

ARK™ Linezolid Assay

Bitte lesen Sie diese Packungsbeilage für den ARK Linezolid Assay von ARK Diagnostics, Inc. vor der Verwendung sorgfältig durch und befolgen Sie die darin enthaltenen Anweisungen. Die Zuverlässigkeit der Ergebnisse kann nicht garantiert werden, wenn die Anweisungen in dieser Packungsbeilage nicht beachtet werden. Das ARK Linezolid Assay Testsystem enthält separat erhältliche Testkits für den ARK Linezolid Assay, den ARK Linezolid Calibrator und die ARK Linezolid Control.

Melden Sie alle schwerwiegenden Vorfälle im Zusammenhang mit diesem Produkt dem Hersteller und gegebenenfalls der zuständigen Behörde. Eine Zusammenfassung der Sicherheit und Leistung ist über die Eudamed (Europäische Datenbank für Medizinprodukte) erhältlich, SRN: US-MF-000023925.

Kundenservice














48089 Fremont Blvd
 Fremont, CA 94538 USA
 Tel: 1-877-869-2320
 Fax: 1-510-270-6298
 customersupport@ark-tdm.com
 www.ark-tdm.com



EC REP

Emergo Europe
 Westervoortsedijk 60
 6827 AT Arnhem
 The Netherlands

Verwendete Symbole

	Chargenbezeichnung	 YYYY-MM-DD	Verwendbar bis / Verfallsdatum
	Bestellnummer		Hersteller
	Autorisierte EU-Vertretung		CE-Zeichen mit Kennnummer der Benannten Stelle
	In-vitro-diagnostisches Medizinprodukt		Temperaturbeschränkung
	Siehe Gebrauchsanweisung		Reagenz 1/ Reagenz 2
	Verschreibungspflichtig		

1 Name

ARKTM Linezolid Assay

2 Verwendungszweck

Der ARK Linezolid Assay ist ein homogener Enzymimmunoassay zur quantitativen Bestimmung von Linezolid in Humanserum auf automatisierten klinisch-chemischen Analysensystemen. Die gemessenen Konzentrationen dienen der Überwachung von Linezolid-Spiegeln zur Sicherstellung einer angemessenen Therapie.

3 Zusammenfassung und Erläuterung des Tests

Linezolid (ZYVOX[®], Pfizer, Inc.) [(S)-N-[[3-[3-Fluor-4-(4-morpholinyl)phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl] methyl]-acetamid] ist ein Oxazolidinon-Derivat mit überwiegend bakteriostatischer Wirkung. Es wird bei schweren Infektionen durch Methicillin- oder Vancomycin-resistente grampositive Bakterien eingesetzt.¹

ZYVOX wird bei Erwachsenen und Kindern zur Behandlung der folgenden Infektionen verwendet, die durch anfällige gram-positive Bakterien verursacht werden: Nosokomiale Lungenentzündung, ambulant erworbene Lungenentzündung, komplizierte Haut- bzw. Hautstrukturinfektionen, einschließlich diabetischer Fußinfektionen, ohne begleitende Osteomyelitis, unkomplizierte Haut- bzw. Hautstrukturinfektionen sowie Vancomycin-resistente *Enterococcus faecium* Infektionen.²

4 Grundlagen des Verfahrens

Der ARK Linezolid Assay ist ein homogener Immunoassay, bei dem der Wirkstoff in der Probe mit Linezolid, das mit dem rekombinanten Enzym Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase (rG6PDH) gekoppelt wurde, um Antikörper-Bindungsstellen konkurriert. Je mehr Antikörper gebunden werden, desto mehr sinkt die Enzymaktivität. Ist dagegen Wirkstoff in der Probe vorhanden, steigt die Enzymaktivität. Diese ist direkt proportional zur Wirkstoffkonzentration. Das aktive Enzym wandelt das Koenzym Nikotinamid-Adenin-Dinukleotid (NAD) zu NADH um, das spektralphotometrisch als Änderung der Extinktionsrate gemessen wird. Das endogene Serum G6PDH hat keinen störenden Einfluss auf die Ergebnisse, da das Koenzym NAD lediglich mit dem bakteriellen Enzym im Assay interagiert.

5 Reagenzien

Bestellnr.	Produktbeschreibung	Menge/Volumen
5034-0001-00	ARK Linezolid Assay Reagenz R1 – Antikörper/Substrat Polyklonale Kaninchen-Antikörper gegen Linezolid, Glukose-6-Phosphat, Nikotinamid-Adenin-Dinukleotid, bovines Serumalbumin, Natriumazid und Stabilisatoren	1 X 28 mL
	Reagenz R2 – Enzym Mit rekombinanter Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase (rG6PDH) gekoppeltes Linezolid, Puffer, bovines Serumalbumin, Natriumazid und Stabilisatoren.	1 X 14 mL

Handhabung und Lagerung der Reagenzien

Die ARK Linezolid Assay Reagenzien sind flüssig und gebrauchsfertig und können direkt aus dem Kühlschrank verwendet werden. Wenn sie nicht in Gebrauch sind, müssen die Reagenzien bei 2–8°C (36–46°F) aufrecht und mit fest geschlossener Schraubkappe gelagert werden. Werden die Reagenzien gemäß Anweisung gelagert, sind sie bis zum Verfallsdatum auf dem Etikett stabil. Frieren Sie Reagenzien nicht ein. Vermeiden Sie eine längere Einwirkung von Temperaturen über 32°C (90°F). **Unsachgemäße Lagerung der Reagenzien kann die Leistung des Assays beeinflussen.** Nach den vorliegenden Daten waren die Reagenzien bis zu 60 Tage stabil, wenn sie im Analysensystem gelagert wurden.

Die ARK Linezolid Produkte enthalten ≤0,09% Natriumazid. Zur Vorsicht sollten alle betroffenen Leitungen, auch die der verwendeten Geräte, mit reichlich Wasser gespült werden, um eine mögliche Ansammlung von explosiven Metallaziden zu verhindern. Die übrigen Testkomponenten erfordern keine besondere Behandlung.

6 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

- Für die *in-vitro*-diagnostische Anwendung. Nur für die professionelle Verwendung im Labor.
- Nur auf ärztliche Verschreibung.
- Die Reagenzien R1 und R2 werden als zusammengehörendes Set geliefert und sollten nicht mit Reagenzien aus anderen Chargen gemischt werden.
- Die Reagenzien enthalten ≤0,09% Natriumazid.
- Der Assay sollte nur in Verbindung mit Daten aus klinischen Validierungen und anderen diagnostischen Verfahren verwendet werden.

7 Probenabnahme und Vorbereitung für die Analyse

- Jedes Labor ist selbst dafür verantwortlich, gemäß seinen Qualitätsverfahren eine geeignete Probe für die Analyse bereitzustellen.
- Als Probenmaterial wird Serum benötigt. Eine Talspiegelprobe (vor Verabreichung einer Dosis) im Steady State gilt im Allgemeinen als konsistenteste Probe für das Therapeutische Drug Monitoring von Linezolid. Der Zeitpunkt der Blutabnahme nach der letzten Dosis sollte vermerkt werden.
- Die Blutabnahme sollte mit Entnahmeröhrchen erfolgen, die für das Therapeutische Drug Monitoring (TDM) geeignet sind.
- Befolgen Sie bei der Abnahme, Verarbeitung und Zentrifugierung der Probe die Empfehlungen des Herstellers des Entnahmeröhrchens.
- Das CLSI-Dokument GP44-A4 beschreibt Verfahren zur Minimierung von Artefakten bei der Probenabnahme und -handhabung bei üblichen Labortests.¹⁷
- Vermeiden Sie Schaumbildung sowie wiederholtes Einfrieren und Auftauen, um die Probenintegrität vom Zeitpunkt der Abnahme bis zum Zeitpunkt der Analyse zu gewährleisten.
- Fibrin, rote Blutkörperchen und andere Partikel können zu fehlerhaften Ergebnissen führen. Sorgen Sie daher für ausreichendes Zentrifugieren.
- Die Bildung von Bläschen oder Schaum in der Probe kann zu falschen Ergebnissen führen und dazu, dass nicht ausreichend Probenmaterial zur Verfügung steht.
- Jedes Labor sollte sich mit der verfügbaren Literatur und den internen Daten zur Probenstabilität vertraut machen.
- Geklärte Proben können bei 2 to 8°C bis zu einer Woche gelagert werden. Verzögert sich die Messung um mehr als eine Woche, können die Proben (bei $\leq -20^{\circ}\text{C}$) eingefroren und bis zu vier Wochen gelagert werden. Achten Sie darauf, die Anzahl der Einfrier-Auftau-Zyklen auf ein Minimum zu beschränken.
- **Behandeln Sie alle Patientenproben als potenziell infektiöses Material.**

8 Testverfahren

Mitgeliefertes Material

ARK Linezolid Assay – **REF** 5034-0001-00

Benötigtes Material – Separat erhältlich

ARK Linezolid Calibrator – **REF** 5034-0002-00

Qualitätskontrollen – ARK Linezolid Control – **REF** 5034-0003-00

Geräte

Die Reagenzien **R1** und **R2** müssen vor der Verwendung eventuell in gerätespezifische Reagenzbehälter umgefüllt werden. Vermeiden Sie eine Kreuzkontamination von **R1** und **R2**.

Viele automatisierte klinisch-chemische Analysensysteme mit photometrischer Bestimmung bei 340 nm sind geeignet. Informationen zur Programmierung des ARK Linezolid Assays finden Sie im gerätespezifischen Applikationsprotokoll. Dieses erhalten Sie von Ihrem Lieferanten bzw. vom ARK Kundenservice. CE-gekennzeichnete Applikationsprotokolle wurden vom Hersteller geprüft. Es liegt in der Verantwortung des Labors, für die Durchführung des Assays mit anderen Einstellungen oder anderen Analysensystemen die erforderlichen Validierungen durchzuführen.

Informationen zur täglichen Wartung finden Sie im gerätespezifischen Benutzerhandbuch.

Testsequenz

Informationen zur Testdurchführung bzw. zur Kalibrierung des Assays finden Sie im gerätespezifischen Benutzerhandbuch bzw. im entsprechenden Applikationsprotokoll.

Kalibration

Führen Sie mit den ARK Linezolid Calibrators A, B, C, D, E und F eine vollständige 6-Punkt-Kalibration durch. Messen Sie dabei jeden Kalibrator in Zweifach-Bestimmung. Überprüfen Sie die Kalibrationskurve mit mindestens zwei Kontrollstufen gemäß dem in Ihrem Labor etablierten Qualitätssicherungsplan.

Kalibrieren Sie erneut, wenn Sie eine neue Reagenzcharge verwenden oder wenn die Ergebnisse der Qualitätskontrolle dies erfordern (siehe nachfolgenden Abschnitt **Qualitätskontrolle**). Für die Validierung einer neuen Kalibrationskurve sind akzeptable Ergebnisse der Qualitätskontrolle erforderlich. Wenn Sie einen neuen Satz Reagenzien mit derselben Chargennummer verwenden, validieren Sie das System durch die Analyse der Kontrollen.

Aufgrund der vorliegenden Daten ist eine Kalibrations-Stabilität von bis zu 14 Tagen zu erwarten.

Qualitätskontrolle (QC)

Jedes Labor sollte eigene QC Verfahren für den ARK Linezolid Assay festlegen. Alle Vorgaben der Qualitätskontrolle und alle Messungen sollten unter Berücksichtigung der lokalen, Landes- bzw. Bundesvorschriften oder Akkreditierungsanforderungen durchgeführt werden. Stellen Sie sicher, dass die Kontrollergebnisse die Akzeptanzkriterien erfüllen, bevor Sie Patientenergebnisse weiterleiten.

Gute Laborpraxis sieht die Messung von mindestens zwei Kontrollkonzentrationen (unterer bzw. oberer medizinischer Entscheidungspunkt) an jedem Tag vor, an dem Patientenproben gemessen werden bzw. jedes Mal, wenn eine Kalibration durchgeführt wird. Überwachen Sie die Kontrollwerte auf mögliche Trends oder Verschiebungen. Wenn Sie Trends bzw. Verschiebungen erkennen oder wenn eine Wiederfindung innerhalb des definierten Kontrollbereichs nicht möglich ist, überprüfen Sie alle Betriebsparameter entsprechend Ihrer laborspezifischen Qualitätskontrollverfahren. Zur weiteren Unterstützung wenden Sie sich bitte an unseren Kundenservice.

Protokoll für die manuelle Verdünnung

Der Messbereich für den ARK Linezolid Assay liegt bei 0,8 – 30,0 µg/mL. Proben, die Linezolid in höheren Konzentrationen (>30,0 µg/mL) enthalten, werden durch Verdünnung der Probe in den Messbereich gemessen. Verdünnen Sie die Probe mit dem Null-Kalibrator (CAL A). Wir empfehlen einen vierfachen Verdünnungsfaktor. Multiplizieren Sie das Messergebnis mit dem Verdünnungsfaktor.

$$\text{Manueller Verdünnungsfaktor} = \frac{\text{Volumen der Probe} + \text{Volumen CAL A}}{\text{Volumen der Probe}}$$

9 Messergebnisse

Geben Sie Ihre Messergebnisse in µg/mL oder µmol/L an. Um Ergebnisse von µg/mL Linezolid to µmol/L Linezolid umzurechnen, multiplizieren Sie das Ergebnis in µg/mL mit dem Faktor 2,964. Der mit diesem Assay ermittelte Linezolid-Wert sollte stets im Zusammenhang mit zusätzlichen klinischen Daten verwendet werden. Falls Fehlermeldungen auftreten, konsultieren Sie das gerätespezifische Benutzerhandbuch.

*Der Assay sollte nur in Verbindung mit Daten aus klinischen Validierungen und anderen diagnostischen Verfahren eingesetzt werden. Siehe auch den Abschnitt **Erwartete Werte**.*

10 Grenzen des Verfahrens

Dieser Assay ist für die Verwendung in Serum gedacht. Weitere Informationen hierzu finden Sie im Abschnitt **Probenabnahme und Vorbereitung für die Analyse**. In der Praxis hat sich bewährt, für jeden Patienten einheitlich die gleiche Methode (und das gleiche Probenmaterial) zu verwenden, da es zwischen verschiedenen Methoden potenzielle Unterschiede geben kann. Weitere Informationen finden Sie im folgenden Abschnitt **Erwartete Werte**.

11 Erwartete Werte

Linezolid ist das erste Oxazolidinon-Antibiotikum, das weltweit für die Behandlung schwerer Infektionen durch Methicillin- oder Vancomycin-resistente grampositive Bakterien sowie medikamentenresistente Tuberkulose zugelassen wurde. Die minimalen Hemmkonzentrationen (MHK₉₀) werden für *S. aureus*, *E. faecalis*, *E. faecium*, *S. pneumoniae* und koagulase-negative Streptokokken-Isolate mit ≤ 2 mg/L angegeben.⁴ Die MHK₉₀ für *M. tuberculosis* wird mit 0,5 mg/L angegeben.⁵

Die Wirksamkeit der Behandlung wurde mit zwei pharmakokinetischen Parametern in Verbindung gebracht – dem Verhältnis der täglichen Fläche unter der Plasmakonzentrationskurve zur minimalen Hemmkonzentration (AUC₂₄/MIC) und dem Anteil der Zeit, in der die Plasmakonzentration über der minimalen Hemmkonzentration (%T>MIC) für den Organismus liegt.⁶ Da AUC und Talspiegelkonzentrationen stark korrelieren, wurden Messungen der Talspiegelkonzentrationen von Linezolid (C_{min}) verwendet, um eine wirksame Therapie sicherzustellen, indem entweder ein C_{min} Wert über der bekannten MHK oder MHK₉₀ (typischerweise 2 mg/L) oder ein Talspiegelwert angestrebt wurde, der eine AUC von mehr als dem 80- bis 120-fachen der MHK vorhersagt.⁷⁻⁹

Nebenwirkungen im Zusammenhang mit einer Behandlung mit Linezolid schränken seine Anwendung ein und umfassen u.a. periphere Neuropathie, Leberfunktionsstörungen und Knochenmarkdepression, was zu Anämie, Thrombozytopenie und Panzytopenie führen kann. Das Auftreten dieser Nebenwirkungen hängt sowohl von der Dosis als auch von der Dauer der Behandlung ab. Studien deuten darauf hin, dass unerwünschte Ereignisse durch Dosismanagement minimiert werden können, indem die Linezolid-Talspiegel unter 7 mg/L (bei einer Behandlungsdauer ≤ 14 Tage)^{10,11} oder unter 2 mg/L bei längerer Behandlungsdauer im Zusammenhang mit Tuberkulose gehalten werden.¹²

Bei bestimmten Patientengruppen (mit eingeschränkter Kreatinin-Clearance, kritisch kranken Patienten, Neugeborenen, Hämodialyse-Patienten und Patienten, die P-Glycoprotein-Induktoren wie Levothyroxin einnehmen) wurden erheblich Schwankungen in der Pharmakokinetik beobachtet.^{13,14} Nur 50% der Krankenhauspatienten, denen zweimal täglich die Standarddosis von 600 mg verabreicht wurde, erreichten Konzentrationen innerhalb des therapeutischen Zielbereichs von 2 – 8 mg/L.¹⁵ Dies unterstreicht die Bedeutung von TDM für Linezolid.

Die Wirkstoff-Konzentration von Linezolid sollte nicht das einzige Instrument der Medikamententherapie darstellen. Verwenden Sie den Assay nur in Verbindung mit Daten aus klinischen Untersuchungen und anderen diagnostischen Verfahren. Klinikärzte sollten Patienten während der Therapie und bei Dosis-Anpassungen sorgfältig überwachen.

12 Spezifische Leistungsmerkmale

Jedes Labor ist selbst für die Überprüfung der Leistungsmerkmale der für das laborspezifische Analysensystem festgelegten Parameter verantwortlich. Die folgenden Leistungsmerkmale wurden mit einem klinisch-chemischen Analysensystem vom Typ Beckman Coulter AU680 System ermittelt.

Sensitivität

Bestimmungsgrenze (LOQ)

Folgende Parameter wurden gemäß CLSI-Protokoll EP17-A2 für den ARK Linezolid Assay ermittelt. Gerätespezifische Abweichungen sind möglich.

Kriterium	Linezolid (µg/mL)
Leerwertgrenze (LoB); N = 60 µB + 1.645 SA, mit SA = 0.002	0.003
Nachweisgrenze (LoD); N = 60 LoB + 1.652 SA, mit SA = 0.041	0.07
Bestimmungsgrenze (LoQ); N = 40 LoQ – 2 SA > LoD Bei akzeptabler Wiederfindung und Linearität	0.8

Jedes Labor ist selbst für die Festlegung eigener Messkriterien für Linezolid-Konzentrationen verantwortlich. Anhaltspunkte gibt das CLSI Protokoll EP17-A2:

Ergebnis ≤ LoB Angabe "nicht messbar, Konzentration < LoD"
LoB < Ergebnis < LoQ Angabe "Analyt messbar, Konzentration < LoQ"
Ergebnis ≥ LoQ Angabe des Ergebnisses wie gemessen

Messbereich

Der Messbereich des ARK Linezolid Assays liegt zwischen 0,8 – 30,0 µg/mL. Proben, die Linezolid in höheren Konzentrationen (>30,0 µg/mL) enthalten, können durch die Verdünnung der Probe in den Messbereich analysiert oder als außerhalb des Messbereichs liegend angegeben werden. Siehe **Abschnitt 8 – Protokoll für die manuelle Probenverdünnung**.

Wiederfindung

Die analytische Wiederfindung wurde durch Zugabe von konzentriertem Linezolid zu linezolid-freiem Humanserum ermittelt. Eine Stocklösung mit Linezolid in Methanol wurde gravimetrisch mit linezolid-freiem

Humanserum dotiert, um Wirkstoffkonzentrationen über den gesamten Messbereich zu erhalten. Von jeder Probe wurden sechs Wiederholungen analysiert. Der Mittelwert der Ergebnisse wurde ermittelt und mit der Zielkonzentration und der berechneten Wiederfindungsrate verglichen.

$$\% \text{ Wiederfindung} = \frac{100 \times \text{Mittlere wiedergefundene Konzentration}}{\text{Theoretische Konzentration}}$$

Theoretische Konzentration (µg/mL)	Mittlere wiedergefundene Konzentration (µg/mL)	Wiederfindung in Prozent (%)
0.75	0.82	108.9
1.5	1.5	97.4
3.0	3.0	100.0
4.0	4.1	102.1
8.0	8.2	102.2
12.0	12.0	99.8
18.0	18.3	101.9
24.0	23.0	96.0
28.0	28.0	99.9

Mittlere Wiederfindung in %: 100.9%

Linearität

Gemäß den Empfehlungen des CLSI-Protokolls EP6-A wurden Linearitätsstudien durchgeführt. Eine Serumprobe mit 36,00 µg/mL Linezolid wurde vorbereitet und proportional mit linezolid-freiem Humanserum verdünnt. Die Linearität der spezifischen Verdünnungen galt als akzeptabel, wenn die prozentuale Differenz zwischen den prognostizierten Regressionswerten 1. und 2. Ordnung bei ±10% lag bzw. ±0.20 µg/mL bei Konzentrationen ≤1.00 µg/mL. Dabei wurde eine lineare Beziehung zwischen 0,75 und 30,0 µg/mL ($y = 0,9571x + 0,1817$) nachgewiesen.

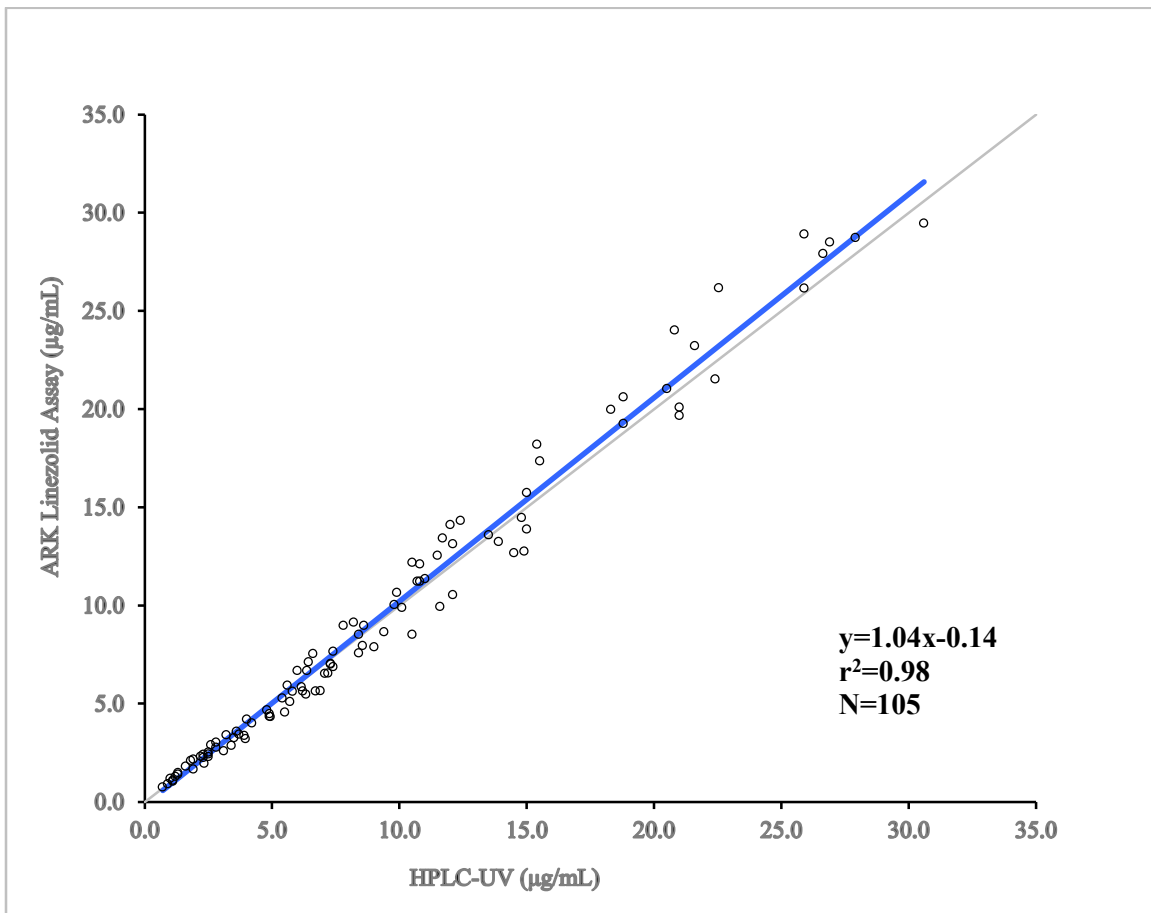
Nominal (µg/mL)	Test-ergebnisse (µg/mL)	Progn. Ergebnisse 1. Ordnung	Progn. Ergebnisse 2. Ordnung	Differenz
0.0	0.0	0.18	-0.05	NA
0.75	0.80	0.90	0.72	-0.18 µg/mL
1.5	1.4	1.6	1.5	-8.4%
3.0	2.9	3.1	3.0	-1.6%

6.0	6.0	5.9	6.0	1.5%
9.0	9.0	8.8	9.0	2.1%
12.0	11.8	11.7	11.9	2.0%
15.0	14.9	14.5	14.8	1.7%
18.0	17.4	17.4	17.6	1.2%
21.0	20.7	20.3	20.4	0.6%
24.0	23.6	23.2	23.1	-0.1%
27.0	25.0	26.0	25.8	-0.7%
30.0	28.9	28.9	28.5	-1.4%

Methodenvergleich

Gemäß CLSI-Protokoll EP09-A3 wurden Methodenvergleichsstudien durchgeführt. Die Ergebnisse des ARK Linezolid Assays wurden mit den Ergebnissen einer Hochleistungsflüssigkeitschromatographie mit Ultraviolett-Detektion (HPLC-UV) verglichen. Eine Passing-Bablok-Regressionsanalyse wurde für 105 Serumproben mit Linezolid-Konzentrationen zwischen 0,7 µg/mL und 30,6 µg/mL mittels HPLC-UV durchgeführt. Die Passing-Bablok-Regressionsstatistik¹⁶ wird im Folgenden dargestellt (mit einem Konfidenzintervall von 95%).

Steigung	1.04	(1.0 bis 1.07)
Schnittpunkt der y-Achse	-0.14	(-0.38 bis 0.02)
Korrelationskoeffizient (r^2)	0.98	(0.97 bis 0.99)
Anzahl der Proben	105	



Präzision

Die Präzision wurde gemäß CLSI-Protokoll EP05-A3 ermittelt. Für die Studie wurden Tri-Level-Kontrollen sowie drei Linezolid-Proben in gepooltem Humanserum verwendet. Jeder Level wurde in Vierfachbestimmung zweimal täglich über 20 Tage gemessen. Zwischen den täglichen Messläufen lagen mindestens zwei Stunden. Die Präzisionen innerhalb eines Laufes (Within-Run), von Tag zu Tag, die Gesamtpräzision, die Standardabweichungen sowie die Variationskoeffizienten in % wurden berechnet. Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst. Akzeptanzkriterium: $\leq 10\%$ Gesamt-VK.

Probe	N	Mittelwert (µg/mL)	Wiederholbarkeit		Von Tag zu Tag		Wiederholbarkeit Gesamt	
			Within Run SA	VK (%)	SA	VK (%)	SA	VK (%)
ARK Linezolid Control								
LOW	160	2.0	0.08	3.9	0.03	1.7	0.08	4.2
MID	160	10.4	0.41	4.0	0.19	1.9	0.45	4.3
HIGH	160	20.2	0.84	4.2	0.41	2.0	0.93	4.6

Humanserum								
LOW	160	1.9	0.08	4.1	0.04	2.2	0.09	4.6
MID	160	10.6	0.39	3.7	0.15	1.4	0.43	4.0
HIGH	160	20.7	1.03	5.0	0.50	2.4	1.14	5.5

Störende Substanzen

Gemäß CLSI-Protokoll EP7-A3 wurden Interferenzstudien durchgeführt. Klinisch hohe Konzentrationen der folgenden, potenziell störenden Substanzen mit bekannten Linezolid-Konzentrationen (2,0 µg/mL und 10,0 µg/mL) wurden gemessen. Jede Probe wurde mit dem ARK Linezolid Assay und einer Linezolid-Serumkontrolle analysiert. Die Linezolid-Werte zeigten Abweichungen von ≤10% in Gegenwart von Störsubstanzen in den getesteten Konzentrationen.

Störsubstanz	Störsubstanz Konzentration	Prozentuale Wiederfindung (%)	
		2.0 µg/mL Linezolid	10.0 µg/mL Linezolid
Albumin	12 g/dL	99.8	99.4
Bilirubin - konjugiert	72 mg/dL	97.9	95.1
Bilirubin - unkonjugiert	72 mg/dL	98.5	98.3
Cholesterin	620 mg/dL	103.3	94.5
Human IgG	12 g/dL	98.9	95.2
Hämoglobin	1050 mg/dL	104.3	91.8
Rheumafaktor	1080 IU/mL	100.2	105.6
Triglyzeride	1670 mg/dL	101.7	102.7
Harnsäure	30 mg/dL	95.6	97.5

Spezifität

Metabolismus

Linezolid wird in der Leber durch Oxidation des Morpholinrings ohne Beteiligung des Cytochrom-P450-Systems metabolisiert. Die Clearance von Linezolid variiert je nach Alter und Geschlecht; sie ist am schnellsten bei Kindern (was die kürzere Halbwertszeit erklärt) und scheint bei Frauen um 20% niedriger zu sein als bei Männern.

Linezolid zirkuliert im Plasma hauptsächlich als Ausgangswirkstoff. Linezolid. Zwei wichtige, inaktive Metaboliten machen den größten Teil der

Linezolid-Verwertung aus, wobei die Ausscheidung über den Urin den wichtigsten Eliminationsweg darstellt. PNU-142586 macht etwa 26% der mittleren Steady-State Plasma-Radioaktivität AUC aus. Der sekundäre Metabolit PNU-142300 macht etwa 7% der mittleren Steady-State Radioaktivität AUC aus.¹⁷

Metaboliten

Die Kreuzreaktivität der Linezolid-Metaboliten PNU-142586 (100,0 µg/mL) und PNU-142300 (100,0 µg/mL) mit dem ARK Linezolid Assay war klinisch nicht signifikant (Kreuzreaktivität ≤ 0.2%). Linezolid (2,0 µg/mL oder 10,0 µg/mL in Humanserum) wurde in Gegenwart der Metaboliten bei höheren als den erwarteten Metabolit-Konzentrationen gemessen.

Metabolit (Getestete Konzentration)	Gemessene Linezolid-Konzentration in Gegenwart des Metaboliten (µg/mL)		
	Kein Linezolid vorhanden	2.0 µg/mL Linezolid	10.0 µg/mL Linezolid
PNU-142586 (100 µg/mL)	0.0 µg/mL	1.9 µg/mL	10.0 µg/mL
PNU-142300 (100 µg/mL)	0.0 µg/mL	2.0 µg/mL	10.4 µg/mL

Kreuzreaktivität

Die folgenden Substanzen zeigten in Gegenwart von Linezolid (2,0 µg/mL und 10,0 µg/mL) keine Interferenzen mit dem ARK Linezolid Assay. Die gemessenen Konzentrationen lagen bei oder über den maximalen physiologischen bzw. pharmakologischen Konzentrationen. Linezolid-Konzentrationen bei Proben, die eine Störsubstanz enthielten, wurden mit der Linezolid-Konzentration in einer normalen Serumkontrolle verglichen.

Substanz	Getestete Konzentration (µg/mL)	Substanz	Getestete Konzentration (µg/mL)
Acetaminophen	200	Methicillin	250
Acetazolamid	100	Metronidazol	200
Acetylsalicylsäure	1000	Naproxen	600
Amikacin	100	Neomycin	1000
Amitriptylin	20	Niacin	100
Amoxapin	10	Nitrazepam	20
Amphotericin B	100	Nortriptylin	20
Ampicillin	100	Olanzapin	10
Apixaban	10	Oxcarbazepin	100
Ascorbinsäure	100	Paroxetin	10
Baclofen	100	Penicillin V	100
Bupropion	10	Perphenazin	100
Koffein	100	Phenobarbital	200
Chloramphenicol	250	Phenytoin	200

Substanz	Getestete Konzentration (µg/mL)	Substanz	Getestete Konzentration (µg/mL)
Diazepam	20	Pregabalin	10
Digoxin	10	Procainamid	100
Doxepin	10	Prochlorperazin	10
Edoxaban	10	Ranitidin	100
Erythromycin	200	Rifampin	100
Ethotoin	100	Risperidon	10
Ethosuximid	250	Rivaroxaban	10
Felbamat	250	Sertralin	100
Fluoxetin	10	Spectinomycin	100
Furosemid	100	Stiripentol	100
Gentamicin	100	Sulfamethoxazol	400
Haloperidol	10	Theophyllin	200
Ibuprofen	500	Thioridazin	10
Kanamycin A	200	Tobramycin	100
Lamotrigin	200	Trimethoprim	100
Lidocain	100	Valproinsäure	600
Lincomycin	1000	Vancomycin	100
Meropenem	100	Vigabatrin	150
Mesoridazin	10	Voriconazol	100

13 Referenzen

1. Ross, L.E. et al. 2011. Eight-year (2002 – 2009) summary of the linezolid (Zybox Annual Appraisal of Potency and Spectrum; ZAAPS) program in European countries. *Journal of Chemotherapy* **23**:71–76.
2. Prescribing information. 2000. ZYVOX®. Pfizer, Inc. New York, NY. <https://www.pfizer.com/products/product-detail/zyvox>
3. CLSI. *Procedures for the Handling and Processing of Blood Specimens for Common Laboratory Tests; Approved Guideline—Fourth Edition*. CLSI document GP44-A4. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2010
4. Draghi, C.D. et al. 2005. In Vitro Activity of Linezolid against Key Gram-Positive Organisms Isolated in the United States: Results of the LEADER 2004 Surveillance Program. *Antimicrob Agents Chemother* **49**:5024-5032.
5. Rodriguez, J.C. et al. 2002. In vitro activity of moxifloxacin, levofloxacin, gatifloxacin and linezolid against Mycobacterium tuberculosis. *Int J Antimicrob Agents* **20**:464–467.
6. Rayner, C.R. et al. 2003. Clinical pharmacodynamics of linezolid in seriously ill patients treated in a compassionate use programme. *Clin Pharmacokinet* **42**:1411–1423.
7. Pea, F. et al. 2010. Therapeutic drug monitoring of linezolid: a retrospective monocentric analysis. *Antimicrob Agents Chemother* **54**:4605–4610.

8. Cattaneo, D. et al. 2016. Therapeutic drug management of linezolid: a missed opportunity for clinicians? *Int J Antimicrob Agents* **48**:728–731.
9. Matsumoto, K. et al. 2014. Analysis of thrombocytopenic effects and population pharmacokinetics of linezolid: a dosage strategy according to the trough concentration target and renal function in adult patients. *Int J Antimicrob Agents* **44**:242-247.
10. Pea, F. et al. 2012. Therapeutic drug monitoring may improve safety outcomes of long-term treatment with linezolid in adult patients. *J Antimicrob Chemother* **67**:2034–2042.
11. Cattaneo, D. et al. 2013. Linezolid plasma concentrations and occurrence of drug-related haematological toxicity in patients with Gram-positive infections. *Int J Antimicrob Agents* **41**:586-589.
12. Song, T. et al. 2015. Linezolid trough concentrations correlate with mitochondrial toxicity related adverse events in the treatment of chronic extensively drug resistant tuberculosis. *EBioMedicine* **2**:1627–1633.
13. Zoller, M. et al. 2014. Variability of linezolid concentrations after standard dosing in critically ill patients: a prospective observational study. *Crit Care* **18**:R148.
14. Pea, F. et al. 2014. Linezolid underexposure in a hypothyroid patient on levothyroxine replacement therapy: a case report. *Ther Drug Monit* **36**:687–689.
15. Pea, F. et al. 2017. A 10-Year Experience of Therapeutic Drug Monitoring (TDM) of Linezolid in a Hospital-wide Population of Patients Receiving Conventional Dosing: Is there Enough Evidence for Suggesting TDM in the Majority of Patients? *Basic Clin Pharmacol Toxicol* **121**:303–308.
16. Bablok, W. et al. 1988. A general regression procedure for method transformation. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry. Part III. *J Clin Chem Clin Biochem* **26**:783 – 790.
17. Slatter, J.G. et al. 2001. Pharmacokinetics, Metabolism, and Excretion of Linezolid following an oral dose of [14C] to healthy human subjects. *Drug Metab Dispos* **29**:1136–1145.

14 Markenzeichen

ARKTM ist ein Markenzeichen von ARK Diagnostics, Inc.

Alle anderen Marken- oder Produktnamen sind Markenzeichen der entsprechenden Markeninhaber.



ARK Diagnostics, Inc.
Fremont, CA 94538 USA

Überarbeitet im Oktober 2025
1600-0675-00DE Rev 05