades och den ena metoden rapporterade då konsekvent högre värden än den andra. Eftersom det i riktlinjerna för hjärtsvikt inte finns angivet vilken metod (tillverkare) som ska användas är detta viktig information som behöver följas upp mer framöver.

## Introduktion

De natriuretiska peptiderna (NP), B-type natriuretic peptide (BNP) och N-terminal proBNP (NT-proBNP) har förändrat sättet på hur akut och kronisk hjärtsvikt diagnostiseras. Både BNP och NT-proBNP används som biomarkörer för diagnostisk och prognostisk utvärdering av hjärtsvikt och kan hjälpa till att skilja mellan kardiell och icke-kardiell genes till dyspné. Det bör noteras att det finns olika andra kardiella och icke – kardiella orsaker till ett förhöjt NP värde (till exempel högre ålder, snabbt förmaksflimmer, lungemboli, myokardit, klaffsjukdomar, sepsis, njursvikt, etc.) vilket kan påverka NP:s diagnostiska tillförlitlighet.

BNP är ett bioaktivt hormon som produceras av hjärtats kardiomyocyter som svar på uttänjning och ökad volymsöverbastning. Aktiv BNP utsöndras i cirkulationen tillsammans med den hormonellt inaktiva peptiden NT-proBNP efter enzymatisk nedbrytning av prohormonet proBNP. Aktiv BNP binder till specifika NP-receptorer vilket leder till diuretisk och natriuretisk effekt, vasodilatation och inhibition av sympatikus och renin-angiotensin- aldosteronsystemet. Förutom BNP och NT-proBNP har ett stort antal olika pro-BNP deriverade fragment och intakta eller glykosylerade pro-BNP former identifierats i cirkulationen, vilket kan påverka resultaten av immunanalyser [1,2,8].

Immunologisk metod för mätning av BNP kom först men i Sverige och i de flesta länder har det nästan helt ersatts av mätning av NT-proBNP. NP är förhöjda vid hjärtsvikt och anses vara användbara för att utesluta hjärtsvikt det vill säga även om patientens status (symtom och tecken) antyder hjärtsvikt, innebär ett värde under en beslutsgräns att diagnosen hjärtsvikt är osannolik. Det behövs att påpekas att i vardagen används sällan enbart NT-proBNP för att ställa diagnosen hjärtsvikt. Det är viktigt att utgå från symptom och kliniska tecken, samt bedöma om det finns andra tillstånd som kan ge höga NT-proBNP värden. Över tid har olika internationella riktlinjer och konsensusdokument gällande hjärtsvikt utvecklats och uppdaterats. De nuvarande amerikanska riktlinjerna rekommenderar mätning av NP för att stödja kliniskt beslutsfattande om diagnos av hjärtsvikt, men anger dock inga beslutsgrensar för NT-proBNP eller BNP [3]. I de kanadiska riktlinjerna rekommenderas däremot liknande beslutsgrensar för NT-proBNP som de europeiska rekommendationerna anger; dvs. - 125 ng/L för kronisk hjärtsvikt [4,5]. Däremot har Australien/Nya Zeeland (ANZ) [6] och NICE [7] något högre beslutsgrensar (300 ng/L, respektive 400 ng/L) än Europa.

Roches metod var länge den enda tillgängliga metoden för att mäta NT-proBNP. Idag (år 2021) är Roches metod den vanligaste i Sverige enligt Equalis men metoder från Abbott och Siemens används också. Siemens metod används i Dalarna, Örebro och Skåne (sammanlagt 1,98 miljoner invånare) medan Abbotts huvudsakligen i VG-regionen (1,7 miljoner invånare).

Equalis är en kvalitetsförsäkringsenhet som har uppdraget att kontinuerligt monitorera svenska laboratorier. Equalis ägs tillsammans av SKR, Institutet för biomedicinsk laboratorievetenskap (IBL) och



Svensk Förening för Klinisk Kemi (genom Svenska Läkarsällskapet). Equalis rapport delas med svenska laboratorier men publiceras inte. Vi gjorde en enkel jämförelse av Equalis rapporter för år 2019 och 2020 (icke-publicerade data). Den visade att Siemens metod på ADVIA Centaur gav ett drygt 20 % högre resultat än Roches metod medan Abbott värden låg mellan dessa (ca 10 % högre). Därför uppkom frågan om det finns jämförelser mellan metodernas mätvärden publicerade i den internationella litteraturen.

### **Syfte**

Syftet med denna rapport var att klargöra hur stor variationen är i mätresultat mellan olika metoder (Roche, Siemens och Abbott) för att bestämma NT-proBNP hos hjärtsviktpatienter i publicerad litteratur.

### **Frågeställning**

Hur samstämmiga är de metoder som används i Sverige för närvarande för bestämning av NT-proBNP bland patienter med hjärtsvikt?

## Metod

Följande PICO ställdes upp:

- Population           Patienter med hjärtsvikt
- Indextest            NT-proBNP bestämning med andra metoder än Roches metod som används i Sverige för närvarande
- Referenstest        NT-proBNP bestämning med Roches metod
- Outcome            Överensstämmelse i mätresultat

### Inklusionskriterier

- Endast primärstudier som jämfört med Roches metod med annan metod
- Studier avseende vuxna
- Studier publicerade från 2010 och framåt
- Endast studier publicerade på engelska

### Exklusionskriterier

- Översikter, systematiska översikter, brev, kommentarer, fallrapporter och konferensrapporter

### Databaser

MEDLINE, Cochrane Library

### Litteratursökning

Litteratursökning gjordes av bibliotekarie på Medicinska biblioteket, Örebro universitet i PubMed och Cochrane Library den 11 februari 2021. Tidsbegränsning var artiklar publicerade från 2010-01-01 till och med 2021-02-11. Söksträngen redovisas i Appendix 1.

### Selektion

Relevansbedömning av samtliga träffar gjordes av två oberoende granskare (KSz, LB) som läste titlar och sammanfattningar. Samtliga träffar som bedömdes relevanta på denna nivå av någondera av granskarna gick vidare och lästes i fulltext. De som uppfyllde inklusions - och exklusionskriterierna inkluderades slutligen. Eventuella oenigheter avseende slutgiltig relevansbedömning löstes i konsensus.

### Kvalitetsgranskning och analys

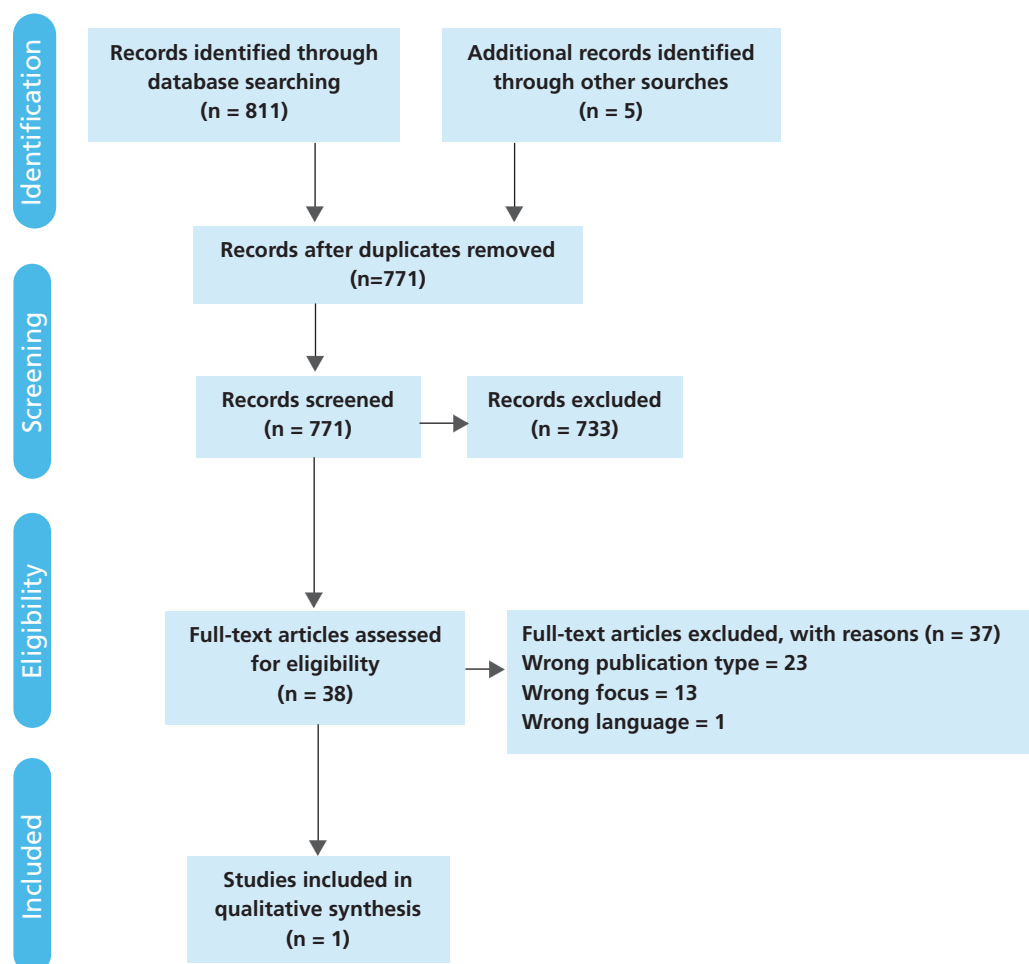
Bedömning av risk för bias av inkluderade studier planerades utifrån tillämplig granskningsmall. I första hand bedömdes narrativ analys endast komma ifråga.

### Pågående studier

Pågående studier eftersöktes i databasen Clinicaltrials.gov för primärstudier och Prospero för systematiska översikter.

## Resultat

Litteratursökningen resulterade i 811 träffar och ytterligare 5 artiklar tillkom efter manuell sökning i referenslistor, eller från andra källor. Totalt valdes 38 artiklar ut som lästes i fulltext och slutligen kunde 1 relevant studie inkluderas. Trettiosju studier exkluderades, och orsakerna är redovisade i Appendix 2. Urvalsprocessen visas i Figure 1.



Den inkluderade studien av Masotti et al. publicerades år 2019. Detta var en laboratoriestudie där ”poolad hepariniserad plasma” från friska individer och patienter med kardiovaskulära sjukdomar använts. Syftet med studien var att utvärdera analytiska prestanda av Siemens ADVIA metod för BNP och NT-proBNP och jämföra dessa med Triage (Beckman Coulter) för BNP och med Roches ECLIA metod för NT-proBNP [9]. De drog slutsatsen att Siemens ADVIA-metoden uppmätte värden av NT-proBNP som överensstämmer väl med de cut-off som finns rekommenderat av internationella riktlinjer för diagnos av akut (300 ng/L) och kronisk hjärtsvikt (125 ng/L), med imprecision <6 %. Forskargruppen analyserade även 202 plasmaprover från friska personer och patienter med hjärtsvikt, samt 143 plasmaprover från friska personer och patienter med hjärtsvikt med NT-proBNP koncentrationer under 2000 ng/L för att bättre kartlägga bias runt de kliniska beslutsvärdena. Resultaten visade

att Siemens ADVIA (mean NT-proBNP  $\pm$  SD: 3 777,3  $\pm$  13 215,0 ng/ L) uppmätte en signifikant högre NT-proBNP-koncentration, vilken i genomsnitt var + 17,8% (n = 202, p <0,0001) högre än den uppmätt med metoden från Roche (mean NT-proBNP  $\pm$  SD: 3 105,5  $\pm$  10 706,0 ng/L). Ett värde på 125 ng/L mätt med Roches metod motsvarade ett värde på 153 ng/L (+ 22,5%) med Siemens ADVIA-metod, och ett värde på 300 ng/L med Roches metod motsvarade ett värde på 379 ng/L (+ 26,3%) med Siemens ADVIA-metoden.

### **Pågående studier**

Inga pågående studier motsvarande vårt PICO påträffades i vare sig Clinicaltrials.gov eller Prospero.

## Diskussion

I Sverige används tester från olika tillverkare (Roche, Siemens och Abbott) för att bedöma NT-proBNP. Roches metod var länge den enda metoden som användes, men senare kom till nya immunologiska tester från andra tillverkare. Endast en publicerad studie som jämförde NT-proBNP mellan de laboratoriemetoder som används i Sverige för närvarande påträffades. Enligt denna är skillnaden + 17,8 % mellan metoderna och vid det viktiga cut-off värdet NT-proBNP 125 ng/L för att utesluta kronisk hjärtsvikt var skillnaden +22% mellan Roches ECLIA och Siemens metod på ADVIA Centaur. Således uppmätte Siemens metoden högre NT-proBNP värden än Roches metod. Vår tolkning av Equalis data (opublicerat) stöder detta. Man kan fråga sig om en genomsnittlig skillnad på 17,8 % tillsammans med 22,5 % och 26,3 % vid kritiska värden, verkligen kan anses vara ”bra överensstämmelse” som den italienska forskargruppen som utförde studien framför.

NT-proBNP cut-off värden på 125 ng/L för att utesluta kronisk hjärtsvikt anges i de europeiska riktlinjerna år 2012. Mätningarna i studier som underlag till denna beslutgräns är i praktiken baserade på Roches metod (original bipacksedel anger cut-off värden på 125 ng/L hos patienter under 75 år och på 450 ng/L hos patienter över 75 år) och orsaken är att det länge var den enda tillgängliga metoden. Bipacksedel för Siemens ADVIA Centaur NT-proBNP assay anger liknande cut-off; mest lämpliga beslutgränserna är 125 ng/L hos patienter under 75 år och på 450 ng/L hos patienter över 75 år. Konsekvensen av skillnader i mätresultat skulle kunna leda till onödiga utredningar på sjukhus som använder Siemens ADVIA-metoden. Däremot synes risken för att felaktigt utesluta diagnosen hjärtsvikt vara låg då Siemens ADVIA rapporterar numerärt högre värden. Det är svårt att förklara de rapporterade skillnaderna ur ett kliniskt perspektiv då samma blodprov undersöktes med metoderna. En mera trolig förklaring är att det rör sig om det välkända problemet att olika immunoassayer ger olika värden på samma prov [8]. Men det är också möjligt att vissa skillnader i standarder som används för kurvkalibrering också kan spela en roll. Dessvärre, i studien av Masotti et al. var denna möjlighet inte testad med ett specifikt test, eftersom det inte fanns en referensstandard för NT-proBNP tillgänglig (personlig kommunikation med professor Aldo Clerico, en av studiens författare). Det pågår ett stort projekt inom ”International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine” (IFCC) för att uppnå harmonisering mellan metoderna. Vi fann ett antal översiktsartiklar som beskrev och diskuterade skillnader mellan olika ”assays”, framför allt urval av epitoper att rikta olika antikroppar emot, men ingen av dessa kastade något förklarande ljus över varför resultaten skiljde sig mellan metoderna i den påträffade studien av Masotti. Dessvärre publiceras sällan bekräftande studier idag i den granskade litteraturen. När en rapport har publicerats in en av de större tidskrifterna för klinisk kemi (”Clinical Chemistry and Laboratory Medicine”, officiell tidskrift för ”European Federation for Laboratory Medicine” såsom ”Clinical Chemistry” är för ”American Association for Clinical Chemistry”) sjunker intresset för att skicka in nya manus. Detta exempel med NT-proBNP visar dock hur viktiga uppföljningsstudier är och att det inte är möjligt att förlita sig på en enda studie.

Vi fann inga publicerade artiklar som för NT-proBNP hade jämfört mellan Roches metod och metoden från Abbott som idag används på svenska laboratorier. En studie av Troiani et al (2019) jämförde Siemens metoder – ADVIA Centaur och Dimension Vista, men inte med Roches metod. Författarna hittade dock ingen signifikant skillnad mellan metoderna [10].

En tidigare italiensk studie publicerad 2012 [11] och en från den franska forskargruppen från 2015 [12] jämförde Roches ECLIA metod med Siemens Dimension och Siemens Vista metoden. Dessa metoder finns inte med i Equalis rapport och används troligen inte längre i Sverige. Den italienska CardioOrmo-Check studien av Clerico et al [11] hade utförts innan den nya Siemens metoden på ADVIA Centaur lanserades 2016-2017. Studien kom från en kvalitetsgranskande grupp där 130 laboratorier ingick (55 analyserade BNP och 75 analyserade NT-proBNP) och utvärderade skillnaderna i analytisk prestanda och kliniska resultat av de mest populära BNP- och NT-proBNP-immunanalyserna (2 ECLIA Roche metoder och Siemens Dimension) som hade genomförts i Italien mellan 2005 och 2011. Studien [11], samt tidigare publicerade preliminära resultat [13] visade att det fanns betydande skillnader bland metoder för att bestämma BNP, medan överenskommelsen mellan metoder för NTproBNP-metoder var bättre. I studien gav Siemens Dimension metod i genomsnitt cirka 17 % högre NT-proBNP värden än Roches metoder. Den franska studien [12] hade jämförts BNP och NT proBNP nivåer i plasma från 40 patienter med hjärtsvikt mätt med 10 immunanalyser i ett begränsat antal laboratorier för att bedöma deras överensstämmelse. I denna studie hade dock bland andra metoder jämförts Roches metod med tidigare metoder från Siemens som inte används i Sverige längre.

Vi fann också ett antal jämförelser mellan standardmetoder och PNA och jämförelser med PNA-metoder ingick också i de italienska och franska rapporterna [11,12,13]. PNA-metoder analyserar blod medan analysmetoder på laboratorier generellt använder sig av serum eller plasma. Så vitt vi vet används inte PNA-metoder för NT-proBNP i Sverige i någon större utsträckning men det kan förändra sig. PNA metoder brukar kvalitetsgranskas lokalt jämfört med sjukhusbaserad analys och är därför inte med i Equalis rapport. Vårt syfte var att utvärdera analysmetoder utförda i laboratoriet och därför gjordes ingen analys av PNA-metoder i denna rapport.

Internationella riktlinjer för hjärtsvikt innehåller inga data om olika immunologiska metoder för mätning av NT-proBNP. De vore angeläget att riktlinjerna innehåller en sektion om de olika metoderna, eventuella skillnader och konsekvenser. Det finns också ett behov av att utveckla en gemensam standardisering så att metoderna mäter lika. Det uppstår också en fråga om hur man ska använda absoluta värden som beslutsgränser eftersom det verkar finnas en skillnad mellan de olika bestämningsmetoder som används. Problemet kan undvikas genom att använda multiplar av referensintervall.

### **Kunskapsluckor**

- Det saknas studier som jämfört de olika metoderna för bestämning av NT-proBNP som används idag. Ju snarare än gemensam standardisering av dessa immunologiskt baserade tester blir en verklighet, desto bättre.
- Det saknas studier om de kliniska effekterna av att olika tester för NT-proBNP som inte är fullt jämförbara används. Mer forskning behövs inom detta område.

## Referenser

1. Clerico A, Passino C, Franzini M, Emdin M. Cardiac biomarker testing in the clinical laboratory: where do we stand? General overview of the methodology with special emphasis on natriuretic peptides. *Clin Chim Acta* 2015; 443:17-24. doi: 10.1016/j.cca.2014.06.003.
2. Semenov AG. In-Depth Analysis of Molecular Heterogeneity of Circulating N-Terminal pro-BNP: Does Detailed Characterization of Analyte Structure Really Matter for Its Diagnostic Use? *Clin Chem*. 2020; 66(9):1131-1133. doi: 10.1093/clinchem/hvaa162.
3. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Drazner MH, Fonarow GC, Geraci SA, Horwich T, Januzzi JL, et al; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 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. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 62:e147–e239. doi: 10.1016/j.jacc.2013.05.019
4. Ezekowitz JA, O'Meara E, McDonald MA, Abrams H, Chan M, Ducharme A, Giannetti N, Grzeslo A, Hamilton PG, Heckman GA, et al. 2017 comprehensive update of the Canadian cardiovascular society guidelines for the management of heart failure. *Can J Cardiol*. 2017;33:1342–1433. doi: 10.1016/j.cjca.2017.08.022
5. McDonagh T, Metra M, Adamo M, Gardner R, Baumhach A et al. ESC Scientific Document Group, 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC, *European Heart Journal*, 2021; 42 (36): 3599–3726, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>
6. Atherton JJ, Sindone A, De Pasquale CG, Driscoll A, MacDonald PS, Hopper I, Kistler PM, Briffa T, Wong J, Abhayaratna W, et al. National heart foundation of Australia and Cardiac Society of Australia and New Zealand: Guidelines for the Prevention, Detection, and Management of Heart Failure in Australia 2018. *Heart Lung Circ*. 2018; 27:1123–1208. doi: 10.1016/j.hlc.2018.06.1042
7. Chronic heart failure in adults: diagnosis and management NICE guideline [NG106]. Published: 12 September 2018. [www.nice.org.uk/guidance/ng106](http://www.nice.org.uk/guidance/ng106)
8. Kavsak PA, Lam CSP, Saenger AK, Jaffe AS, Collinson P, Pulkki K, et al. Educational recommendations on selected analytical and clinical aspects of natriuretic peptides with a focus on heart failure: A report from the IFCC committee on clinical applications of cardiac biomarkers. *Clin Chem* 2019; 65(10):1221-1227. doi: 10.1373/clinchem.2019.306621.
9. Masotti S, Musetti V, Prontera C, Storti S, Ndreu R, Passino C, Zucchelli G, Clerico A. Evaluation of analytical performances using standardized analytical protocols and comparison of clinical results of the new ADVIA BNP and NT-proBNP immunoassays for the Centaur XPT platform. *Clinical Chemistry & Laboratory Medicine*. 2019; 57(6):911-917. doi: 10.1515/cclm-2018-0760.



10. Troiani E, Moretti G, Di Stasio E, Sanza C, Augugliaro A, Urbani A, Antenucci M. Analytical performance of the new Siemens NT-proBNP assays on the Advia Centaur XPT compared to the NT-proBNP method on the Dimension Vista. *Clin Chem Lab Med.* 2019 ; 57(7):e152-e154. doi: 10.1515/cclm-2018-0703.
11. Clerico A, Zaninotto M, Prontera C, Giovannini S, Ndreu R, Franzini M, Zucchelli GC, Plebani M; Study Group on Cardiovascular Risk Biomarkers of the Italian Society of Clinical Biochemistry. State of the art of BNP and NT-proBNP immunoassays: the CardioOrmoCheck study. *Clin Chim Acta.* 2012;414: 112-9. doi: 10.1016/j.cca.2012.07.017.
12. Collin-Chavagnac D, Dehoux M, Schellenberg F, Cauliez B, Maupas-Schwalm F, Lefevre G; Société Française de Biologie Clinique Cardiac Markers Working Group. Head-to-head comparison of 10 natriuretic peptide assays. *Clin Chem Lab Med.* 2015; 53(11):1825-37. doi: 10.1515/cclm-2014-0592.
13. Prontera C, Zaninotto M, Giovannini S, Zucchelli GC, Pilo A, Sciacovelli L, Plebani M, Clerico A. Proficiency testing project for brain natriuretic peptide (BNP) and the N-terminal part of the pro-peptide of BNP (NT-proBNP) immunoassays: the CardioOrmocheck study. *Clin Chem Lab Med.* 2009; 47(6):762-8. doi: 10.1515/CCLM.2009.153.

## Appendix 1 Literary search

Medline via Ovid 210211 (Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R))

Söktermer		Antal träffar
<b>Heart Failure</b>		
1.	exp Heart Failure/bl, di [Blood, Diagnosis]	24,333
2.	("Heart Failure" or "Cardiac Failure" or "Heart Decompensation" or "Myocardial Failure" or "Heart Insufficiency" or "Decompensatio Cordis" or "Cardiac Edema" or "Cardio Renal Syndrome").ab,kf,ti.	194,104
3.	1 or 2	198,499
<b>NT-proBNP</b>		
4.	Natriuretic Peptide, Brain/bl [Blood]	10,263
5.	("NT-proBNP" or "N-terminal pro-BNP" or "probnp 1 76" or "NTproBNP" or "probnp 1 76" or "NT-BNP" or "Amino-terminal pro-brain natriuretic peptide" or "aminoterminal pro-B-type natriuretic peptide").ab,kf,ti.	7,742
6.	"pro brain natriuretic peptide 1 76".mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, floating sub-heading word, keyword heading word, organism supplementary concept word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier, synonyms]	5,772
7.	4 or 5 or 6	14,528
<b>Reproducibility of Results</b>		
8.	exp "reproducibility of results" / or Immunoassay/ or "Sensitivity and Specificity" /	677,011
9.	(assay* or immunoassay* or bioassay).ti,ab,kf.	1,179,790
10.	((comparison* or variability or validation or differenc* or discrepant* or reproducibility or standardization* or sensitivity or specificity or equivalence) adj2 (test* or result*)).ti,ab,kf.	137,259
11.	8 or 9 or 10	1,869,624
<b>Combined sets</b>		
12.	3 and 7 and 11	1,407
<b>Limit to year 2010-</b>		
13.	3 and 7 and 11	1,407
<b>Languages: english</b>		
14.	3 and 7 and 11	701
<b>After deduplication</b>		
15.	3 and 7 and 11	695

Cochrane via Wiley 210211

<b>Söktermer</b>		<b>Antal träffar</b>
<b>Heart Failure</b>		
#1	MeSH descriptor: [Heart Failure] explode all trees and with qualifier(s): [diagnosis - DI, blood - BL]	1,473
#2	("Heart Failure" or "Cardiac Failure" or "Heart Decompensation" or "Myocardial Failure" or "Heart Insufficiency" or "Decompensatio Cordis" or "Cardiac Edema" or "Cardio Renal Syndrome"):ti,ab,kw	30,391
#3	#1 or #2	30,394
<b>NT-proBNP</b>		
#4	MeSH descriptor: [Natriuretic Peptide, Brain] this term only and with qualifier(s): [blood - BL]	914
#5	"NT-proBNP" or "N-terminal pro-BNP" or "probnp 1 76" or "NTproBNP" or "probnp 1 76" or "NT-BNP" or "Amino-terminal pro-brain natriuretic peptide" or "aminoterminal pro-B-type natriuretic peptide" or "pro brain natriuretic peptide 1 76"	2,661
#6	#4 or #5	3,189
<b>Reproducibility of Results</b>		
#7	MeSH descriptor: [Reproducibility of Results] explode all trees	10,812
#8	MeSH descriptor: [Immunoassay] this term only	239
#9	MeSH descriptor: [Sensitivity and Specificity] this term only	8,611
#10	(assay* or immunoassay* or bioassay):ti,ab,kw	32,190
#11	((comparison* or variability or validation or differenc* or discrepant* or reproducibility or standardization* or sensitivity or specificity or equivalence) NEAR/2 (test* or result*)):ti,ab,kw	32,714
#12	#7 or #8 or #9 or #10 or #11	68,277
<b>Combined sets</b>		
#13	#3 and #6 and #12	159
<b>Limit to year 2010-</b>		
#14	#3 and #6 and #12	110
<b>After deduplication</b>		
#15	#3 and #6 and #12	71

## Appendix 2 Excluded studies

No.	Year	Author/Title	Reason
1	2020	Hammerer-Lercher A, Gruson D, Stankovic S, Collinson P, Suvisaari J, Pulkki K, Duff CJ, Baum H, Stavljenic-Rukavina A, Aakre KM, Langlois MR, Laitinen P; EFLM Task Group Cardiac Markers. Update on current practice in laboratory medicine in respect of natriuretic peptide testing for heart failure diagnosis and management in Europe. The CARdiac MARker guideline Uptake in Europe (CARMAGUE) study. <i>Clin Chim Acta</i> . 2020 Dec; 511:59-66.	Wrong focus
2	2020	Semenov AG. In-Depth Analysis of Molecular Heterogeneity of Circulating N-Terminal pro-BNP: Does Detailed Characterization of Analyte Structure Really Matter for Its Diagnostic Use? <i>Clin Chem</i> . 2020 Sep 1;66(9):1131-1133.	Wrong publication type
3	2019	Mueller C, McDonald K, de Boer RA, Maisel A, Cleland JGF, Kozhuharov N, Coats AJS, Metra M, Mebazaa A, Ruschitzka F, Lainscak M, Filippatos G, Seferovic PM, Meijers WC, Bayes-Genis A, Mueller T, Richards M, Januzzi JL Jr; Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. <i>Eur J Heart Fail</i> . 2019 Jun;21 (6):715-731.	Wrong publication type
4	2019	Kim YS, Karisa N, Jeon WY, Lee H, Kim YC, Ahn J. High-level production of N-terminal pro-brain natriuretic peptide, as a calibrant of heart failure diagnosis, in <i>Escherichia coli</i> . <i>Appl Microbiol Biotechnol</i> . 2019 Jun;103(12):4779-4788.	Wrong focus
5	2019	Troiani E, Moretti G, Di Stasio E, Sanza C, Augugliaro A, Urbani A, Antenucci M. Analytical performance of the new Siemens NT-proBNP assays on the Advia Centaur XPT compared to the NT-proBNP method on the Dimension Vista. <i>Clin Chem Lab Med</i> . 2019 Jun 26;57(7):e152-e154.	Wrong focus
6	2019	Kavsak PA, Lam CSP, Saenger AK, Jaffe AS, Collinson P, Pulkki K, Omland T, Lefèvre G, Body R, Ordonez-Llanos J, Apple FS. Educational Recommendations on Selected Analytical and Clinical Aspects of Natriuretic Peptides with a Focus on Heart Failure: A Report from the IFCC Committee on Clinical Applications of Cardiac Bio-Markers. <i>Clin Chem</i> . 2019 Oct;65(10):1221-1227.	Wrong publication type
7	2019	Nakagawa Y, Nishikimi T, Kuwahara K. Atrial and brain natriuretic peptides: Hormones secreted from the heart. <i>Peptides</i> . 2019 Jan;111:18-25.	Wrong publication type
8	2018	Fu S, Ping P, Zhu Q, Ye P, Luo L. Brain Natriuretic Peptide and Its Biochemical, Analytical, and Clinical Issues in Heart Failure: A Narrative Review. <i>Front Physiol</i> . 2018 Jun 5;9: 692.	Wrong publication type
9	2018	Semenov AG, Feygina EE. Standardization of BNP and NT-proBNP Immunoassays in Light of the Diverse and Complex Nature of Circulating BNP-Related Peptides. <i>Adv Clin Chem</i> . 2018;85:1-30.	Wrong publication type
10	2018	Kuwahara K, Nakagawa Y, Nishikimi T. Cutting Edge of Brain Natriuretic Peptide (BNP) Research - The Diversity of BNP Immunoreactivity and Its Clinical Relevance. <i>Circ J</i> . 2018 Sep 25;82(10):2455-2461.	Wrong publication type

No.	Year	Author/Title	Reason
11	2018	Zhang ZL, Li R, Yang FY, Xi L. Natriuretic peptide family as diagnostic/prognostic biomarker and treatment modality in management of adult and geriatric patients with heart failure: remaining issues and challenges. <i>J Geriatr Cardiol.</i> 2018 Aug;15(8):540-546.	Wrong publication type
12	2017	Saenger AK, Rodriguez-Fraga O, Ler R, Ordonez-Llanos J, Jaffe AS, Goetze JP, Apple FS. Specificity of B-Type Natriuretic Peptide Assays: Cross-Reactivity with Different BNP, NT-proBNP, and proBNP Peptides. <i>Clin Chem.</i> 2017 Jan;63(1):351-358.	Wrong focus
13	2017	Favresse J, Gruson D. Natriuretic peptides: degradation, circulating forms, dosages and new therapeutic approaches. <i>Ann Biol Clin (Paris).</i> 2017 Jun 1;75(3):259-267.	Wrong language
14	2017	Clerico A, Zaninotto M, Passino C, Plebani M. New issues on measurement of B-type natriuretic peptides. <i>Clin Chem Lab Med.</i> 2017 Nov 27;56(1):32-39.	Wrong publication type
15	2017	Hammerer-Lercher A, Collinson PO, Suvisaari J, Christenson RH, Pulkki K, van Dieijen-Visser MP, Duff CJ, Baum H, Stavljenic-Rukavina A, Aakre KM, Langlois MR, Stankovic S, Laitinen P. Are Heart Failure Management Recommendations and Guidelines Followed in Laboratory Medicine in Europe and North America? The Cardiac Marker Guideline Uptake in Europe (CARMAGUE) Study. <i>J Appl Lab Med.</i> 2017 Mar 1;1(5):483-493.	Wrong focus
16	2017	Vasile VC, Jaffe AS. Natriuretic Peptides and Analytical Barriers. <i>Clin Chem.</i> 2017 Jan;63(1):50-58.	Wrong publication type
17	2016	Semenov AG, Katrukha AG. Analytical Issues with Natriuretic Peptides - has this been Overly Simplified? <i>EJIFCC.</i> 2016 Aug 1;27(3):189-207.	Wrong publication type
18	2016	Maalouf R, Bailey S. A review on B-type natriuretic peptide monitoring: assays and biosensors. <i>Heart Fail Rev.</i> 2016 Sep;21(5):567-78.	Wrong focus
19	2016	Emdin M, Mirizzi G, Pastormerlo LE, Poletti R, Giannelli E, Prontera C, Passino C, Vergaro G. The search for efficient diagnostic and prognostic biomarkers of heart failure. <i>Future Cardiol.</i> 2016 May;12(3):327-37.	Wrong publication type
20	2016	Clerico A, Passino C, Franzini M, Emdin M. Natriuretic peptides as biomarkers of cardiac endocrine function in heart failure: new challenges and perspectives. <i>Future Cardiol.</i> 2016 Sep;12(5):573-84	Wrong publication type
21	2016	Chappell DL, Lee AY, Bernstein HS, Lassman ME, Laterza OF. Development and validation of an IA-LC/MS method to quantitate active and total B-type natriuretic peptide in human plasma. <i>Bioanalysis.</i> 2016 Nov; 8 (22):2341-2349.	Wrong focus
22	2016	Khezri BS, Carlsson L, Larsson A. Evaluation of the Alere NT-proBNP Test for Point of Care Testing. <i>J Clin Lab Anal.</i> 2016 Jul; 30(4):290-2.	Wrong focus
23	2015	Clerico A, Franzini M, Masotti S, Prontera C, Passino C. State of the art of immunoassay methods for B-type natriuretic peptides: An update. <i>Crit Rev Clin Lab Sci.</i> 2015; 52 (2): 56-69.	Wrong publication type
24	2015	Clerico A, Passino C, Franzini M, Emdin M. Cardiac biomarker testing in the clinical laboratory: where do we stand? General overview of the methodology with special emphasis on natriuretic peptides. <i>Clin Chim Acta.</i> 2015 Mar 30; 443: 17-24.	Wrong publication type
25	2015	Heil B, Tang WH. Biomarkers: Their potential in the diagnosis and treatment of heart failure. <i>Cleve Clin J Med.</i> 2015 Dec;82(12 Suppl 2):S28-35.	Wrong publication type

No.	Year	Author/Title	Reason
26	2015	Collin-Chavagnac D, Dehoux M, Schellenberg F, Cauliez B, Maupas-Schwalm F, Lefevre G; Société Française de Biologie Clinique Cardiac Markers Working Group. Head-to-head comparison of 10 natriuretic peptide assays. <i>Clin Chem Lab Med</i> . 2015 Oct;53(11):1825-37.	Wrong focus
27	2013	Maries L, Manitiu I. Diagnostic and prognostic values of B-type natriuretic peptides (BNP) and N-terminal fragment brain natriuretic peptides (NT-pro-BNP). <i>Cardiovasc J Afr</i> . 2013 Aug; 24 (7):286-9.	Wrong publication type
28	2013	Zhang X, Wang W, Wang Q, Yang Y, Wen D, Yang Z, Lan H, Li F, Ouyang N, Kan L, Suo M, Yan H. Analytical performances and heart failure research of the BNP and NT-proBNP assays on the Cobas E601 and ADVIA Centaur. <i>Clin Lab</i> . 2013; 59 (7-8):715-25.	Wrong focus
29	2012	Peake RW, Turner HE, Leaper W, Deans KA, Hannah A, Croal BL. Comparison of sample types for N-terminal pro-B-type natriuretic peptide measured on the Siemens Immulite 2500 and Dimension Vista LOCI methods. <i>Ann Clin Biochem</i> . 2012 Sep;49(Pt 5):494-6.	Wrong focus
30	2012	Thygesen K, Mair J, Mueller C, Huber K, et al. Study Group on Biomarkers in Cardiology of the ESC Working Group on Acute Cardiac Care. Recommendations for the use of natriuretic peptides in acute cardiac care: a position statement from the Study Group on Biomarkers in Cardiology of the ESC Working Group on Acute Cardiac Care. <i>Eur Heart J</i> . 2012 Aug;33(16):2001-6.	Wrong publication type
31	2012	Goetze JP. B-type natriuretic peptide: from posttranslational processing to clinical measurement. <i>Clin Chem</i> . 2012 Jan;58(1):83-91.	Wrong publication type
32	2012	Clerico A, Vittorini S, Passino C. Circulating forms of the b-type natriuretic peptide prohormone: pathophysiological and clinical considerations. <i>Adv Clin Chem</i> . 2012;58:31-44.	Wrong publication type
33	2012	Clerico A, Zaninotto M, Prontera C, Giovannini S, Ndreu R, Franzini M, Zucchelli GC, Plebani M; Study Group on Cardiovascular Risk Biomarkers of the Italian Society of Clinical Biochemistry. State of the art of BNP and NT-proBNP immunoassays: the CardioOrmoCheck study. <i>Clin Chim Acta</i> . 2012 Dec 24;414:112-9.	Wrong focus
34	2011	Gruson D, Lindberg C. Laboratory medicine: the precursors strike back. <i>Acta Clin Belg</i> . 2011 May-Jun;66(3):216-20.	Wrong publication type
35	2011	Gopal DJ, Iqbal MN, Maisel A. Updating the role of natriuretic peptide levels in cardiovascular disease. <i>Postgrad Med</i> . 2011 Nov;123(6):102-13.	Wrong publication type
36	2011	Clerico A, Vittorini S, Passino C. Measurement of the pro-hormone of brain type natriuretic peptide (proBNP): methodological considerations and pathophysiological relevance. <i>Clin Chem Lab Med</i> . 2011 Aug 26;49(12):1949-54.	Wrong publication type
37	2011	Kelder JC, Cramer MJ, Verweij WM, Grobbee DE, Hoes AW. Clinical utility of three B-type natriuretic peptide assays for the initial diagnostic assessment of new slow-onset heart failure. <i>J Card Fail</i> . 2011 Sep;17(9):729-34.	Wrong focus

