

suPARnostic® TurbiLatex Reagents**Gebrauchsanleitung****REF** T005**CE IVD**

suPARnostic® und das ViroGates-Logo sind eingetragene Markenzeichen von ViroGates A/S Dänemark.
©2008 ViroGates.
Alle Rechte vorbehalten.



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

Dieses Produkt ist durch ein oder mehrere US-amerikanische, europäische bzw. sonstige ausländische Patente geschützt.

Das Produkt T005 ist validiert auf Roche Cobas c 701/2 (Cobas® ist ein Markenzeichen von Roche), und die Gebrauchsanleitung gilt für dieses biochemische Analysegerät.

Gebrauchsanleitungen für andere biochemische Analysatoren und Versionen in anderen Sprachen finden Sie auf der Website <http://www.virogates.com>. Gebrauchsanleitungen in Ihrer Muttersprache sind bei Ihrem lokalen Vertriebshändler erhältlich.

VERWENDUNGSZWECK

Für den in-vitro-diagnostischen Gebrauch.

Die suPARnostic® TurbiLatex Reagents dienen als in-vitro-diagnostischer Assay zur Bestimmung der Konzentration von löslichem Urokinase-Plasminogen-Aktivator-Rezeptor (soluble urokinase Plasminogen Activator Receptor, suPAR) in menschlichem K2-EDTA- und Lithium-Heparin-Plasma auf biochemischen Analysegeräten. suPARnostic® TurbiLatex ist ein quantitativer Test zur Messung des suPAR-Werts in ng/mL. Er ist als Hilfsmittel für den Nachweis und die Beurteilung von entzündlichen Erkrankungen und Immunaktivierungen vorgesehen.

BESTIMMUNGSGEMÄSSE ANWENDER UND PATIENTEN

Zur professionellen Verwendung.

Typische Anwender sind Labortechniker in Zentrallaboren.

Die typischen Patienten befinden sich in der Notaufnahme oder auf der Intensivstation.

Akutmedizin

Bei unselektierten Akutpatienten wird der suPARnostic® TurbiLatex zur Bestimmung des Entzündungsausmaßes und der Immunaktivierung verwendet, um Triage-Entscheidungen in Verbindung mit klinischen Befunden und den Ergebnissen anderer Labortests zu unterstützen.

COVID-19

Bei Patienten mit bestätigter COVID-19-Infektion wird suPARnostic® TurbiLatex zur Bestimmung des Entzündungsausmaßes und der Immunaktivierung eingesetzt, um das Risiko einer respiratorischen Insuffizienz mit Notwendigkeit einer maschinellen Beatmung in Verbindung mit klinischen Befunden und den Ergebnissen anderer Labortests besser bestimmen zu können.

suPAR IST EIN MARKER FÜR DIE KRANKHEITSPROGRESSION

suPAR ist die lösliche Form des Urokinase Plasminogen Activator Receptor (uPAR). Der suPAR-Wert bildet den Grad einer Immunaktivierung und Entzündung ab.¹ suPAR ist ein Biomarker, der sich entsprechend der Präsenz und Schwere einer Erkrankung erhöht.

Bei unselektierten Notfallpatienten hat suPAR einen hohen negativen Vorhersagewert zum Ausschluss einer Krankheitsprogression². Das bedeutet, dass Patienten mit einem niedrigen (<4 ng/mL) suPAR-Wert eine gute Prognose und ein niedriges Rückfall- bzw. Sterberisiko³ haben. Er spricht also für eine Entlassung des Patienten. Ein hoher suPAR-Wert (> 6 ng/mL) hingegen ist ein deutliches Anzeichen für eine chronische Entzündung und birgt das Risiko negativer Folgen, darunter kurzfristige Letalität (30 Tage im Krankenhaus, oder 90 Tage)², und dementsprechend spricht er dafür, den Patienten näher zu untersuchen.

Die Verwendung von suPAR in der klinischen Routine erbringt signifikante zusätzliche Erkenntnisse zu den Standarduntersuchungen mit Bewertungssystemen zur Früherkennung und Standardparametern in der vorstationären Diagnostik von Akutpatienten. Daher ist suPAR ein breit anwendbarer Biomarker, etwa in der Notaufnahme und insbesondere im Zusammenhang mit der Entscheidung, ob ein Patient entlassen wird, aber auch generell zur Erkennung nicht diagnostizierter Entzündungskrankheiten.

Eine interventionelle, clusterrandomisierte Studie hat gezeigt, dass bei der Hoch- oder Herunterstufung von Patienten bei der Triage auf der Grundlage der suPAR-Werte die Zahl der zu entlassenden Patienten (geringes Risiko) um 34 % stieg⁴ und die Aufenthaltstage im Krankenhaus gesenkt werden konnten⁵.

Bei Patienten mit bestätigtem COVID-19 weisen suPAR-Werte unter 4 ng/mL auf ein geringes Risiko für eine respiratorische Insuffizienz hin, sodass diese in die häusliche Quarantäne entlassen werden können.⁶

TESTPRINZIPIEN

Der suPARnostic® TurbiLatex-Test ist ein partikelverstärkter turbidimetrischer Immunoassay (PETIA), der suPAR in menschlichen Plasmaproben quantitativ bestimmt. Das Kit besteht aus zwei Reagenzien, die separat geladen werden. Das Gerät mischt die Reagenzien R1 und R2 automatisch zu den angegebenen Zeiten während des Testzyklus mit der Probe. Die Reagenzien bestehen aus latexverstärkten Partikeln, die mit Anti-suPAR-Antikörpern (Maus/Ratte) beschichtet sind und mit dem in der Probe vorhandenen suPAR agglutinieren. Während der Inkubationszeit bildet sich ein Antigen-Antikörper-Komplex. Die Größe des Komplexes wird unter Verwendung einer spektrophotometrischen Technologie bei einer Wellenlänge von 570–590 nm ermittelt. Der durch die Agglutination verursachte Trübungsgrad ist ein Maß für suPAR in der Probe. Je höher der suPAR, desto höher die Trübung.

PACKUNGSINHALT

Mitgelieferte Reagenzien:

- Reagenz 1: Verdünnungspuffer (Glyzin-Pufferlösung (pH 8,2) und Konservierungsmittel)
- Reagenz 2: Latexpartikel beschichtet mit anti-suPAR-Antikörpern (Phosphat-Pufferlösung (pH 6,1) und Konservierungsmittel)

Das Testkit enthält gebrauchsfertigen Reagenz-1-Verdünnungspuffer und gebrauchsfertige Reagenz-2-Lösung mit Latexpartikeln, die mit anti-suPAR-Antikörpern beschichtet sind.

Das unten aufgeführte Volumen ist ausreichend für eine volle Kassette auf dem chemischen Analysegerät Roche Cobas c 701 und c 702.

Produkt/Puffer	Reagenz 1	Reagenz 2	Anzahl Tests
T005 (c 701 oder c 702)	75 mL	28 mL	420*

*Die Anzahl der Tests bezieht sich auf die verfügbaren Messungen zur Probestellung, wenn das gesamte Reagenz in die leere Kassette überführt wird. Im Reagenzvolumen zusätzlich enthalten ist das Totvolumen der Kassetten sowie 12 für die Kalibrierung vorgesehene Tests. Die Kassetten sind zum einmaligen Gebrauch bestimmt.

Erforderliches, nicht mitgeliefertes Material:

- suPARnostic® TurbiLatex Calibrators
- suPARnostic® TurbiLatex Controls
- Roche Diagnostic Analysegerät Cobas c 701 oder c 702
- Leere Kassetten für Roche Cobas c 701 oder c 702
- Allgemeine Laborausstattung

WARNHINWEISE UND VORSICHTSMASSNAHMEN

Für den professionellen Einsatz im Labor.

Für den in-vitro-diagnostischen Gebrauch. Beachten Sie die für den Umgang mit allen Laborreagenzien erforderlichen Standard-Vorsichtsmaßnahmen. Für die Entsorgung jeglichen Abfalls sind die örtlichen Bestimmungen zu befolgen. Das Sicherheitsdatenblatt ist für professionelle Fachkräfte auf Anfrage erhältlich.

- Die Komponenten des Testkits nicht über das Verfallsdatum hinaus verwenden.
- Die Komponenten des Testkits nicht im Gefrierschrank lagern.
- Reagenzien unterschiedlicher Kits nicht vermischen.
- Deckel oder Reagenzbehälter nicht verwechseln, da dies zu Verunreinigungen oder Vermischung führen kann.
- Pipette nicht in den Mund nehmen und keines der Reagenzien einnehmen.
- Rauchen, essen oder trinken Sie nicht, während Sie den Test durchführen oder in Bereichen, in denen mit Proben oder Reagenzien gearbeitet wird.
- Vermeiden Sie die Vermischung von Plasmaproben verschiedener Patienten/verschiedener Blutabnahmen ein- und desselben Patienten.
- Menschliche Proben können mit infektiösen Keimen kontaminiert sein. Diese daher nicht einnehmen, an offene Wunden kommen lassen oder versprühte Substanzen einatmen.
- Schutzhandschuhe tragen und die biologischen Proben vorschriftsmäßig entsorgen.
- Achtung: Bei Transfusionen, Infusionen oder ähnlichen Prozessen ändert sich der suPAR-Wert (Verdünnung des Plasma-Wertes).

LAGERUNG UND HANDHABUNG

Das suPARnostic® TurbiLatex Reagents-Kit bei 2–8 °C lagern, nicht einfrieren.

Vor der Benutzung das Verfallsdatum auf dem Etikett prüfen.

Die suPARnostic®-Reagenzien sind ab dem Produktionsdatum 2 Jahre lagerbar.

Die Reagenzien haben bei einer Temperatur von 2–8 °C und mindestens monatlich durchgeführter Kalibrierung eine On-Board-Stabilität von 8 Wochen.

Eine unsachgemäße Lagerung kann sich auf die Stabilität der Reagenzien auswirken. Sie verlieren dann an Wirksamkeit und können irreführende Ergebnisse hervorrufen. Reagenzien bei ersichtlicher Verfärbung oder Fällung entsorgen.

Die suPARnostic® TurbiLatex-Reagents sind in die geeigneten Kassetten des Roche Cobas zu überführen, bevor sie in das Gerät geladen werden.

PROBENAHE UND AUFBEREITUNG

Eine Validierung besteht für in K2-EDTA und Lithium-Heparin gesammelte Blutproben.

Die Entnahme von Blutproben ist von autorisiertem Personal mit anerkannten Venenpunktionsverfahren durchzuführen.

Ziehen Sie zur Vorbereitung der Plasmaproben das Gesamtblut in ein Blutabnehmeröhrchen, welches K2-EDTA oder Lithium-Heparin als Gerinnungshemmer enthält. Danach das Blut 1 bis 10 Minuten lang bei 3.000 x g zentrifugieren oder bis die Blutzellen vom Plasma abgetrennt sind.

Stellen Sie vor der Durchführung der Messung sicher, dass die Proben, Kalibratoren und Kontrolllösungen Raumtemperatur haben.

Aufgrund möglicher Verdunstungseffekte beim Laden in das Gerät sollten die Proben, Kalibratoren und Kontrolllösungen innerhalb von 2 Stunden analysiert werden.

HINWEIS: Keine hämolysierten, kontaminierten oder hyperlipämischen Proben verwenden.

TESTDURCHFÜHRUNG

- 1) Stellen Sie die suPARnostic®-Methode mit den am Ende dieses Hinweises angegebenen Anwendungsparametern auf dem Roche Cobas c 701/2-Analysegerät ein.
- 2) Überführen Sie die suPARnostic® TurbiLatex Reagents in die geeigneten Kassetten des Roche Cobas, bevor sie in das Gerät geladen werden. Positionieren Sie Reagenz 1 auf Position A, Reagenz 2 auf Position C. Nähere Informationen hierzu finden Sie in der Gebrauchsanleitung für das Roche Cobas c MULTI-Pack.

HINWEIS: Das suPARnostic® TurbiLatex-Reagenz 2 ist auf der Roche-Cobas-Plattform als R3 gekennzeichnet.

- 3) Die Reagenzien in das Analysegerät laden.
- 4) Bei einer Vollautomatisierung die Blutprobe direkt in das Analysegerät laden oder anderenfalls das Plasma vor dem Laden isolieren.
- 5) Die Analysedauer beträgt 10 Minuten, einschließlich:
 1. Inkubation: 150 µL von Reagenz 1 mit 10 µL der Probe.
 2. Inkubation: 50 µL von Reagenz 2 wird der Mischung beigefügt und es entstehen Antigen-Antikörper-Komplexe.
- 6) Die Turbidität der Probe wird in festgelegten Zeitintervallen bei einer Wellenlänge von 570 nm gemessen.
- 7) Die Ergebnisse werden über eine Kalibrierkurve bestimmt, die durch Messen eines Satzes von Kalibratoren (T002) mit einer bekannten suPAR-Konzentration generiert wird.
- 8) Das Messergebnis wird durch Bestimmung der Absorptionswert-Differenz zwischen 2 Ablesungen berechnet. Das Analysegerät berechnet die Analytkonzentration jeder Probe automatisch in ng/mL.

KALIBRIERUNG

Für die Kalibrierung in Verbindung mit dem suPARnostic® TurbiLatex Reagents-Kit ist die Verwendung der suPARnostic® TurbiLatex Calibrators (T002) erforderlich. Es wird empfohlen, die

Kalibrierung mindestens einmal monatlich zu wiederholen. Darüber hinaus ist eine erneute Kalibrierung erforderlich, wenn eine neue Charge suPARnostic® TurbiLatex Reagents verwendet wird. Die Kalibrierung ist gemäß den mit den suPARnostic® TurbiLatex Calibrators mitgelieferten Anweisungen durchzuführen.

QUALITÄTSKONTROLLE

Die Qualitätskontrolle für suPARnostic® TurbiLatex Reagents ist mit suPARnostic® TurbiLatex Controls (T003) durchzuführen und sollte mindestens nach jeder Kalibrierung und gemäß den Krankenhausleitlinien erfolgen. Bei Überschreitung der oberen/unteren QK-Grenzwerte sind entsprechende Korrekturschritte vorzunehmen.

INTERPRETATION DER ERGEBNISSE

suPAR-Konzentrationen und Grenzwerte

Akutpatienten und 90-Tage-Mortalitätsrisiko

Die Grenzwerte für die Interpretation der Ergebnisse von Akutpatienten wurden in einer spanischen multizentrischen Studie auf der Grundlage von suPAR-Baseline-Messwerten von 990 Patienten festgelegt, die in der Notaufnahme aufgenommen wurden.¹⁴ Das mediane Alter betrug 68 Jahre (53–81), 50,8 % waren Männer und der mediane suPAR-Wert betrug 3,8 ng/mL (Interquartilbereich von 2,8–6,0). Während der 90-tägigen Nachbeobachtung verstarben insgesamt 47 Patienten. Von den 990 Patienten hatten 520 (52,5 %) einen suPAR-Wert unter 4,0 ng/mL. Patienten mit einem suPAR-Wert <4,0 ng/mL hatten ein niedriges 90-Tage-Mortalitätsrisiko (N=5, 0,96 %), was einen negativen prädiktiven Wert (NPW) von 99,0 %, eine Sensitivität von 89,4 % und eine Spezifität von 54,6 % ergibt. Von den Patienten mit einem suPAR-Wert >6,0 ng/mL (N=245, 24,8 %) verstarben 33 Patienten (13,5 %) während der 90-tägigen Nachbeobachtung, was einen positiven prädiktiven Wert (PPW) von 13,5 %, eine Sensitivität von 70,2 % und eine Spezifität von 77,5 % ergibt.

	90-tägige Nachbeobachtung		Gesamt	PPW	NPW
	Verstorben	Überlebt			
Hohes Risiko (suPAR >6,0 ng/mL)	33	212	245	13,5 %	
Mittleres Risiko (suPAR 4,0–6,0 ng/mL)	9	216	225		
Geringes Risiko (suPAR <4,0 ng/mL)	5	515	520		99,0 %
Gesamt	47	943	990		
Sensitivität/Spezifität (<4,0 ng/mL)	89,4 %	54,6 %			
Sensitivität/Spezifität (>6,0 ng/mL)	70,2 %	77,5 %			

Tabelle 1: 90-Tage-Mortalität gemäß suPAR-Grenzwerte aus der spanischen multizentrischen Studie

Risiko für respiratorische Insuffizienz bei COVID-19

Bei Patienten mit positivem COVID-19-Test wurden die suPAR-Baselinewerte innerhalb von 48 Stunden nach ihrer Vorstellung im Krankenhaus gemessen⁶. Respiratorische Insuffizienz war definiert als Notwendigkeit einer maschinellen Beatmung innerhalb 2 Wochen. An der Studie nahmen 57 Patienten teil, von denen 21 eine respiratorische Insuffizienz entwickelten. Von den Patienten mit einem suPAR-Wert unter 4,0 ng/mL entwickelte keiner eine respiratorische Insuffizienz, was einen NPW von 100 %, eine Sensitivität von 100 % und eine Spezifität von 36,1 % ergibt. Von den 21 Patienten, die eine respiratorische Insuffizienz entwickelten, hatten 18 einen Baseline-

suPAR-Wert über 6,0 ng/mL, was einen PPW von 85,7 %, eine Sensitivität von 85,7 % und eine Spezifität von 81,3 % ergibt.

suPAR-Konzentration	Interpretation, Notaufnahme und COVID-19
< 4,0 ng/mL	<p>Geringes Risiko</p> <ul style="list-style-type: none"> - Spricht für die Entscheidung für eine Entlassung. - Der zugrundeliegende Gesundheitszustand ist gut und die Überlebensprognose ist sehr gut. - Geringes Risiko für respiratorische Insuffizienz und eine erforderliche maschinelle Beatmung bei Patienten mit COVID-19.
4,0–6,0 ng/mL	<p>Mittleres Risiko</p> <ul style="list-style-type: none"> - Es liegt eine gewisse Krankheitsaktivität oder Komorbidität vor. - Nach einer Nachbeobachtungszeit von sechs Monaten sind einige Wiederaufnahmen und Mortalität zu erwarten. - Mittleres Risiko für respiratorische Insuffizienz und eine erforderliche maschinelle Beatmung bei Patienten mit COVID-19.
>6,0 ng/mL	<p>Hohes Risiko</p> <ul style="list-style-type: none"> - Notwendigkeit einer klinischen Behandlung – hohes Mortalitätsrisiko. - Spricht für eine Entscheidung für eine Aufnahme und Behandlung. - Hohes Risiko für respiratorische Insuffizienz und eine erforderliche maschinelle Beatmung bei Patienten mit COVID-19.

Tabelle 2: Vereinfachtes klinisches Entscheidungsschema für suPAR^{6,14}.

ERWARTETE WERTE BEI GESUNDEN PERSONEN

Jeder Mensch hat einen messbaren suPAR-Wert. Bei gesunden Blutspendern (N=9305) liegt der mediane suPAR-Wert für Männer im Alter von 18–65 Jahren bei 2,2 ng/mL (25–75%-Intervall von 1,8–2,9 ng/mL)⁷, und bei Frauen im Alter von 18–65 Jahren bei 2,6 ng/mL (25–75%-Intervall von 2,1–3,2 ng/mL)⁷, wobei der suPAR-Wert bei Notfallpatienten bei etwa 3,0–6,0 ng/mL liegt^{2,3,8}. Bei Patienten mit schwerem Krankheitsverlauf und Organversagen liegt der suPAR-Wert oft in zweistelliger Höhe^{9,10}. Je höher der Wert, umso höher das Risiko einer Krankheitsprogression und umso schlechter die Prognose.

KLINISCHES LEISTUNGSVERMÖGEN

Validierung von Grenzwerten

Akutpatienten

Die klinischen Validierungsdaten stammen aus einer prospektiven Beobachtungsstudie mit unselektierten Akutpatienten, die die Notaufnahme des Mikkeli-Krankenhauses in Finnland aufsuchten.¹¹ Insgesamt wurden 1747 Akutpatienten eingeschlossen, deren suPAR-Werte mithilfe suPARnostic® TurbiLatex gemessen wurden. Das mediane Alter betrug 70 Jahre (IQA: 57–79), wobei 51,4 % Männer waren. Von den Patienten mit einem suPAR-Wert unter 4,0 ng/mL (N=804, 46,0 %), verstarben 8 Patienten (1,0 %) innerhalb der 90-tägigen Nachbeobachtung, was einen negativen prädiktiven Wert von 99,0 %, eine Sensitivität von 94,2 % und eine Spezifität von 47,9 % ergibt. Von den Patienten mit einem suPAR-Wert über 6,0 ng/mL (N=429, 24,6 %), verstarben 87 Patienten (20,3 %) innerhalb der 90-tägigen Nachbeobachtung, was einen positiven prädiktiven Wert von 20,1 %,

eine Sensitivität von 63,0 % und eine Spezifität von 78,7 % ergibt. Die Daten für die 90-tägige Nachbeobachtung sind in Tabelle 3 aufgeführt.

	90-tägige Nachbeobachtung		Gesamt	PPW	NPW
	Verstorben	Überlebt			
Hohes Risiko (suPAR >6,0 ng/mL)	87	342	429	20,3 %	
Mittleres Risiko (suPAR 4,0–6,0 ng/mL)	43	471	514		
Geringes Risiko (suPAR <4,0 ng/mL)	8	796	804		99,0 %
Gesamt	138	1609	1.747		
Sensitivität/Spezifität (< 4,0 ng/mL)	94,2 %	49,5 %			
Sensitivität/Spezifität (> 6,0 ng/mL)	63,0 %	78,7 %			

Tabelle 3: 90-Tage-Mortalität bei Akutpatienten in der finnischen Validierungsstudie.

COVID-19

Die klinischen Validierungsdaten entstammen einer am Mikkeli-Zentralkrankenhaus in Finnland durchgeführten prospektiven Beobachtungsstudie, bei der suPARnostic® TurbiLatex auf einem Cobas c 701 verwendet wurde. An der Studie nahmen 100 Akutpatienten teil, die in der Notaufnahme des Mikkeli-Zentralkrankenhaus in Finnland aufgenommen und positiv auf SARS-CoV-2 getestet wurden.¹⁵

Die Ergebnisse der suPAR-Validierung zur Stratifizierung der COVID-19-Patienten hinsichtlich des Risikos, eine schwere respiratorische Insuffizienz zu entwickeln, die eine maschinelle Beatmung erforderlich macht, sind in Tabelle 4 ersichtlich.

	90-tägige Nachbeobachtung		Gesamt	PPW	NPW
	Verstorben	Überlebt			
Hohes Risiko (suPAR >6,0 ng/mL)	5	44	429	10,2 %	
Mittleres Risiko (suPAR 4,0–6,0 ng/mL)	0	27	27		
Geringes Risiko (suPAR <4,0 ng/mL)	0	24	24		100 %
Gesamt	5	95	100		
Sensitivität/Spezifität (< 4,0 ng/mL)	100 %	25,3 %			
Sensitivität/Spezifität (> 6,0 ng/mL)	100 %	53,7 %			

Tabelle 4: Entwicklung einer respiratorischen Insuffizienz innerhalb 90 Tage bei COVID-19-Patienten gemäß den suPAR-Grenzwerten.

EINSCHRÄNKUNGEN

Klinische Prognosen dürfen – wie generell bei Labortests – nicht allein auf den Ergebnissen des suPARnostic®-TurbiLatex-Tests beruhen. Bei der Interpretation der Ergebnisse sind vielmehr die Krankengeschichte des Patienten und die Ergebnisse anderer diagnostischer Tests mit zu berücksichtigen.

ANALYTISCHES LEISTUNGSVERMÖGEN

STABILITÄT DER PROBEN

Die Blutproben sollten innerhalb von 2 Stunden nach der Probenahme zur automatisierten Verarbeitung in das Gerät gegeben werden, um eine Hämolyse zu vermeiden.

Die Analyse der Proben sollte vorzugsweise so schnell wie möglich erfolgen, wobei Plasmaproben in K2-EDTA und Lithium-Heparin unter folgenden Bedingungen stabil sind:

- 24 Stunden bei Raumtemperatur (20–25 °C)
- 3 Tage bei 2–8 °C

SCHULUNG

Der Anwender eines suPARnostic® TurbiLatex Reagents muss vor Gebrauch umfassend in die Bedienung des chemischen Analysegeräts eingewiesen werden.

LEISTUNGSEIGENSCHAFTEN

Die unten angegebenen Ergebnisse wurden anhand der suPARnostic® TurbiLatex Reagents auf einem Roche Cobas® c 702 Analysegerät erzielt. Die angegebenen Daten gelten daher nur für Roche Cobas c 701 und c 702.

ERGEBNISSE

Die Berechnung der Ergebnisse erfolgte mittels linearer Regression.

Bei Anwendung anderer, alternativer Berechnungsmethoden ist eine Methoden-Neuvalidierung erforderlich. Verwenden Sie dann zur Neuanpassung/Neuvalidierung der Berechnungskurve die suPARnostic® TurbiLatex Controls. Passen Sie die erhaltenen Kurvenwerte entsprechend den vorgegebenen, oberen und unteren Grenzwerte an.

MESSBEREICH

Der Messbereich des suPARnostic® TurbiLatex-Tests liegt zwischen 1,8 ng/mL und 16,0 ng/mL (validiert für das Analysegerät Roche Cobas® c701/c702).

Es wird davon abgeraten, Proben mit Ergebnissen oberhalb des Messbereichs zu verdünnen.

ANALYTISCHE EINSCHRÄNKUNGEN

Die Blindwertgrenze (LoB) wurde als das 95. Perzentil von 60 beobachteten Blindwertmessungen bestimmt.

Die Nachweisgrenze (LoD) wurde aus der gemessenen Genauigkeit von 60 schwach konzentrierten Proben bestimmt, deren Typ-II-Fehler (falsch-negative Ergebnisse - β) bei 5 % lag.

Die Quantifizierungsgrenze (LoQ) wurde aus der Genauigkeit und Präzision der 60 schwach konzentrierten Proben mit einem TE (Total Fehler für den Analyten) von 30% für das suPARnostic® Turbilatex Kit auf dem Roche Cobas cIII bestimmt.

LoB	LoD	LoQ
1,0 ng/mL	1,3 ng/mL	1,3 ng/mL

LoB und LoD wurden gemäß CLSI EP17 festgelegt¹³. Die LoQ wurde gemäß dem Codex Alimentarius Verfahrenshandbuch (IUPAC, 15. Ausgabe) festgelegt.

INTERFERENZ

Proben mit ungewöhnlich hohen Hämoglobin-, Lipid- oder Bilirubinwerten können die Leistungsfähigkeit und Sensibilität der Analyse beeinträchtigen.

Bei folgenden Konzentrationen wurde keine Wechselwirkung festgestellt:

Substanz:	Konzentration:
Bilirubin	350 µmol/L
Hämoglobin	1,4 g/L
Triglyzeride	3,3 g/L
Rheumatoidfaktor	>440 IU/mL
HAMA	Titer >640*

Die Interferenzstudien wurden unter Verwendung eines modifizierten Protokolls des Typs CLSI EP07-A2 durchgeführt.¹³

Rheumatoidfaktor- und HAMA-Lösungen wurden mittels Zugabe einer entsprechenden, konzentrierten Lösung zu einem Plasmapool gewonnen.

In seltenen Fällen kann Gammopathie und insbesondere IgM (Waldenströms Makroglobulinämie) verfälschte Ergebnisse liefern. Bei Patienten mit diagnostizierter Anti-TPO oder anderen Autoimmunerkrankungen kam es in seltenen Fällen zu Wechselwirkungen.

Heterophile Antikörper können – trotz der getroffenen Vorkehrungen zur Minimierung auftretender Interferenzen – fehlerhafte Ergebnisse verursachen. Jeder suPAR-Wert über 10 ng/mL ist sorgfältig zu untersuchen. Ungewöhnlich hohe Messwerte, z. B. über 20 ng/mL, können falsch positive, durch Wechselwirkungen hervorgerufene Resultate sein.

LINEARITÄT

Der suPARnostic® TurbiLatex Reagents-Test ist von 1,8 ng/mL bis 26,5 ng/mL linear.

HOOK-EFFEKT

Der suPARnostic® TurbiLatex Reagents-Test wies in Konzentrationen von bis zu 47,5 ng/mL keinen Prozoneneffekt auf.

PRÄZISION

Proben mit niedrigen, mittleren und hohen Werten wurden mit zwei Replikaten in zwei getrennten Durchläufen/Tag 20 Tage lang getestet.

	Mittlere suPAR-Konzentration (ng/mL)	Wiederholbarkeit (CV)	Tagespräzision (CV)	Tag-zu-Tag-Präzision (CV)	Laborinterne Präzision (CV)
Niedrig	3,7	3,5 %	1,0 %	10,8 %	11,4 %
Mittel	6,9	3,5 %	2,4 %	4,6 %	5,8 %
Hoch	9,9	4,1 %	1,6 %	4,5 %	6,1%

Die Laborgenauigkeitsstudie wurde gemäß Protokoll CLSI EP05-A2 durchgeführt.¹³

GENAUIGKEIT (METHODENVERGLEICH)

Der suPARnostic® TurbiLatex wird anhand einer internen Kontrolllösung kalibriert und mit suPARnostic® ELISA verifiziert. Die maximale zulässige Abweichung zwischen suPARnostic® ELISA und TurbiLatex beträgt 15 % und zwischen verschiedenen TurbiLatex-Chargen 10 %.

Um die Eignung der quantitativen suPAR-Messung des TurbiLatex-Reagenz zu bestimmen, wurde das suPARnostic® TurbiLatex-Kit mithilfe verschiedener Abweichungs- und Korrelationsberechnungen mit suPARnostic® ELISA-Kits verglichen. 103 Messergebnisse einer Charge des suPARnostic® TurbiLatex Reagents wurden den Ergebnissen des suPARnostic® ELISA-Tests gegenübergestellt.

Ergebnisse:

Art der Probe	Anzahl Paare	Steigung	Schnittpunkt mit der Y-Achse	Pearson-Korrel.	Messbereichswert
Plasma	103	1,0957	-0,1036	0,959	1,8-15,7 ng/mL

X = suPARnostic® ELISA

Y = suPARnostic® TurbiLatex

WIRKUNG DER GERINNUNGSHEMMER (METHODENVERGLEICH)

Der suPARnostic® TurbiLatex ist für Plasmaproben mit K2-EDTA als Gerinnungshemmer kalibriert. Daher sollten die Abweichungs- und Korrelationsberechnungen zu Plasmaproben auf K2-EDTA-Basis bei der Verwendung von Lithium-Heparin als Gerinnungshemmer in Betracht gezogen werden.

Es wurden daher 45 in K2-EDTA gesammelte Proben derselben Person mit Proben in Lithium - Heparin einer einzelnen Person anhand einer einzelnen Charge suPARnostic® TurbiLatex Reagents gemessen und die Ergebnisse miteinander verglichen.

Art der Probe	Anzahl Paare	Steigung	Schnittpunkt mit der Y-Achse	Pearson-Korrel.	Messbereichswert
Plasma mit Lithium-Heparin	45	1,1219	-0,0571	0,982	2,2-12,1 ng/mL

X = suPARnostic® TurbiLatex auf K2-EDTA-Plasma.




Y = suPARnostic® TurbiLatex auf Lithium-Heparin-Plasma. Die Studie wurde mithilfe eines Siemens Atellica® Bioanalysegeräts durchgeführt.

Wird Lithium-Heparin als Gerinnungshemmer mit Plasma verwendet, muss der folgende Korrekturfaktor berücksichtigt werden, um die inhärente Matrix auszugleichen:

Korreliertes Ergebnis = (Ergebnis für Plasma mit Lithium-Heparin - 0,0571)/1,1219

ENTSORGUNG VON ABFÄLLEN

Nicht benutzte Reagenzien und Abfälle sind entsprechend den Vorschriften und Gesetzen des Landes, Bundeslandes oder -staates sowie der betreffenden Gemeinde zu entsorgen.

REF		
Katalog-Nr.	Inhalt ausreichend für <n> Tests	Verwenden bis
IVD		LOT
In-vitro-Diagnostikum	Temperaturbereiche	PARTIE Nr. (Charge Nr.)

REFERENZEN

- 1) Desmedt S et al. The intriguing role of soluble urokinase receptor in inflammatory diseases. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2017 März;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 Dez;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 re-ceptor 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, Vordruck verfügbar unter <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-P, Vol. 24 Nr. 10 ersetzt durch EP17-A, Vol. 24 Nr. 34 <https://www.clsi.org/>
- 14) Unveröffentlichte Daten aus einer multizentrischen Studie in Spanien
- 15) Altintas I, et al.. suPAR Cut-Offs for Risk Stratification in Patients With Symptoms of COVID-19. *Biomark Insights.* Aug. 2021

ANWENDUNGSPARAMETER

Für den Roche Cobas c 701/2

Analyse		Kalib.	Bereich			Sonstiges	
Analyse/Zeit/Punkt		2-Punkt-Ende	10	22	37	0	0
Wellenlänge (2./Pr.)		800	570				
Probenvolumen		Kassetten-Konfiguration					
Norm.	10,0	0,0	0	Code #####			
Dez.	10,0	0,0	0	Tage bis Ablaufdatum 60			
Inc.	10,0	0,0	0	Volumen der Reagenz			
Verdünnung				R1	150	0	Inaktiv
<input type="checkbox"/> Wasser				R2	0	0	Inaktiv
<input type="checkbox"/> Verdünner				R3	50	0	Inaktiv
Linearitäts-Limit		%	%				
Prozone-Limit	-32000		32000				Innen 0 0
Abs. Limit	32000		Erhöhen				
Zelldetergens				Rührstufe	4		
Röhreinstellung		M1	M2	M3			
UP	Rühren	NIEDRIG	Rühren	Rühren	Rühren		

Analyse	Kalib.	Bereich	Sonstiges
Kalibrierungstyp		Linear	
Punkt	<input type="text" value="6"/>		
Spanne	<input type="text" value="3"/>		
Gewicht	<input type="text" value="0"/>		
Update-Typ	<input type="text" value="Keiner"/> <input type="text" value="0"/> <input type="text" value="0"/>		
SD-Grenze	<input type="text" value="999"/>		
Duplizierungsgrenze	<input type="text" value="99"/> % <input type="text" value="32000"/> Abs.		
Sensitivitätsgrenze	<input type="text" value="-"/> <input type="text" value="99999"/>		
S1 Abs. Limit	<input type="text" value="-32000"/> <input type="text" value="32000"/>		
<input type="checkbox"/> Auto-Masking			
Auto-Kalibrierung			
<input type="checkbox"/> Timeout			
Kassette			
Kassette	<input type="text" value="Aktiv"/>		
	<input type="text" value="30"/>	<input type="text" value="Tag"/>	
Wechsel			
Kassette	<input type="text" value="Abbrechen"/>		
<input type="checkbox"/> QC-Verstoß			
Verfahren	Leer		
Regel	1s		
Control1	Keiner		
Control2	Keiner		
Control3	Keiner		

Analyse	Kalib.	Bereich	Sonstiges																																				
Applikationscode	###	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="4">Erwartete Werte</th> </tr> <tr> <th colspan="4">Männlich</th> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>-99999</td> <td>999999</td> </tr> <tr> <td>99</td> <td>Jahr</td> <td>-99999</td> <td>999999</td> </tr> <tr> <td>100</td> <td>Jahr</td> <td>-99999</td> <td>999999</td> </tr> <tr> <th colspan="4">Weiblich</th> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>-99999</td> <td>999999</td> </tr> <tr> <td>99</td> <td>Jahr</td> <td>-99999</td> <td>999999</td> </tr> <tr> <td>100</td> <td>Jahr</td> <td>-99999</td> <td>999999</td> </tr> </thead> </table>		Erwartete Werte				Männlich						-99999	999999	99	Jahr	-99999	999999	100	Jahr	-99999	999999	Weiblich						-99999	999999	99	Jahr	-99999	999999	100	Jahr	-99999	999999
Erwartete Werte																																							
Männlich																																							
				-99999	999999																																		
99	Jahr			-99999	999999																																		
100	Jahr			-99999	999999																																		
Weiblich																																							
				-99999	999999																																		
99	Jahr			-99999	999999																																		
100	Jahr			-99999	999999																																		
Einheit	ng/mL																																						
Bericht-Name	suPAR																																						
Daten-Mode	Aktiv																																						
<input type="checkbox"/> Automatisch zurück																																							
Technisches Limit	1,8 16,0																																						
Wiederholungslimit	- 99999																																						
<input type="checkbox"/> Kontrollintervallzeit	0																																						
<input type="checkbox"/> Automatische QK On-Board- 1																																							
<input type="checkbox"/> Qualität		<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Voreingestellt</th> </tr> <tr> <th colspan="2">Geschlecht</th> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> Männlich</td> <td><input type="checkbox"/> Weiblich</td> </tr> <tr> <th colspan="2">Intervall</th> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> Bereich 1</td> <td><input type="checkbox"/> Bereich 2 <input type="checkbox"/> Bereich 3</td> </tr> </thead> </table>		Voreingestellt		Geschlecht		<input type="checkbox"/> Männlich	<input type="checkbox"/> Weiblich	Intervall		<input type="checkbox"/> Bereich 1	<input type="checkbox"/> Bereich 2 <input type="checkbox"/> Bereich 3																										
Voreingestellt																																							
Geschlecht																																							
<input type="checkbox"/> Männlich	<input type="checkbox"/> Weiblich																																						
Intervall																																							
<input type="checkbox"/> Bereich 1	<input type="checkbox"/> Bereich 2 <input type="checkbox"/> Bereich 3																																						
(1) 0	L 0																																						
(2) 0	H 0																																						
(3) 0	I 0																																						
(4) 0																																							
(5) 0																																							
(6) 0																																							

Analyse	Kalib.	Bereich	Sonstiges
Standards	(1) (2) (3) (4) (5) (6)		
Kalibrator-Code	*1 *1 *1 *1 *1 *1		
Konzentration	*2 *2 *2 *2 *2 *2		
Rack-Nr. Pos.	*3 *3 *3 *3 *3 *3		
Probenvolumen	10,0 10,0 10,0 10,0 10,0 10,0		
Aufgelöstes	0,0 0,0 0,0 0,0 0,0 0,0		
Volumen Verdünner	0 0 0 0 0 0		

Kassetten-Typ für Cobas® 6000 (c701)			
Typ A			
Flasche			
a	n.a.	n.a.	n.a.
b	R1	434	75
c	R3	434	28

Kassetten-Typ für Cobas® 8000 (c702)			
Typ A			
Flasche			
a	n.a.	n.a.	n.a.
b	R1	434	75
c	R3	434	28

***1: Anwenderdefinierter Wert**

***2: Chargenspezifische Konzentrationen – siehe CoA**

***3: Anwenderdefinierter Wert**