

REF	CONTENT		Analizatorius (-iai), su kuriuo (-iais) galima naudoti cobas c kasetę (-es)
20737941 322	Vancomycin (200 tyrimų)	Sistemos-ID 07 3794 1	COBAS INTEGRA 400 plus COBAS INTEGRA 800
03375790 190	Preciset TDM I Calibrators A-F (6 × 1 × 5 mL) Diluent (1 × 10 mL)	Sistemos-ID 07 6830 8	
04521536 190	TDM Control Set Level I (2 × 5 mL) Level II (2 × 5 mL) Level III (2 × 5 mL)	Sistemos-ID 07 6900 2 Sistemos-ID 07 6901 0 Sistemos-ID 07 6902 9	
20720720 322	COBAS FP Sample Dilution Reagent II (1 × 200 mL)	Sistemos-ID 07 2072 0	

Lietuvių

Sistemos informacija

Tyrimas VANC, tyrimo ID 0-394

Paskirtis

Kiekybinis diagnostinis in vitro tyrimas, skirtas vankomicino koncentracijos nustatymui žmogaus serume arba heparinizuotoje plazmoje, naudojant COBAS INTEGRA sistemas.

Santrauka

Vankomicinas yra kompleksinis glikopeptidinis antibiotikas, kuris naudojamas penicilinazę gaminančių stafilokokų gydymui.¹ Tai pirmo pasirinkimo vaistas gydant meticilinui ir panašioms beta laktaminiams antibiotikams rezistentišką *Staphylococcus aureus* infekciją^{2,3}, taip pat gydant sunkias gram-teigiamų mikroorganizmų sukeltas infekcijas, kai galimos alerginės reakcijos į penicilinus ar cefalosporinus.^{4,5} Vankomicinas taip pat naudojamas gydant antibiotikų sukeltą enterokolitą, susijusį su *Clostridium difficile* ir streptokokinį ar enterokokinį endokarditą, pastarąjį kartu su aminoglikozidais, kai negalima naudoti penicilino ar ampicilino.^{4,6}

Pikinis ir minimalios koncentracijos stebėjimas serume ar plazmoje reikalingas dėl galimų sunkių nepageidaujamų poveikių, tokių kaip ototoksiškumas, nefrotoksiškumas, flebitas ir grįžtama neutropenija.⁷

Tyrimo principas

Fluorescencinės poliarizacijos principas

COBAS INTEGRA terapinės vaistų stebėsenos matavimai atliekami COBAS INTEGRA sistemose, naudojantis fluorescencinės poliarizacijos principu. Kai fluorescuojanti molekulė, arba fluoroforas, yra apšvitinama tinkamo bangos ilgio šviesa (sujaudinimo bangos ilgis), dalis šviesos yra absorbuojama. Per kelias nanosekundes absorbuota šviesa yra išspinduliuojama, tačiau ilgesniu bangos ilgiu (emisijos bangos ilgis). Ar išspinduliuota šviesa yra poliarizuota, ar ne, priklauso nuo fluoroforo laisvės suktis tirpale. Maža molekulė, tokia kaip fluoresceinas, gali greitai suktis prieš įvykstant šviesos emisijai, o tai sąlygoja išspinduliuotos šviesos depoliarizaciją. Fluorescuojanti makromolekulė, tokia kaip fluoresceinu pažymėtas baltymas, priešingai, suksis daug lėčiau. Taigi, laikotarpiu tarp sujaudinimo ir emisijos makromolekulė apsisuks tik labai nedaug ir išspinduliuota šviesa bus poliarizuota.⁸ Fluorescencinė poliarizacija yra atkurama vaisto koncentracijos funkcija ir yra tinkama kiekybiniam vaisto koncentracijos nustatymui serume, skirtam terapinei vaisto stebėsenai.

Vaisto disociacijos nuo serumo baltymų užtikrinimui ir apsaugojimui nuo nespecifinio susijungimo su sekamuoju reagentu naudojamos paviršiaus aktyvios medžiagos.

Reagentai - darbiniai tirpalai

- R1** Antikūnų reagentas
Monokloniniai antikūnai prieš vankomiciną (pelės) buferyje, pH 6.5, su stabilizatoriumi ir konservantu
- SR** Sekamasis reagentas
Fluoresceinu žymėtas vankomicino derivatas buferyje, pH 6.5, su stabilizatoriumi ir konservantu.
- R1 yra B pozicijoje, o SR yra C pozicijoje.

Atsargumo priemonės ir įspėjimai

Atkreipkite dėmesį į atsargumo priemones ir įspėjimus išvardytus šio pakuotės lapelio 1 skyriuje/ žangoje.

Skirta JAV: Tik specialiam naudojimui.

Reagentų paruošimas

Paruoštas naudojimui

Laikymo sąlygos ir stabilumas

Tinkamumo laikas 2-8 °C temperatūroje

Žr. galiojimo datą ant
cobas c pakuotės
etiketės

COBAS INTEGRA 400 plus sistema

Naudojant analizatoriuje 10-15 °C
temperatūroje

12 savaičių

COBAS INTEGRA 800 sistema

Naudojant analizatoriuje 8 °C temperatūroje 26 savaitės

Mėginių surinkimas ir paruošimas

Mėginių surinkimui ir paruošimui naudokite tik tinkamus mėgintuvėlius ar surinkimo talpyklas.

Buvo patikrinti ir yra priimtini tik toliau išvardyti mėginiai:

Nehemolizuotas serumas

Nehemolizuota heparinizuota plazma:

Išvardintų rūšių mėginiai buvo tiriami, pasirinkus tyrimo metu rinkoje buvusius mėgintuvėlius, t.y. nebuvo patikrinti visų gamintojų mėgintuvėliai. Įvairių gamintojų mėginių surinkimo sistemose gali būti skirtingų medžiagų, kurios kai kuriais atvejais gali paveikti tyrimo rezultatus. Jei mėginius apdorojate pirminiuose mėgintuvėliuose (mėginių surinkimo sistemose), laikykitės mėgintuvėlių gamintojo instrukcijų.

Prieš atlikdami tyrimą, mėginius su nuosėdomis centrifuguokite.

Įprastinis mėginio paėmimo laikas skiriasi priklausomai nuo pageidaujamos piko arba minimalios reikšmės, prieš vartojant kitą vaisto dozę, matavimo.⁹ Mėginiai turėtų būti ištirti per 2 valandas po paėmimo, jeigu laikomi 15-25°C temperatūroje.¹⁰ Jei mėginiai laikomi vėlesniam tyrimui, jie turėtų būti laikomi uždaryti 2-8°C temperatūroje iki 48 valandų arba -20 °C temperatūroje 4 savaites.¹¹ Mėginiai neturėtų būti kartotinai atšaldomi ir atšildomi.

Prieš tirdami kelis kartus apverskite atšildytus mėginius.

Pateiktos medžiagos

Apie reagentus skaitykite skyriuje „Reagentai - darbiniai tirpalai“.

Reikalingos (bet nepateikiamos) medžiagos

COBAS FP Sample Dilution Reagent II (SDR II), Kat. Nr. 20720720 322 SDR II yra patalpinamas kaip specialus skiediklis į iš anksto jam skirtą stovo vietą ir yra stabilus 7 dienas COBAS INTEGRA 400 plus/800 analizatoriuose.

Tyrimas

Kad tyrimas būtų atliktas tinkamai, laikykitės šiame dokumente pateiktų analizatoriaus naudojimo instrukcijų. Specifines analizatoriui tyrimo instrukcijas skaitykite atitinkamame naudotojo vadove.

Pritaikymas serumui ir plazmai

COBAS INTEGRA 400 plus tyrimo apibūdinimas

Matavimo režimas	FP
Reakcijos režimas	R1-SDR2/S-SR
Bangos ilgis	sužadinimas 485 nm
	emisija 515 nm
Nuskaitymo ciklas (tuščias/tyrimas)	29/45
Vienetas	µg/mL

Išpilstymo parametrai

		Skiediklis (H ₂ O)
R1	85 µL	10 µL
Mėginys	2 µL	5 µL
Specialus skiediklis (SDR II)	24 µL	
SR	14 µL	10 µL
Bendras tūris	150 µL	

COBAS INTEGRA 800 tyrimo apibrėžimas

Matavimo režimas	FP
Reakcijos režimas	R1-SDR2/S-SR
Bangos ilgis	sužadinimas 485 nm
	emisija 515 nm
Nuskaitymo ciklas (tuščias/tyrimas)	40/60
Vienetas	µg/mL

Išpilstymo parametrai

		Skiediklis (H ₂ O)
R1	105 µL	10 µL
Mėginys	2 µL	5 µL
Specialus skiediklis (SDR II)	24 µL	
SR	14 µL	10 µL
Bendras tūris	170 µL	

Kalibravimas

Kalibratoriai	Preciset TDM I
	Calibrators A-F
Kalibravimo režimas	Logit/log 4
Kalibravimo pakartojimas	Rekomenduojamas dubliavimas
Nuokrypis žemas/aukštas	< 10 %, esant ≥ 5 µg/mL (≥ 3.5 µmol/L)
Kalibravimo intervalas	
COBAS INTEGRA 400 plus analizatoriai	Kiekvienai partijai, kas 10 savaičių ir kaip reikalaujama kokybės kontrolės procedūrose
COBAS INTEGRA 800 analizatoriai	Kiekvienai partijai, kas 14 savaičių ir kaip reikalaujama kokybės kontrolės procedūrose

Kalibracijos kreivė turi būti paruošta naudojant Preciset TDM I kalibratorius. Kalibratoriai CAL/QC stove turi būti išdėliojami nuo didžiausios koncentracijos (F) pirmos, iki mažiausios (A) - paskutinės. Ši kreivė COBAS INTEGRA sistemų yra išlaikoma atmintyje ir atkurama vėlesniam naudojimui.

Atsekamumas: Preciset TDM I kalibratoriai yra paruošti su žinomais kiekiais vankomicino normaliam žmogaus serume ir yra atsekami pagal USP pamatinius etalonus.

Atkreipkite dėmesį

Kalibratoriai turėtų būti naudojami tyrimams per 2 valandas po patalpinimo naudojimui į prietaisą.

Kokybės kontrolė

Kokybės kontrolė	TDM Control Set
Kontrolės intervalas	Rekomenduojama 24 valandos
Kontrolės seka	Nustatoma vartotojo
Kontrolė po kalibravimo	Rekomenduojama

Kokybės kontrolei, naudokite medžiagas išvardintas skyriuje „Užsakymo informacija“. Papildomai galima naudoti kitą tinkamą kontrolinę medžiagą.

Kontrolės intervalai ir apribojimai turėtų atitikti kiekvienos laboratorijos individualius reikalavimus. Gautos reikšmės turėtų patekti į nustatytas ribas. Kiekviena laboratorija turi numatyti korekcines priemones, kurių reiktų imtis, reikšmėms nepatekus į nustatytas ribas.

Vadovaukitės nustatytais valstybiniais ir vietiniais reikalavimais kokybės kontrolei užtikrinti.

Atkreipkite dėmesį

Kontrolinės medžiagos turėtų būti naudojamos tyrimams per 2 valandas po patalpinimo naudojimui į prietaisą.

Skaiciavimas

COBAS INTEGRA analizatoriai automatiškai apskaičiuoja kiekvieno mėginio analitės koncentraciją. Išsamesnės informacijos ieškokite duomenų analizės (angl. Data Analysis) skylyje internetinėje pagalboje (angl. Online Help) (COBAS INTEGRA 400 plus/800 analizatoriai).

Perskaičiavimo daugiklis: µg/mL × 0.690 = µmol/L

Apribojimai - poveikiai

Informacijos apie medžiagas, kurių kryžminis reaktyvumas su šiuo tyrimu buvo ištirtas, ieškokite šio pakuotės lapelio Analitinio specifinio skylyje. Yra tikimybė, kad kitos medžiagos ir / ar veiksniai gali daryti poveikį tyrimui ir sąlygoti klaidingus rezultatus (pvz. techninės ar procedūrinės klaidos).

Mėginiai, kurių tyrimo reikšmės yra didesnės už didžiausio kalibratoriaus, sistemos bus pažymėti ir turėti būti pakartotinai ištirti po tinkamo originalaus mėginio skiedimo su Preciset TDM I Diluent (0 µg/mL). Mėginiai su dideliu fluorescenciniu fonu ar tie, kurių poliarizacijos reikšmės yra didesnės už nulinio kalibratoriaus, taip pat bus sistemos pažymėti.

Serumas/plazma

Kriterijus: Vertės suradimas ± 10 % pradinės reikšmės ribose, vankomicino koncentracijai esant 29 µg/mL (20 µmol/L).

Gelta:¹² Jokio reikšmingo poveikio, bilirubino koncentracijai esant iki 296 µmol/L arba 17.3 mg/dL.

Hemolizė:¹² Jokio reikšmingo poveikio, hemoglobino koncentracijai esant iki 621 µmol/L arba 1000 mg/dL.

Lipemija:¹² Jokio reikšmingo poveikio, trigliceridų koncentracijai esant iki 1261 mg/dL.

Bendras baltymas: Jokio reikšmingo poveikio, bendro baltymo koncentracijai esant 3-12 g/dL.

Diagnozuojant, rezultatai visada turėtų būti vertinami kartu su paciento anamneze, fizinio ištyrimo duomenimis ir kitais radiniais.

REIKALINGI VEIKSMAI

Speciali plovimo programa: Specialių plovimo žingsnių naudojimas yra būtinas, kai COBAS INTEGRA analizatoriuose kartu atliekamos tam tikrų tyrimų kombinacijos. Detalesnių instrukcijų ir vėliausios papildomo plovimo ciklo sąrašo versijos ieškokite CLEAN metodo lape.

Esant reikalui, prieš pranešant šio tyrimo rezultatus turi būti įvykdoma speciali plovimo/pernašos išvengimo programa.

Apribojimai ir reikšmių ribos

Matavimų ribos

COBAS INTEGRA 400 plus analizatorius:

0.74-80 µg/mL (0.51-55.2 µmol/L)

COBAS INTEGRA 800 analizatorius:

1.39-80 µg/mL (0.96-55.2 µmol/L)

Matavimo reikšmių apatinės ribos

Apatinė tyrimo nustatymo riba

COBAS INTEGRA 400 plus analizatorius:
0.74 µg/mL (0.51 µmol/L)COBAS INTEGRA 800 analizatorius:
1.39 µg/mL (0.96 µmol/L)

Apatinė nustatymų riba parodo žemiausią išmatuojamą analitės koncentraciją, kurią galima atskirti nuo nulinio kalibratoriaus su 95 % pasiklovimo lygmeniu.

Tikėtinos reikšmėsNors optimalios reikšmės gali skirtis, piko reikšmės serume, esančios intervale 25-40 µg/mL (17.3-27.6 µmol/L), ir minimalios koncentracijos reikšmės, esančios intervale 5-10 µg/mL (3.5-6.9 µmol/L), yra priimtos kaip terapškai veiksmingos.⁴Vankomicinas daugiausiai išskiriamas per inkstus nepakitusioje aktyvioje formoje, nors buvo parodytas ir išskyrimas ne per inkstus.^{4,7} Sutrikusi inkstų funkcija gali nulemti vaisto susikaupimą. Vankomicinas pasižymi keliais nepageidaujamais poveikiais, iš kurių sunkiausi yra ototoksiškumas ir nefrotoksiškumas, nors dabartinių vankomicino preparatų grynumas sumažino šių poveikių pasireišimo dažnį, kai koncentracija serume yra atidžiai sekama.^{4,9,13} Nefrotoksiškumas dažnesnis pacientams, gaunantiems vankomiciną kartu su aminoglikozidais.⁹

Vankomicino koncentracijos serume nustatymas yra būtinas gydymo optimizavimui ir siekiant išvengti susijusio toksiškumo. Tai ypač svarbu pacientams su inkstų funkcijos nepakankamumu, kai individualizuota terapija yra vienintelis būdas užtikrinti optimalias vaisto koncentracijas serume be nepageidaujamų poveikių.

Kiekviena laboratorija turėtų įvertinti tikėtinų reikšmių tinkamumą savų pacientų populiacijai ir, jei būtina, nustatyti savo rekomenduojamas reikšmes.

Specifiniai tyrimo atlikimo duomenys

Toliau pateikiami atitinkamų COBAS INTEGRA analizatorių tyrimo charakteristikų duomenys. Atskirose laboratorijose gauti rezultatai gali skirtis.

GlaudumasGlaudumas buvo nustatytas naudojant žmonių mėginius ir kontrolines medžiagas pagal NCCLS EP5-T2¹⁴ reikalavimus, su atkartojamumu ir tarpiniu glaudumu (2 lygios dalys per vieną tyrimą, 2 tyrimas per dieną, 20 dienų). Buvo gauti šie rezultatai:

Atkartojamumas	Vidurkis µg/mL (µmol/L)	SD µg/mL (µmol/L)	CV %
1 koncentracija	8.68 (5.99)	0.19 (0.13)	2.2
2 koncentracija	26.3 (18.1)	0.4 (0.28)	1.6
3 koncentracija	54.6 (37.7)	1.7 (1.17)	3.1

Tarpinis glaudumas	Vidurkis µg/mL (µmol/L)	SD µg/mL (µmol/L)	CV %
1 koncentracija	8.68 (5.99)	0.26 (0.18)	3.0
2 koncentracija	26.3 (18.1)	0.6 (0.41)	2.2
3 koncentracija	54.6 (37.7)	1.8 (1.24)	3.3

Metodų palyginimas

Žmogaus serumo mėginių vankomicino reikšmės, gautos COBAS INTEGRA 700 analizatoriuje, naudojant COBAS INTEGRA Vancomycin reagentą (y), buvo palygintos su reikšmėmis, gautomis naudojant rinkoje esantį FPIA metodą (x).

	FPIA
Mėginių skaičius	193
Reikšmių intervalas	min. 1.41 µg/mL maks. 68.1 µg/mL
Nuolydis	0.958
Sankirtos taškas	-0.386 µg/mL

Koreliacijos koeficientas

0.995

Analitinis specifiškumasLiteratūroje aprašytas kristalinis degradacijos produktas, CDP-1, susidarantis struktūrinės vankomicino transformacijos tirpale metu, nepasižymi antibakteriniu aktyvumu.¹⁵ Šis produktas gali susidaryti ir pacientų organizme ir akumuliuotis esant inkstų funkcijos nepakankamumui.¹⁶ COBAS FP reagentai, skirti vankomicino nustatymui, nepasižymi kryžminio reaktyvumo su CDP-1.Žmogaus serume, papildytame 32 µg/mL (22.1 µmol/L) vankomicino, buvo ištirtos šios susijusios arba potencialiai kartu skiriamos medžiagos. Kiekviena medžiaga buvo tirta dešimt kartų didžiausiomis terapinio ar normalaus intervalo reikšmėmis, vadovaujantis NCCLS apibūdintu protokolu.¹⁷ Kryžminis reaktyvumas buvo tirtas, tačiau nebuvo nustatytas (buvo mažesnis nei tyrimo jautrumas). Nustatinėjant kryžminį reaktyvumą buvo atsižvelgta į tyrimo neglaudumą.Kryžminis reaktyvumas (%) = $\frac{100 \times (\text{tyrimo rezultatas} - \text{analitės koncentracija})}{\text{sąveikaujancios medžiagos koncentracija}}$

Visos šios medžiagos buvo ištirtos, tačiau nebuvo nustatytos

Acetaminofenas	Heparinas
Amikacinas	Hidrochlorotiazidas
Amfotericinas B	Izoniazidas
Ampicilinas	Kanamocinas
Bendroflumetiazidas	Linkomicinas
Kofeinas	Meticilinas
Karbenicilinas	Metotreksatas
CDP-1	Metilprednizolonas
Cefamandolo nafatas	Nalidiksinių rūgštis
Cefazolino	Neomicinas
Cefaleksinas	Netilmicinas
Cefaloglicinas	Nitrofurantoinas
Cefaloridinas	Oksitetraciklinas
Cefalosporinas C	Penicilinas G
Cefalotinas	Penicilinas V
Chloramfenikolis	Politiazidas
Chlorotiazidas	Prednizolonas
Klindamicinas	Rifampinas
Eritromicinas	Spektinomocinas
Etakrininė rūgštis	Streptomicinas
Etambutolis	Sulfadiazinas
5-Fluorocitozinas	Sulfametoksazolis
Fortimicinas A	Sulfisoksazolis
Fortimicinas B	Tetraciklinas
Furozemidas	Tikarcilinas
Fuzidinė rūgštis	Tobramicinas
Gentamicinas	Trimetoprimas

Bet kokiai prietaiso modifikacijai pagal išdėstytą aprašą reikalinga laboratorijos validacija.

Nuorodos

- McCormick MH, Stark WM, Pittenger GE, et al. In: Antibiotics Annual. New York, NY: Medical Encyclopedia 1956;606-611.
- Crossley KB, Landesman B, Zaske D. An outbreak of infections caused by strains of *Staphylococcus aureus* resistant to methicillin and aminoglycosides. J Infect Dis 1979;139:273-279.

- 3 Sorrell TC, Packham S, Shanker M, et al. Vancomycin therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Ann Intern Med* 1982;97:344-350.
- 4 Cook FV. Vancomycin revisited. *Ann Intern Med* 1978;88:813-818.
- 5 Geraci JE, Hermans PE. Vancomycin. *Mayo Clin Proc* 1983;58:88-91.
- 6 Geraci JE, Wilson WR. Vancomycin therapy for infective endocarditis. *Rev Infect Dis* 1981;3(suppl):250-258.
- 7 Moellering RC, Krogstad DJ, Greenblatt DJ. Vancomycin therapy in patients with impaired renal function: a nomogram for dosage. *Ann Intern Med* 1981;94:343-346.
- 8 Dandliker WB, Feigen GA. Quantification of the antigen-antibody reaction by the polarization of fluorescence. *Biochem Biophys Res Comm* 1961;5:299-304.
- 9 Rotschafer JC, Crossley K, Zaske DE, et al. Pharmacokinetics of vancomycin: observations in 28 patients and dosage recommendations. *Antimicrob Agents Chemother* 1982;22:391-394.
- 10 Hammett-Stabler CA, Johns T. Laboratory guidelines for monitoring of antimicrobial drugs. *Clin Chem* 1998;44(5):1129-1140.
- 11 Data on file at Roche Diagnostics.
- 12 Glick MR, Ryder KW, Jackson SA. Graphical Comparisons of Interferences in Clinical Chemistry Instrumentation. *Clin Chem* 1986;32:470-475.
- 13 Esposito AL, Gleckman RA. Vancomycin, a second look. *JAMA* 1977;238:1756-1757.
- 14 National Committee for Clinical Laboratory Standards. User Evaluation of Precision Performance of Clinical Chemistry Devices; Tentative Guideline. Villanova, PA.: NCCLS;1992;4(12). NCCLS Publication EP5-T2.
- 15 Harris CM, Kopecka H, Harris TM. Vancomycin: structure and transformation to CDP-1. *J Am Chem Soc* 1983;105:6915-6922.
- 16 Lakashmi A, Hu M, Chan K, et al. Potential problem with fluorescence polarization immunoassay cross-reactivity to vancomycin degradation product CDP-1: its detection in sera of renally impaired patients *Ther Drug Monit* 1989;11:585-591.
- 17 National Committee for Clinical Laboratory Standards. Interference Testing in Clinical Chemistry; Proposed Guideline. Villanova, PA.: NCCLS; 1986;6(13). NCCLS Publication EP7-P.

Šiuose informaciniuose lapeliuose kaip dešimtainės trupmenos skyriklis visada naudojamas taškas, skiriantis sveikąjį skaičių nuo dešimtainės trupmenos skaitmenų. Tūkstančių skyrikliai nenaudojami.

Simboliai

Roche Diagnostics papildomai naudoja šiuos simbolius ir ženklus, be išvardintų standarte ISO 15223-1.

CONTENT

Rinkinio turinys



Tūris po atskiedimo arba maišymo

GTIN

Visuotinis prekybos identifikacijos numeris
(angl. Global Trade Item Number)

Papildymai, naikinimai ar pakeitimai yra pažymėti pakeitimų juosta parašėje.

© 2015, Roche Diagnostics



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



JAV platina:

Roche Diagnostics, Indianapolis, IN

JAV vartotojų techninė pagalba 1-800-428-2336