

Αντιδραστήρια suPARnostic® TurbiLatex Reagents Οδηγίες χρήσης

REF T001

Η ονομασία suPARnostic® και το
λογότυπο ViroGates είναι
σήματα κατατεθέντα της
ViroGates A/S Δανία.
©2008 ViroGates.
Με την επιφύλαξη παντός



CE IVD

ViroGates A/S
Banevænget 13
Birkerød 3460,
Δανία
Τηλ.: +45 2113 1336
www.virogates.com

Αυτό το προϊόν προστατεύεται από ένα ή περισσότερα διπλώματα ευρεσιτεχνίας καταχωρημένα στις ΗΠΑ, την Ευρώπη ή/και άλλες χώρες.

Το προϊόν T001 είναι επικυρωμένο στο αυτοματοποιημένο όργανο cobas c III της Roche (η ονομασία cobas® είναι εμπορικό σήμα της Roche), και οι παρούσες οδηγίες χρήσης αφορούν αποκλειστικά τον συγκεκριμένο βιοχημικό αναλυτή.

Ανατρέξτε στην ιστοσελίδα <http://www.virogates.com> για τις οδηγίες χρήσης που αφορούν άλλους βιοχημικούς αναλυτές και σε άλλες γλώσσες. Εναλλακτικά, επικοινωνήστε με τον τοπικό σας διανομέα για οδηγίες στη γλώσσα σας.

ΠΡΟΒΛΕΠΟΜΕΝΗ ΧΡΗΣΗ

Για διαγνωστική χρήση in vitro.

Τα αντιδραστήρια suPARnostic® TurbiLatex Reagents αποτελούν μια in vitro διαγνωστική δοκιμασία και χρησιμοποιούνται για τον προσδιορισμό των επιπέδων του διαλυτού υποδοχέα του ενεργοποιητή του πλάσμινογόνου τύπου ουροκινάσης (suPAR) σε ανθρώπινο πλάσμα με K2-EDTA και λιθιούχο ηπαρίνη σε αυτοματοποιημένους βιοχημικούς αναλυτές. Η εξέταση suPARnostic® TurbiLatex είναι μια ποσοτική εξέταση που μετρά τα επίπεδα του suPAR σε ng/mL. Προορίζεται να χρησιμοποιείται επικουρικά στην ανίχνευση και αξιολόγηση φλεγμονωδών διαταραχών και της ανοσιακής ενεργοποίησης.

ΠΡΟΒΛΕΠΟΜΕΝΟΣ ΧΡΗΣΤΗΣ ΚΑΙ ΑΣΘΕΝΗΣ

Για επαγγελματική χρήση.

Οι τυπικοί χρήστες είναι τεχνικοί εργαστηρίων που απασχολούνται σε κεντρικά εργαστήρια.

Οι τυπικοί ασθενείς είναι αυτοί που προσέρχονται σε Τμήματα Επειγόντων Περιστατικών (ΤΕΠ) ή αυτοί που νοσηλεύονται σε Μονάδες Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ).

Επείγουσα ιατρική

Σε μη επιλεγμένους ασθενείς που χρήζουν άμεσης φροντίδας, η εξέταση suPARnostic® TurbiLatex χρησιμοποιείται για να προσδιοριστεί το επίπεδο της φλεγμονής και της ανοσιακής ενεργοποίησης, ώστε, σε συνδυασμό με τα κλινικά ευρήματα και τα αποτελέσματα των άλλων εργαστηριακών εξετάσεων, να υποστηριχθούν αποφάσεις διαλογής.

COVID-19

Σε ασθενείς με επιβεβαιωμένη λοίμωξη από τον ιό που ευθύνεται για την COVID-19, η εξέταση suPARnostic® TurbiLatex χρησιμοποιείται για να προσδιοριστεί το επίπεδο της φλεγμονής και της ανοσιακής ενεργοποίησης, ώστε, σε συνδυασμό με τα κλινικά ευρήματα και τα αποτελέσματα των άλλων εργαστηριακών εξετάσεων, να διευκολυνθεί η εκτίμηση του κινδύνου αναπνευστικής ανεπάρκειας με ανάγκη μηχανικού αερισμού.

Ο suPAR ΕΙΝΑΙ ΔΕΙΚΤΗΣ ΤΗΣ ΕΞΕΛΙΞΗΣ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ

Ο suPAR είναι η διαλυτή μορφή του υποδοχέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου τύπου ουροκινάσης (uPAR). Η ποσότητα του suPAR είναι μέτρο ανοσιακής ενεργοποίησης και φλεγμονής.¹ Το suPAR αποτελεί βιοδείκτη που αυξάνει με την παρουσία και τη βαρύτητα της νόσου.

Σε μη επιλεγμένους ασθενείς των ΤΕΠ, το suPAR έχει υψηλή αρνητική προβλεπτική αξία για τον αποκλεισμό της εξέλιξης της νόσου². Αυτό σημαίνει ότι οι ασθενείς με χαμηλά επίπεδα suPAR (<4 ng/mL) έχουν καλή πρόγνωση και χαμηλό κίνδυνο επανεισαγωγής στο νοσοκομείο και θνησιμότητας³, γεγονός που υποστηρίζει την απόφαση για εξιτήριο του ασθενούς. Αντιθέτως, τα υψηλά επίπεδα του suPAR (>6 ng/mL) αποτελούν ισχυρό δείκτη χρόνιας φλεγμονής και υποκείμενου κινδύνου δυσμενών εκβάσεων, συμπεριλαμβανομένης της βραχυπρόθεσμης θνησιμότητας (στο νοσοκομείο, στις 30 ή στις 90 ημέρες)², και υποστηρίζουν την απόφαση για περαιτέρω εξέταση του ασθενούς.

Η χρήση του suPAR στην συνήθη κλινική πρακτική προσφέρει σημαντικές επιπρόσθετες γνώσεις στην τυπική εκτίμηση των ασθενών με οξείες παθήσεις πριν από την εισαγωγή τους στο νοσοκομείο, η οποία βασίζεται σε συστήματα βαθμολόγησης πρώιμης προειδοποίησης και σε τυπικές παραμέτρους. Κατ'αυτόν τον τρόπο, ο suPAR έχει ευρεία εφαρμογή, π.χ., στο ΤΕΠ, ειδικά σε ό,τι αφορά τις αποφάσεις για εξιτήριο των ασθενών και τον εντοπισμό φλεγμονώδους νόσου που διέλαθε της διάγνωσης.

Μια τυχαίοποιημένη κατά συστάδες παρεμβατική μελέτη έδειξε ότι η υπερ-διαλογή ή η υπο-διαλογή των ασθενών βάσει των επιπέδων του suPAR αύξησε τον αριθμό των ασθενών που λάμβαναν εξιτήριο (χαμηλού κινδύνου) κατά 34%⁴ και μείωσε τις ημέρες κλινήρους νοσηλείας στο νοσοκομείο⁵.

Σε ασθενείς με επιβεβαιωμένη νόσο COVID-19, επίπεδα του suPAR κάτω των 4 ng/mL υποδηλώνουν χαμηλό κίνδυνο ανάπτυξης αναπνευστικής ανεπάρκειας, οπότε οι ασθενείς μπορούν να λάβουν εξιτήριο και να ακολουθήσει κατ' οίκον περιορισμός.⁶

ΑΡΧΕΣ ΤΗΣ ΕΞΕΤΑΣΗΣ

Η εξέταση suPARnostic® TurbiLatex είναι μια ενισχυόμενη από σωματίδια θολοσιμετρική ανοσοδοκιμασία (PETIA) για τον ποσοτικό προσδιορισμό του suPAR σε δείγματα ανθρώπινου πλάσματος. Τα ενισχυμένα με λατέξ σωματίδια που είναι επικαλυμμένα με αντισώματα κατά του suPAR (ποντικού/αρουραίου) στο αντιδραστήριο συγκολλούνται με τον suPAR που υπάρχει στο δείγμα. Κατά τη διάρκεια της επώασης σχηματίζεται ένα σύμπλεγμα αντιγόνου-αντισώματος. Το μέγεθος του συμπλέγματος εκτιμάται με τη χρήση τεχνολογίας φασματομετρίας σε μήκος κύματος εύρους 570-590 nm. Ο βαθμός της θολερότητας που προκαλείται από τη συγκόλληση είναι ένα μέτρο του suPAR στο δείγμα. Όσο μεγαλύτερη είναι η ποσότητα του suPAR, τόσο μεγαλύτερη είναι η θολερότητα.

ΑΝΤΙΔΡΑΣΤΗΡΙΑ ΚΑΙ ΥΛΙΚΑ

Αντιδραστήρια που παρέχονται:

- Αντιδραστήριο 1: Ρυθμιστικό διάλυμα αραίωσης [ρυθμιστικό διάλυμα γλυκίνης (pH 8,2) και συντηρητικά]
- Αντιδραστήριο 2: Αντιδραστήριο σωματιδίων λατέξ [ρυθμιστικό διάλυμα φωσφορικών (pH 6,1), σωματίδια λατέξ επικαλυμμένα με αντισώματα κατά του suPAR και συντηρητικά]

Αυτό το κιτ αποτελείται από ένα έτοιμο προς χρήση Αντιδραστήριο 1 ρυθμιστικού διαλύματος αραίωσης και από ένα έτοιμο προς χρήση Αντιδραστήριο 2 διαλύματος σωματιδίων λατέξ επικαλυμμένων με αντισώματα κατά του suPAR.

Ο όγκος που αναγράφεται παρακάτω είναι επαρκής για μια πλήρη κασέτα για τους αναλυτές χημείας cobas c III της Roche.

Προϊόν/Ρυθμιστικό διάλυμα	Αντιδραστήριο 1	Αντιδραστήριο 2	Αρ. εξετάσεων
T001 (c III)	20 mL	8 mL	100*

*Ο αρ. εξετάσεων αναφέρεται στις μετρήσεις που είναι διαθέσιμες για εξέταση δειγμάτων όταν όλη η ποσότητα των αντιδραστηρίων έχει μεταφερθεί σε μια κενή κασέτα. Οι όγκοι των αντιδραστηρίων περιλαμβάνουν επιπλέον τους νεκρούς όγκους των κασετών, ενώ 12 εξετάσεις χρησιμοποιούνται για τη βαθμονόμηση. Οι κασέτες προορίζονται να χρησιμοποιούνται μία φορά.

Υλικά που απαιτούνται αλλά δεν παρέχονται.

- Βαθμονομητές suPARnostic® TurbiLatex Calibrators
- Οροί ελέγχου suPARnostic® TurbiLatex Controls
- Αναλυτής cobas c III της Roche Diagnostic
- Κενές κασέτες για τον αναλυτή cobas c III της Roche
- Γενικός εργαστηριακός εξοπλισμός

ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ

Για επαγγελματική εργαστηριακή χρήση.

Για διαγνωστική χρήση *in vitro*. Τηρείτε τις τυπικές προφυλάξεις που απαιτούνται για τον χειρισμό όλων των εργαστηριακών αντιδραστηρίων. Η απόρριψη όλων των απόβλητων υλικών θα πρέπει να συμμορφώνεται με τις τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες. Το φύλλο δεδομένων ασφάλειας είναι διαθέσιμο στους επαγγελματίες χρήστες κατόπιν αιτήματος.

- Μη χρησιμοποιείτε τα στοιχεία του κιτ πέραν της αναγραφόμενης ημερομηνίας λήξης του κιτ.
- Μην καταψύχετε τα στοιχεία του κιτ.
- Μην αναμιγνύετε αντιδραστήρια από διαφορετικές παρτίδες κιτ.
- Μην εναλλάσσετε τα καπάκια των δοχείων των αντιδραστηρίων, καθώς αυτό μπορεί να προκαλέσει επιμολύνσεις ή μπέρδεμα.
- Μη χρησιμοποιείτε την πιπέτα με το στόμα και μην καταπίνετε τα αντιδραστήρια.
- Μην καπνίζετε, τρώτε ή πίνετε όταν διενεργείτε τη δοκιμασία ή σε περιοχές όπου χρησιμοποιούνται δείγματα και αντιδραστήρια.
- Μην αναμιγνύετε δείγματα πλάσματος διαφορετικών ασθενών ή δείγματα από διαφορετικές αιμοληψίες του ίδιου ασθενούς.
- Τα ανθρώπινα δείγματα μπορεί να είναι μολυσμένα από μολυσματικούς παράγοντες. Συνεπώς, μην τα καταπίνετε, μην εκθέτετε ανοιχτά τραύματα σε αυτά και μην αναπνέετε τα αερολύματά τους.
- Φοράτε προστατευτικά γάντια και απορρίψτε τα βιολογικά δείγματα σύμφωνα με τους κανονισμούς.
- Λαμβάνετε υπόψη την πιθανότητα αραίωσης του suPAR σε περίπτωση μετάγγισης, έγχυσης ή παρόμοιας διαδικασίας.

ΦΥΛΑΞΗ ΚΑΙ ΧΕΙΡΙΣΜΟΣ

Το κιτ αντιδραστηρίων suPARnostic® TurbiLatex Reagents θα πρέπει να φυλάσσεται στους 2-8 °C - μην καταψύχετε.

Πριν από τη χρήση, ελέγξτε την ημερομηνία λήξης στην ετικέτα.

Τα αντιδραστήρια suPARnostic® Reagents παράγονται με ωφέλιμη διάρκεια ζωής 2 ετών από την ημερομηνία παραγωγής.

Τα αντιδραστήρια είναι σταθερά για 8 εβδομάδες στον αναλυτή εφόσον παραμένουν στους 2-8 °C και διενεργείται τουλάχιστον μηνιαία βαθμονόμηση.

Σε περίπτωση εσφαλμένης φύλαξης, η σταθερότητα του αντιδραστηρίου μπορεί να επηρεαστεί και μπορεί να μην είναι αποτελεσματικό και να ληφθούν παραπλανητικά αποτελέσματα. Εάν εμφανιστεί οποιοσδήποτε χρωματισμός ή ίζημα, απορρίψτε τα αντιδραστήρια.

ΣΥΛΛΟΓΗ ΚΑΙ ΠΡΟΕΤΟΙΜΑΣΙΑ ΔΕΙΓΜΑΤΩΝ

Η συλλογή δειγμάτων αίματος σε K2-EDTA και λιθιούχο ηπαρίνη έχει επικυρωθεί.

Η συλλογή των δειγμάτων αίματος θα πρέπει να πραγματοποιείται από αρμόδιο προσωπικό με τη χρήση εγκεκριμένων τεχνικών φλεβοκέντησης.

Για την προετοιμασία των δειγμάτων πλάσματος, αναρροφήστε ολικό αίμα σε σωληνάριο συλλογής αίματος που περιέχει αντιπηκτικό K2-EDTA ή λιθιούχο ηπαρίνη. Κατόπιν, φυγοκεντρήστε το αίμα σε 3.000 x g για χρονική διάρκεια μεταξύ 1-10 λεπτών ή έως ότου τα κύτταρα του αίματος και το πλάσμα διαχωριστούν.

Φροντίστε ώστε τα δείγματα, οι βαθμονομητές και οι οροί ελέγχου έχουν θερμοκρασία δωματίου πριν από τη μέτρηση.

Λόγω των επιδράσεων μιας πιθανής εξάτμισης όταν είναι φορτωμένα στο όργανο, τα δείγματα, οι βαθμονομητές και οι οροί ελέγχου θα πρέπει να υποβάλλονται σε ανάλυση εντός 2 ωρών.

ΣΗΜΕΙΩΣΗ: Μη χρησιμοποιείτε αιμολυμένα, επιμολυσμένα ή υπερλιπαιμικά δείγματα.

ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΔΟΚΙΜΑΣΙΑΣ

- 1) Εγκαταστήστε τη μέθοδο suPARnostic® σε έναν αναλυτή cobas c III της Roche, χρησιμοποιώντας τις παραμέτρους εφαρμογής που παρέχονται στο τέλος του παρόντος σημειώματος.
- 2) Φορτώστε τα αντιδραστήρια στον αναλυτή.
- 3) Φορτώστε τα απομονωθέντα δείγματα πλάσματος απευθείας στον αναλυτή
- 4) Η διάρκεια κάθε εκτέλεσης της δοκιμασίας είναι 10 λεπτά.
1^η επώαση: 150 µL Αντιδραστηρίου 1 με 10 µL δείγματος.
2^η επώαση: Πρόσθεση 50 µL Αντιδραστηρίου 2 στο μείγμα και σχηματισμός συμπλεγμάτων αντιγόνου-αντισώματος.
- 5) Μέτρηση της θολρότητας του δείγματος σε καθορισμένα χρονικά διαστήματα σε μήκος κύματος 583 nm.
- 6) Τα αποτελέσματα προσδιορίζονται μέσω μιας καμπύλης βαθμονόμησης που δημιουργείται μέσω της ανάλυσης μιας ομάδας βαθμονομητών (#T002) με γνωστή συγκέντρωση suPAR.
- 7) Το αποτέλεσμα της μέτρησης υπολογίζεται μέσω του προσδιορισμού της διαφοράς των τιμών απορρόφησης σε 2 σημεία ανάγνωσης. Ο αναλυτής υπολογίζει αυτόματα τη συγκέντρωση του αναλύτη σε κάθε δείγμα σε ng/mL.

ΒΑΘΜΟΝΟΜΗΣΗ

Για τη βαθμονόμηση πρέπει να χρησιμοποιούνται οι βαθμονομητές suPARnostic® TurbiLatex Calibrators (#T002) σε συνδυασμό με το κιτ αντιδραστηρίων suPARnostic® TurbiLatex Reagents. Συνιστάται η επανάληψη της βαθμονόμησης τουλάχιστον κάθε μήνα. Επιπλέον, όταν χρησιμοποιείται μια νέα παρτίδα αντιδραστηρίων suPARnostic® TurbiLatex Reagents απαιτείται βαθμονόμηση. Η βαθμονόμηση πραγματοποιείται σύμφωνα με τις οδηγίες που παρέχονται μαζί με τους βαθμονομητές suPARnostic® TurbiLatex Calibrators.

ΕΛΕΓΧΟΣ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ

Μετά από κάθε βαθμονόμηση, θα πρέπει να διενεργείται έλεγχος ποιότητας των αντιδραστηρίων suPARnostic® TurbiLatex Reagents με τους ορούς ελέγχου suPARnostic® TurbiLatex Controls (T003) σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του νοσοκομείου. Εάν οι τιμές QC υπερβαίνουν το καθιερωμένο ανώτερο/κατώτερο όριο του εύρους, το εργαστήριο θα πρέπει να προβεί σε διορθωτικές ενέργειες.

ΕΡΜΗΝΕΙΑ ΤΩΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ

Επίπεδα του suPAR και τιμές αποκοπής

Ασθενείς που χρήζουν άμεσης ιατρικής φροντίδας και κίνδυνος θνησιμότητας στις 90 ημέρες

Οι τιμές αποκοπής για την ερμηνεία των αποτελεσμάτων σε ασθενείς που χρήζουν άμεσης φροντίδας προσδιορίστηκαν βάσει των μετρήσεων αναφοράς του suPAR σε 990 ασθενείς που προσήλθαν στα ΤΕΠ σε μια πολυκεντρική δοκιμή στην Ισπανία.¹⁴ Η διάμεση ηλικία ήταν 68 έτη (53-81), το 50,8% ήταν άνδρες, η διάμεση τιμή του suPAR ήταν 3,8 ng/mL (διατεταρτημοριακό εύρος 2,8-6,0). Συνολικά, κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης των 90 ημερών, απεβίωσαν 47 ασθενείς. Από τους 990 ασθενείς, οι 520 (52,5%) είχαν τιμές suPAR κάτω των 4,0 ng/mL. Οι ασθενείς με τιμές suPAR <4,0 ng/mL διέτρεχαν χαμηλό κίνδυνο θνησιμότητας στις 90 ημέρες (N=5, 0,96%), με αποτέλεσμα μια αρνητική προβλεπτική τιμή (NPV) της τάξης του 99,0%, με ευαισθησία 89,4% και ειδικότητα 54,6%. Από τους ασθενείς με τιμές suPAR >6,0 ng/mL (N=245) (24,8%), 33 ασθενείς απεβίωσαν κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης των 90 ημερών (13,5%), με αποτέλεσμα μια θετική προβλεπτική τιμή (PPV) της τάξης του 13,5%, με ευαισθησία 70,2% και ειδικότητα 77,5%.

	Παρακολούθηση διάρκειας 90 ημερών		Σύνολο	PPV	NPV
	Απεβίωσαν	Επιβίωσαν			
Υψηλού κινδύνου (suPAR >6,0 ng/mL)	33	212	245	13,5%	
Ενδιάμεσου κινδύνου (suPAR 4,0-6,0 ng/mL)	9	216	225		
Χαμηλού κινδύνου (suPAR <4,0 ng/mL)	5	515	520		99,0%
Σύνολο	47	943	990		
Ευαισθησία/ειδικότητα (<4,0 ng/mL)	89,4%	54,6%			
Ευαισθησία/ειδικότητα (>6,0 ng/mL)	70,2%	77,5%			

Πίνακας 1: Θνησιμότητα στις 90 ημέρες σύμφωνα με τις τιμές αποκοπής του suPAR σε μια πολυκεντρική μελέτη στην Ισπανία.

Η COVID-19 και ο κίνδυνος αναπνευστικής ανεπάρκειας

Στους ασθενείς που είχαν θετικά αποτελέσματα για τον ιό που ευθύνεται για την COVID-19, οι μετρήσεις αναφοράς του suPAR λήφθηκαν εντός 48 ωρών μετά την προσέλευση των ασθενών στο νοσοκομείο⁶. Ως αναπνευστική ανεπάρκεια ορίστηκε η ανάγκη για μηχανικό αερισμό εντός 2 εβδομάδων. Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν 57 ασθενείς, οι 21 από τους οποίους ανέπτυξαν αναπνευστική ανεπάρκεια. Κανείς από τους ασθενείς με τιμές suPAR κάτω των 4,0 ng/mL δεν ανέπτυξε αναπνευστική ανεπάρκεια, με αποτέλεσμα μια NPV της τάξης του 100%, με ευαισθησία 100% και ειδικότητα 36,1%. Από τους 21 ασθενείς που ανέπτυξαν αναπνευστική ανεπάρκεια, οι 18 είχαν επίπεδα αναφοράς suPAR άνω των 6,0 ng/mL, με αποτέλεσμα μια PPV της τάξης του 85,7%, με ευαισθησία 85,7% και ειδικότητα 81,3%.

Επίπεδο του suPAR	Ερμηνεία, ΤΕΠ και COVID-19
<4,0 ng/mL	Χαμηλού κινδύνου <ul style="list-style-type: none"> - Υποστήριξη απόφασης για εξιτήριο. - Η υποκείμενη κατάσταση της υγείας είναι καλή και η πρόγνωση για επιβίωση είναι υψηλή. - Χαμηλού κινδύνου για αναπνευστική ανεπάρκεια και ανάγκη μηχανικού αερισμού σε ασθενείς με COVID-19.
4,0-6,0 ng/mL	Ενδιάμεσου κινδύνου <ul style="list-style-type: none"> - Υπάρχει κάποια ενεργότητα νόσου ή συννοσηρότητα. - Αναμένονται κάποιες επανεισαγωγές και θνησιμότητα μετά από έξι μήνες παρακολούθησης. - Ενδιάμεσου κινδύνου για αναπνευστική ανεπάρκεια και ανάγκη μηχανικού αερισμού σε ασθενείς με COVID-19.
>6,0 ng/mL	Υψηλού κινδύνου <ul style="list-style-type: none"> - Απαιτείται κλινική φροντίδα -υψηλός κίνδυνος θνησιμότητας. - Υποστήριξη απόφασης για εισαγωγή και θεραπευτική αντιμετώπιση - Υψηλού κινδύνου για αναπνευστική ανεπάρκεια και ανάγκη μηχανικού αερισμού σε ασθενείς με COVID-19.

Πίνακας 2: Απλοποιημένο σχήμα κλινικών αποφάσεων βάσει του suPAR^{6,14}.

ANAMENOMENES TIMEΣ ΣΕ ΥΓΙΗ ΑΤΟΜΑ

Όλα τα άτομα έχουν μετρήσιμα επίπεδα suPAR. Σε υγιείς αιμοδότες (N=9305), το διάμεσο επίπεδο του suPAR για άνδρες ηλικίας 18-65 ετών είναι 2,2 ng/mL (διάστημα 25-75% από 1,8-2,9 ng/mL)⁷, ενώ για γυναίκες ηλικίας 18-65 ετών είναι 2,6 ng/mL (διάστημα 25-75% από 2,1-3,2 ng/mL)⁷, για ασθενείς που προσέρχονται στα ΤΕΠ το επίπεδο του suPAR είναι περίπου 3,0-6,0 ng/mL^{2,3,8}. Σε ασθενείς με βαριά νόσο και οργανική ανεπάρκεια, η τιμή του suPAR είναι συχνά διψήφια^{9,10}. Όσο υψηλότερο είναι το επίπεδο, τόσο μεγαλύτερος είναι ο κίνδυνος εξέλιξης της νόσου και τόσο χειρότερη είναι η πρόγνωση.

ΚΛΙΝΙΚΗ ΑΠΟΔΟΣΗ

Επικύρωση των τιμών αποκοπής

Ασθενείς που χρήζουν άμεσης ιατρικής φροντίδας

Τα κλινικά δεδομένα για την επικύρωση προέρχονται από μια προοπτική μελέτη παρατήρησης σε μη επιλεγμένους ασθενείς με οξείες παθήσεις που προσήλθαν στο ΤΕΠ του Νοσοκομείου Mikkeli Hospital στη Φινλανδία.¹¹ Συμπεριλήφθηκαν 1.747 ασθενείς με οξείες παθήσεις, και τα επίπεδα του suPAR μετρήθηκαν με χρήση της εξέτασης suPARnostic® Turbilatex. Η διάμεση ηλικία ήταν 70 (IQR: 57-79), και το 51,4% ήταν άνδρες. Από τους ασθενείς με τιμές suPAR κάτω των 4,0 ng/mL (N=804, 46,0%), οι 8 (1,0%) ασθενείς απεβίωσαν εντός της περιόδου παρακολούθησης των 90 ημερών, με αποτέλεσμα μια αρνητική προβλεπτική τιμή (NPV) της τάξης του 99,0%, με ευαισθησία 94,2% και ειδικότητα 47,9%. Από τους ασθενείς με τιμές suPAR άνω των 6,0 ng/mL (N=429, 24,6%), οι 87 (20,3%) ασθενείς απεβίωσαν εντός της περιόδου παρακολούθησης των 90 ημερών, με αποτέλεσμα μια θετική προβλεπτική τιμή (PPV) της τάξης του 20,1%, με ευαισθησία 63,0% και ειδικότητα 78,7%. Τα δεδομένα για την περίοδο παρακολούθησης των 90 ημερών παρουσιάζονται στον Πίνακα 3.

	Παρακολούθηση διάρκειας 90 ημερών		Σύνολο	PPV	NPV
	Απεβίωσαν	Επιβίωσαν			
Υψηλού κινδύνου (suPAR >6,0 ng/mL)	87	342	429	20,3%	
Ενδιάμεσου κινδύνου (suPAR 4,0–6,0 ng/mL)	43	471	514		
Χαμηλού κινδύνου (suPAR <4,0 ng/mL)	8	796	804		99,0%
Σύνολο	138	1.609	1.747		
Ευαισθησία/ειδικότητα (<4,0 ng/mL)	94,2%	49,5%			
Ευαισθησία/ειδικότητα (>6,0 ng/mL)	63,0%	78,7%			

Πίνακας 3: Θνησιμότητα στις 90 ημέρες σε ασθενείς με οξείες παθήσεις από μια μελέτη επικύρωσης στη Φινλανδία.

COVID-19

Τα κλινικά δεδομένα για την επικύρωση προέρχονται από μια προοπτική μελέτη παρατήρησης στο Νοσοκομείο Mikkelin Central Hospital στη Φινλανδία, με χρήση της εξέτασης suPARnostic® TurbiLatex σε ένα όργανο cobas c III. Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν 100 ασθενείς με οξείες παθήσεις που είχαν θετικά αποτελέσματα για τον ιό SARS-CoV-2 στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών του Νοσοκομείου Mikkelin Central Hospital στη Φινλανδία.⁷

Τα αποτελέσματα της επικύρωσης του suPAR για τη διαστρωμάτωση των ασθενών με COVID-19 σε ό,τι αφορά την ανάπτυξη βαριάς αναπνευστικής ανεπάρκειας και την ανάγκη για μηχανικό αερισμό παρουσιάζονται στον Πίνακα 4.

	Παρακολούθηση διάρκειας 90 ημερών		Σύνολο	PPV	NPV
	Απεβίωσαν	Επιβίωσαν			
Υψηλού κινδύνου (suPAR >6,0 ng/mL)	5	44	429	10,2%	
Ενδιάμεσου κινδύνου (suPAR 4,0–6,0 ng/mL)	0	27	27		
Χαμηλού κινδύνου (suPAR <4,0 ng/mL)	0	24	24		100%
Σύνολο	5	95	100		
Ευαισθησία/ειδικότητα (<4,0 ng/mL)	100%	25,3%			
Ευαισθησία/ειδικότητα (>6,0 ng/mL)	100%	53,7%			

Πίνακας 4: Ανάπτυξη αναπνευστικής ανεπάρκειας στις 90 ημέρες σε ασθενείς με COVID-19 σύμφωνα με τις τιμές αποκοπής του suPAR.

ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ

Η κλινική πρόγνωση δεν πρέπει να βασίζεται αποκλειστικά στο αποτέλεσμα της εξέτασης suPARnostic® TurbiLatex. Αντιθέτως, η ερμηνεία των αποτελεσμάτων πρέπει να γίνεται λαμβάνοντας υπόψη το κλινικό ιστορικό του ασθενούς και τα αποτελέσματα άλλων διαγνωστικών εξετάσεων.

ΑΝΑΛΥΤΙΚΗ ΑΠΟΔΟΣΗ

ΣΤΑΘΕΡΟΤΗΤΑ ΔΕΙΓΜΑΤΩΝ

Τα δείγματα αίματος θα πρέπει να τοποθετούνται στο όργανο για αυτοματοποιημένη αιμοληψία εντός 2 ωρών από τη λήψη τους προκειμένου να αποφευχθεί τυχόν αιμόλυση.

Τα δείγματα θα πρέπει κατά προτίμηση να αναλύονται το συντομότερο δυνατό, αλλά τα δείγματα πλάσματος με K2-EDTA και λιθιούχο ηπαρίνη είναι σταθερά για:

- 24 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου (20-25 °C).
- 3 ημέρες στους 2-8 °C.
- στους -20°C για πιο παρατεταμένη φύλαξη.

Η συγκέντρωση του suPAR σε ένα δείγμα δεν επηρεάζεται από πέντε κύκλους κατάψυξης/απόψυξης σε διάρκεια 5 ημερών.

ΑΠΑΙΤΟΥΜΕΝΗ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ

Για τη χρήση των αντιδραστηρίων suPARnostic® TurbiLatex Reagents, απαιτείται ο χρήστης να είναι πλήρως εκπαιδευμένος στη λειτουργία του αναλυτή κλινικής χημείας.

ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΑΠΟΔΟΣΗΣ

Τα αποτελέσματα που παρουσιάζονται παρακάτω έχουν ληφθεί με τη χρήση των αντιδραστηρίων suPARnostic® TurbiLatex Reagents σε αναλυτή cobas® c III της Roche. Συνεπώς, τα δεδομένα που παρουσιάζονται είναι έγκυρα μόνο για τον αναλυτή cobas c III της Roche.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Τα αποτελέσματα υπολογίζονται μέσω γραμμικής Παλινδρόμησης.

Εάν χρησιμοποιηθεί μια μέθοδος υπολογισμού διαφορετική από τη γραμμική Παλινδρόμηση, η μέθοδος πρέπει να επικυρωθεί. Κατόπιν, ελέγξτε την προσαρμογή της καμπύλης με τη χρήση των ορών ελέγχου suPARnostic® TurbiLatex Controls και προβείτε σε διορθωτικές ενέργειες εάν τα αποτελέσματα υπερβαίνουν το ανώτερο ή το κατώτερο όριο.

ΕΥΡΟΣ ΜΕΤΡΗΣΗΣ

Το εύρος μέτρησης της εξέτασης suPARnostic® TurbiLatex είναι 1,8 ng/mL έως 16,0 ng/mL σε αναλυτή cobas® c III της Roche.

Δεν συνιστάται η αραίωση των δειγμάτων με αποτελέσματα πέραν του εύρους μέτρησης.

ΑΝΑΛΥΤΙΚΑ ΟΡΙΑ

Το όριο τυφλού (LoB) προσδιορίστηκε στο 95^ο εκατοστημόριο 60 μετρήσεων τυφλού.

Το όριο ανίχνευσης (LoD) υπολογίστηκε ως το LoB συν την 3πλάσια τιμή της συναθροισμένης τυπικής απόκλισης (SD). Το LoD αντιστοιχεί στη χαμηλότερη συγκέντρωση αναλύτη που μπορεί να ανιχνευθεί.

Το όριο ποσοτικοποίησης (LoQ) υπολογίστηκε ως το LoB συν τη 10πλάσια τιμή των SD της μέσης εκτίμησης των «δειγμάτων» χαμηλού επιπέδου των 60 δειγμάτων χαμηλού επιπέδου.

LoB	LoD	LoQ
1,0 ng/mL	1,1 ng/mL	1,1 ng/mL

Το LoB και το LoD προσδιορίστηκαν σύμφωνα με το πρωτόκολλο EPI7¹³ του CLSI. Το LoQ προσδιορίστηκε σύμφωνα με την 15^η έκδοση του Εγχειριδίου Εργασιών του Codex Alimentarius της IUPAC.

ΠΑΡΕΜΠΟΔΙΣΗ

Δείγματα με παθολογικά υψηλά επίπεδα αιμοσφαιρίνης, λιπιδίων ή χολερυθρίνης μπορεί να παρεμποδίσουν την απόδοση και την ευαισθησία της δοκιμασίας.

Δεν Παρατηρήθηκε καμία Παρεμπόδιση σε συγκεντρώσεις χαμηλότερες από τις εξής:

Ουσία:	Συγκέντρωση:
Χολερυθρίνη	350 μmol/L
Αιμοσφαιρίνη	1,4 g/L
Τριγλυκερίδια	3,3 g/L
Ρευματοειδής Παράγοντας	>440 IU/mL
HAMA	Τίτλος >640*

Οι μελέτες Παρεμπόδισης διενεργήθηκαν με τη χρήση ενός τροποποιημένου πρωτοκόλλου EP07-A2 του CLSI.¹³

Τα διαλύματα ρευματοειδούς παράγοντα και HAMA παρασκευάστηκαν με την προσθήκη συμπυκνωμένων διαλυμάτων ρευματοειδούς παράγοντα και HAMA σε δεξαμενές ανθρώπινου πλάσματος.

Σε σπάνιες περιπτώσεις, η γαμμαπάθεια, ειδικότερα όταν είναι τύπου IgM (μακροσφαιριναιμία Waldenström), μπορεί να οδηγήσει σε ανακριβή αποτελέσματα. Σε ασθενείς με επιβεβαιωμένη διάγνωση αντιμικροσωμακών αντισωμάτων [κατά της θυρεοειδικής υπεροξειδάσης (TPO)] ή άλλων σχετιζόμενων με αυτοανοσία Παθήσεων έχει παρουσιαστεί Παρεμπόδιση σε λίγες περιπτώσεις.

Μολονότι έχουν ληφθεί προφυλάξεις για την ελαχιστοποίηση της παρεμπόδισης που προκαλείται από ετεροφιλικά αντισώματα, μπορεί να παρατηρηθούν εσφαλμένα αποτελέσματα. Κατά συνέπεια, οποιαδήποτε τιμή suPAR ανώτερη των 10 ng/mL θα πρέπει να διερευνάται προσεκτικά, ενώ τα αποτελέσματα με ασυνήθιστα υψηλά επίπεδα, π.χ., ανώτερα των 20 ng/mL, μπορεί να είναι ψευδώς αρνητικά εξαιτίας παρεμπόδισης.

ΓΡΑΜΜΙΚΟΤΗΤΑ

Η εξέταση suPARnostic® TurbiLatex Reagents είναι γραμμική για τιμές από 1,8 ng/mL έως 26,5 ng/mL.

ΦΑΙΝΟΜΕΝΟ «ΑΓΚΙΣΤΡΟΥ» (HOOK EFFECT)

Η εξέταση suPARnostic® TurbiLatex Reagents δεν εμφάνισε φαινόμενο προζώνης σε συγκεντρώσεις έως και 65 ng/mL.

ΠΙΣΤΟΤΗΤΑ

Δείγματα χαμηλών, μεσαίων και υψηλών επιπέδων μετρήθηκαν σε δύο επαναληπτικές μετρήσεις σε δύο ξεχωριστές εκτελέσεις ανά ημέρα σε διάρκεια 20 ημερών.

	Μέσο επίπεδο του suPAR (ng/mL)	Επαναληψιμότητα (CV)	Πιστότητα εντός ημέρας (CV)	Πιστότητα μεταξύ ημερών (CV)	Πιστότητα εντός εργαστηρίου (CV)
Χαμηλή	3,6	4,5%	2,5%	2,8%	5,3%
Μεσαία	7,0	3,7%	2,5%	2,3%	4,1%
Υψηλή	11,2	4,0%	0,8%	3,3%	5,2%

Η μελέτη ενδιάμεσης πιστότητας διενεργήθηκε σύμφωνα με το πρωτόκολλο EP05-A2 του CLSI.¹³

ΑΚΡΙΒΕΙΑ (ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΜΕΘΟΔΩΝ)

Η εξέταση suPARnostic® TurbiLatex βαθμονομήθηκε έναντι ενός εσωτερικού ορού ελέγχου που επαληθεύθηκε με την εξέταση suPARnostic® ELISA. Η μέγιστη επιτρεπόμενη διακύμανση μεταξύ των εξετάσεων suPARnostic® ELISA και TurbiLatex είναι 15%, και μεταξύ παρτίδων TurbiLatex είναι 10%.

Διενεργήθηκαν υπολογισμοί συστηματικού σφάλματος και συσχέτισης ως προς τα κιτ suPARnostic® ELISA, προκειμένου να εκτιμηθεί η ικανότητα των κιτ suPARnostic® TurbiLatex στην ποσοτικοποίηση του suPAR σε δείγματα ασθενών. 120 δείγματα μετρήθηκαν με μία παρτίδα αντιδραστηρίων suPARnostic® TurbiLatex Reagents, και τα αποτελέσματα συγκρίθηκαν με αυτά της εξέτασης suPARnostic® ELISA.

Αποτελέσματα:

Είδος δείγματος	Αρ. ζευγών	Κλίση	γ-Τεταγμένη	Συσχέτιση Pearson	Τιμή εύρους
Πλάσμα	120	1,0081	-0,2280	0,915	2,0-14,7 ng/mL

X = suPARnostic® ELISA

Y = suPARnostic® TurbiLatex

ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΟΥ (ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΜΕΘΟΔΩΝ)

Η εξέταση suPARnostic® TurbiLatex βαθμονομήθηκε για δείγματα πλάσματος με K2-EDTA ως αντιπηκτικό. Συνεπώς, όταν χρησιμοποιείται λιθιούχος ηπαρίνη ως αντιπηκτικό, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι υπολογισμοί συστηματικού σφάλματος και συσχέτισης ως προς τα δείγματα πλάσματος βάσει K2-EDTA.

Συνεπώς, 45 δείγματα από το ίδιο άτομο συλλέχθηκαν σε K2-EDTA και δείγματα σε λιθιούχο ηπαρίνη που λήφθηκαν από ένα μοναδικό άτομο μετρήθηκαν με μία παρτίδα αντιδραστηρίων suPARnostic® TurbiLatex Reagents, και τα αποτελέσματα συγκρίθηκαν.

Είδος δείγματος	Αρ. ζευγών	Κλίση	γ-Τεταγμένη	Συσχέτιση Pearson	Τιμή εύρους
Πλάσμα με λιθιούχο ηπαρίνη	45	1,1219	-0,0571	0,982	2,2-12,1 ng/mL

X = suPARnostic® TurbiLatex σε πλάσμα με K2-EDTA.




Y = suPARnostic® TurbiLatex σε πλάσμα με λιθιούχο ηπαρίνη. Οι μελέτες διενεργήθηκαν με χρήση βιοαναλυτή Siemens Atellica®.

Όταν χρησιμοποιείται πλάσμα με λιθιούχο ηπαρίνη ως αντιπηκτικό, πρέπει να προστίθεται ο ακόλουθος συντελεστής διόρθωσης προκειμένου να αντισταθμίζεται η εγγενής μήτρα:

$$\text{Συσχετισμένο αποτέλεσμα} = [(\text{Αποτέλεσμα που λαμβάνεται για πλάσμα με λιθιούχο ηπαρίνη}) - 0,0571] / 1,1219$$

ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΑΠΟΒΛΗΤΩΝ

Απομακρύνετε τα αχρησιμοποίητα αντιδραστήρια και απόβλητα σύμφωνα με τους εθνικούς, ομοσπονδιακούς, πολιτειακούς και τοπικούς κανονισμούς.

REF		
Αρ. καταλόγου	Περιέχει επαρκή ποσότητα σε <n> εξετάσεις	Ημερομηνία λήξης
IVD		LOT
In vitro διαγνωστικό ιατροτεχνολογικό προϊόν	Όρια θερμοκρασίας	Αρ. ΠΑΡΤΙΔΑΣ -

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1) Desmedt S et al. The intriguing role of soluble urokinase receptor in inflammatory diseases. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2017 Mar;54(2):117-133
- 2) Rasmussen LJH et al. Combining National Early Warning Score with Soluble Urokinase Plasminogen Activator Receptor (suPAR) Improves Risk Prediction in Acute Medical Patients: A Registry-Based Cohort Study. *Crit Care Med.* 2018 Dec;46:1961-8.
- 3) Rasmussen LJH, et al. Soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) in acute care: a strong marker of disease presence and severity, readmission and mortality. A retrospective cohort study. *Emerg Med J.* 2016 Nov;33:769-75.
- 4) Schultz et al. Availability of suPAR in emergency departments may improve risk stratification: a secondary analysis of the TRIAGE III trial *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine BMC (2019) 27:43*
- 5) Schultz, M. et al. Early Discharge from the Emergency Department Based on Soluble Urokinase Plasminogen Activator Receptor (suPAR) Levels: A TRIAGE III Substudy, *Hindawi, Disease Markers, Volume 2019*
- 6) Rovina et al. Soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) as an early predictor of severe respiratory failure in patients with COVID-19 pneumonia. *Crit Care*, 2020 Apr 30;24(1):187;
- 7) Haastrup E, et al.: Soluble urokinase plasminogen activator receptor as a marker for use of antidepressants. *PLoS One* 2014.
- 8) Raggam RB et al. Soluble urokinase plasminogen activator receptor predicts mortality in patients with systemic inflammatory response syndrome. *J Intern Med* 2014, 276(6):651-8
- 9) Koch A, et al. Clinical relevance and cellular source of elevated soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) in acute liver failure. *Liver Int* 2014;34:1330-1339.
- 10) Donadello K, et al. Soluble urokinase-type plasminogen activator receptor as a prognostic biomarker in critically ill patients. *J Crit Care.* 2014 Feb;29(1):144-9.
- 11) Seppälä, S. et al. suPAR Cut-offs for Stratification of Low, Medium, and High-risk Acute Medical Patients in the Emergency Department, preprint available at <https://www.researchsquare.com/article/rs-542503/v1>
- 12) Azam Tu, et al. International Study of Inflammation in COVID-19. Soluble Urokinase Receptor (SuPAR) in COVID-19-Related AKI. *J Am Soc Nephrol.* 2020 Nov;31(11):2725-2735.
- 13) Protocols for Determination of Limits of Detection and Limits of Quantitation; Approved Guideline. EP17-A, Vol. 24 No. 34 Replaces EP17-P, Vol. 24 No. 10. <https://www.clsi.org/>
- 14) Μη δημοσιευμένα δεδομένα από μια Πολυκεντρική μελέτη στην Ισπανία
- 15) Altintas I, et al.. suPAR Cut-Offs for Risk Stratification in Patients With Symptoms of COVID-19. *Biomark Insights.* 2021 Aug

ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ ΕΦΑΡΜΟΓΗΣ

Για το όργανο cobas c III της Roche

Είδος δείγματος	Πλάσμα
Όγκος δείγματος	10 µL
Όγκος αντιδραστηρίου R1	150 µL
Όγκος αντιδραστηρίου R2	50 µL
Χρόνος επώασης με το αντιδραστήριο R1	p3-p18
Ωρα έναρξης της επώασης με το αντιδραστήριο R2	p18
Σημεία υπολογισμού	p20, p35
Χρόνος καθυστέρησης	0s
Μέθοδος	Τελικού σημείου
Μέθοδος βαθμονόμησης	Γραμμική
Κατεύθυνση αντίδρασης	Αύξουσα
Μήκος κύματος	583 nm