

Bitte lesen Sie diese Packungsbeilage für den ARK Voriconazole II Assay von ARK Diagnostics, Inc. vor der Verwendung sorgfältig durch und befolgen Sie die entsprechenden Anweisungen. Die Zuverlässigkeit der Testergebnisse kann nur dann gewährleistet werden, wenn die Anleitungen in dieser Packungsbeilage genau befolgt werden. Das ARK Voriconazole II Assay Testsystem enthält separat erhältliche Kits für den ARK Voriconazole II Assay, den ARK Voriconazole II Calibrator sowie die ARK Voriconazole II 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







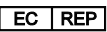





48089 Fremont Blvd
 Fremont, CA 94538 USA
 Tel: 1-877-869-2320
 Fax: 1-510-270-6298
 customersupport@ark-tdm.com
 www.ark-tdm.com



EC REP

Emergo Europe
 Westervoortsedijk 60
 6827 AT Arnhem
 Niederlande

Verwendete Symbole

	Chargenbezeichnung	 TT-MM-JJJJ	Verwendbar bis / Verfallsdatum
	Bestellnummer		Hersteller
	Autorisierte EU-Vertretung		CE-Zeichen mit Kennnummer der Benannten Stelle
	<i>In vitro</i> Diagnostikum		Temperaturbeschränkung
	Siehe Gebrauchsanweisung		Reagenz 1 / Reagenz 2
Rx Only	Verschreibungspflichtig		

1 Name

ARKTM Voriconazole II Assay

2 Verwendungszweck

Der ARK Voriconazole II Assay ist ein homogener Enzymimmunoassay zur quantitativen Bestimmung von Voriconazol in Humanserum mittels automatischer, klinisch-chemischer Analysensysteme. Die gemessenen Voriconazol-Konzentrationen unterstützen die Behandlung von Patienten, die mit Voriconazol therapiert werden. *Der Assay sollte nur in Verbindung mit Informationen aus klinischen Auswertungen und anderen diagnostischen Verfahren verwendet werden.*

Achtung: Laut US-Bundesgesetz darf dieses Produkt nur durch zugelassene Fachkräfte oder auf deren Anordnung verkauft werden.

3 Zusammenfassung und Erläuterung des Tests

Voriconazol (VFEND[®], Pfizer) ist ein Antimykotikum aus der Gruppe der Triazole, mit der chemischen Bezeichnung (2R,3S)-2-(2,4-Difluorophenyl)-3-(5-Fluoro-4-Pyrimidinyl)-1-(1H-1,2,4-Triazol-1-yl)-2-Butanol.¹

VFEND wird als Triazol-Antimykotikum eingesetzt bei der Behandlung von:

- Invasiver Aspergillose
- Candidämie (bei nicht-neutropenischen Patienten) und disseminierten Candida-Infektionen der Haut, des Bauchraums, der Nieren, der Blasenwand oder von Wunden
- Oesophagealer Candidose
- Schweren Infektionen durch *Scedosporium apiospermum* bzw. *Fusarium spp.*, einschließlich *Fusarium solani*, und bei Patienten, die auf andere Therapien nicht mehr ansprechen oder deren Erkrankung wieder ausgebrochen ist.

4 Grundlagen des Verfahrens

Der ARK Voriconazole II Assay ist ein homogener Immunoassay, der auf der Konkurrenz um Antikörper-Bindungsstellen zwischen dem Analyten in der Probe und dem Voriconazol-gekoppelten Enzym Glucose-6-Phosphat Dehydrogenase (G6PDH) basiert. Die Aktivität des Enzyms nimmt ab, sobald es an den Antikörper gebunden ist. Ist Analyt in der Probe vorhanden, nimmt die Enzymaktivität direkt proportional zur Analytkonzentration zu. Das aktive Enzym wandelt das Koenzym Nikotinamid-Adenin-Dinukleotid (NAD) zu NADH um. Die daraus resultierende Extinktionsrate ist spektralphotometrisch messbar. Das

endogene Serum-G6PDH hat keinen störenden Einfluss auf die Ergebnisse, da das Koenzym NAD lediglich mit dem bakteriellen Enzym des Assays interagiert.

5 Reagenzien

REF	Produktbeschreibung	Größe / Volumen
5030-0001-01	ARK Voriconazole II Assay Reagenz R1 – Antikörper/Substrat Polyklonale Kaninchen-Antikörper gegen Voriconazol, Glukose-6-Phosphat, Nikotinamid-Adenin-Dinukleotid, Rinderserum-Albumin, Natriumazid und Stabilisatoren	1 X 28 mL
	Reagenz R2 – Enzym Mit bakteriellem G6PDH dotiertes Voriconazol, Puffer, Rinderserum-Albumin, Natriumazid und Stabilisatoren	1 X 14 mL

Handhabung und Lagerung der Reagenzien

ARK Voriconazole II Assay Reagenzien werden flüssig und gebrauchsfertig geliefert. Sie können direkt aus dem Kühlschrank verwendet werden. Wenn die Reagenzien nicht in Gebrauch sind, müssen sie bei 2-8°C aufrecht und mit fest geschlossener Schraubkappe gelagert werden. Die Reagenzien bleiben bis zum Haltbarkeitsdatum auf dem Etikett stabil, wenn sie gemäß Anleitung gelagert werden. Frieren Sie die Reagenzien nicht ein. Vermeiden Sie eine längere Einwirkung von Temperaturen über 32°C. **Unsachgemäße Lagerung der Reagenzien kann die Leistung des Tests beeinflussen.** Auf Grundlage unterstützender Daten waren die Reagenzien im Analysensystem bis zu 60 Tage stabil.

ARK Voriconazole Produkte enthalten ≤0,09% Natriumazid. Zur Vorsicht sollten alle betroffenen Leitungen, auch die der verwendeten Geräte, mit ausreichend Wasser gespült werden, um eine mögliche Ansammlung von explosiven Metallaziden zu verhindern. Bei den übrigen Assay-Komponenten ist keine besondere Handhabung erforderlich.

6 Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen

- Zur *in vitro* diagnostischen Verwendung. Verschreibungspflichtig.
- 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 Informationen aus klinischen Auswertungen und anderen diagnostischen Verfahren verwendet werden.

7 Probenabnahme und Vorbereitung der 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 konsistentestes Probenmaterial für das Therapeutische Drug Monitoring von Voriconazol. Notieren Sie den Zeitpunkt der Blutabnahme nach der letzten Dosis.
- Die Blutabnahme sollte mit Sammelgefäßen durchgeführt werden, 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.²¹
- 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 für eine ausreichende Zentrifugierung.
- Die Bildung von Bläschen oder Schaum in der Probe kann zu falschen Ergebnissen führen und dazu, dass nicht ausreichend Probenmaterial zur Verfügung steht.
- Zentrifugierte Proben können bei 2-8°C bis zu einer Woche gelagert werden. Verzögert sich die Messung um mehr als eine Woche, können die Proben eingefroren ($\leq -20^{\circ}\text{C}$) bis zu vier Wochen gelagert werden. Achten Sie darauf, die Anzahl der Einfrier- und Auftauzyklen auf ein Minimum zu beschränken.
- **Behandeln Sie alle Patientenproben als potentiell infektiös.**

8 Testverfahren

Mitgeliefertes Material

ARK Voriconazole II Assay – **REF** 5030-0001-01

Benötigtes Material – Separat erhältlich

ARK Voriconazole II Calibrator – **REF** 5030-0002-01

Qualitätskontrollen – ARK Voriconazole II Control – **REF** 5030-0003-01

Geräte

Die Reagenzien **R1** und **R2** müssen vor Gebrauch eventuell in gerätespezifische Reagenzgefäße 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 Voriconazole II Assays finden Sie im gerätespezifischen Applikationsprotokoll. Dieses erhalten Sie von Ihrem Lieferanten bzw. vom ARK Kundenservice. Die Applikationsprotokolle, die CLIA-kategorisiert wurden oder ein CE-Zeichen tragen, wurden vom Hersteller verifiziert. 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.

Testabfolge

Informationen zur Durchführung bzw. Kalibration des Assays finden Sie im gerätespezifischen Benutzerhandbuch.

Kalibration

Führen Sie mit den ARK Voriconazole II Calibrators A, B, C, D, E und F eine vollständige 6-Punkt-Kalibration durch. Messen Sie die Kalibratoren in Zweifachbestimmung. Überprüfen Sie die Kalibrationskurve mit mindestens zwei Qualitätskontrollstufen gemäß dem in Ihrem Labor festgelegten Qualitätssicherungsplan.

Kalibrieren Sie erneut, wenn Sie eine neue Reagenzcharge verwenden oder wenn die Ergebnisse der Qualitätskontrolle es erfordern (siehe 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 den Test durch Analyse der Kontrollen.

Aufgrund der vorliegenden Daten ist eine Kalibrations-Stabilität von bis zu 30 Tagen zu erwarten.

Qualitätskontrolle (QC)

Jedes Labor sollte sein eigenes Qualitätskontroll-Verfahren für den ARK Voriconazole II Assay erstellen. Alle Vorgaben der Qualitätskontrolle und jede Messung sollte unter Berücksichtigung der örtlichen, Landes- oder Bundesvorschriften bzw. der Akkreditierungsanforderungen durchgeführt werden. Bevor Sie die Patientenergebnisse weiterleiten, stellen Sie sicher, dass die Qualitätskontroll-Ergebnisse die Akzeptanzkriterien erfüllen.

Gute Laborpraxis sieht die Messung von mindestens zwei Kontrollkonzentrationen (niedriger 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 Trends oder Verschiebungen auftreten oder wenn eine Wiederfindung innerhalb des definierten Kontrollbereichs nicht möglich ist, überprüfen Sie alle Betriebsparameter entsprechend Ihrer laborspezifischen Qualitätskontroll-Verfahren. Zur weiteren Unterstützung kontaktieren Sie unseren Kundenservice.

Protokoll für die manuelle Verdünnung

Der Messbereich des ARK Voriconazole II Assays liegt zwischen 0,5 – 14,0 µg/mL. Proben, die Voriconazol in höheren Konzentrationen (>14,0 µg/mL) enthalten, können durch die Verdünnung der Probe innerhalb des Messbereichs gemessen werden. Verdünnen Sie die Probe mit dem Null-Kalibrator (CAL A). Wir empfehlen dafür 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 Voriconazol in µmol/L Voriconazol umzurechnen, multiplizieren Sie µg/mL mit dem Faktor 2,863. Der mit diesem Assay gemessene Voriconazol-Wert sollte im Zusammenhang mit zusätzlichen klinischen Informationen verwendet werden. Sollten Fehlermeldungen auftreten, konsultieren Sie das gerätespezifische Benutzerhandbuch.

10 Grenzen des Verfahrens

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

11 Erwartete Werte

Für Voriconazol existiert bislang kein fest etablierter therapeutischer Bereich. Vorgeschlagen wurde ein Referenzbereich von 1,0 µg/mL bis 5,5 µg/mL.² Steady-State-Konzentrationen können nach 5 bis 7 Tagen Behandlung erreicht werden. Praxisleitlinien befürworten ein Therapeutisches Drug Monitoring.³⁻⁵ Aufgrund der inter- und intra-individuellen Schwankung im Voriconazol-Metabolismus⁹⁻¹⁰, der nicht-linearen Pharmakokinetik und des CYP2C19 Polymorphismus¹¹⁻¹² wird TDM in der klinischen Anwendung⁶⁻⁸ empfohlen. Eine Therapie mit

Voriconazol wird bei invasiven Pilzinfektionen sowie prophylaktisch bei Transplantationspatienten eingesetzt.¹³⁻¹⁵ Bei Verwendung in der Pädiatrie sollte berücksichtigt werden, dass der Metabolismus bei Kindern anders sein kann als der bei Erwachsenen.¹⁶⁻¹⁸

Die Wirkstoffkonzentration von Voriconazol sollte jedoch nicht das einzige Instrument der Medikamententherapie darstellen. Verwenden Sie den Assay nur in Verbindung mit Informationen aus klinischen Untersuchungen und anderen diagnostischen Verfahren. Klinikärzte sollten Patienten während der Therapie und bei der Dosis-Einstellung sorgfältig überwachen.

12 Spezifische Leistungsmerkmale

Jedes Labor ist selbst dafür verantwortlich, die Leistungsmerkmale mit den für das laborspezifische Analysensystem festgelegten Geräteparametern zu überprüfen. Die folgenden Leistungsmerkmale wurden mit einem Roche cobas® c 501 System ermittelt.

Sensitivität

Bestimmungsgrenze (LOQ)

Folgende Parameter des ARK Voriconazole II Assays wurden gemäß CLSI EP17-A2 Protokoll ermittelt. Gerätespezifische Abweichungen sind möglich.

Kriterium	Voriconazol-Konzentration (µg/mL)
Leerwert-Grenze (LoB); N = 60 µB + 1,645 SD , mit SA = 0,002	0,003
Nachweisgrenze (LoD); N = 60 LoB + 1,652 SD, mit SA = 0,023	0,04
Bestimmungsgrenze (LoQ); N = 40 LoQ – 2 SD > LoD Bei akzeptabler Wiederfindung und Linearität	0,50

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

Ergebnis ≤ LoB Angabe "nicht messbar; Konzentration < LoD"
LoB < Ergebnis < LoQ Angabe "Analyt messbar; Konzentration < LoQ"

Ergebnis \geq LoQ

Angabe des Ergebnisses wie gemessen

Zusammenfassung Voriconazol-Mittelwert und -Präzision der LoB/LoD/LoQ Proben:

Humanserum von 20 Personen (Patienten, die nicht mit Voriconazol therapiert wurden) wurde einmal pro Tag über drei Tage (N=60) gemessen, um die Reproduzierbarkeit des Leerwerts zu bestimmen. Humanserum von Patienten in Voriconazol-Therapie wurde gepoolt, um mittels LC-MS/MS gemessene Voriconazol-Konzentrationen von 0,20, 0,30, 0,40, 0,50 und 0,70 $\mu\text{g/mL}$ zu gewinnen. Von 0,20 $\mu\text{g/mL}$ wurden täglich zwanzig Wiederholungen über 3 Tage gemessen (N=60). Von den übrigen voriconazol-positiven Konzentrationen wurden täglich 8 Wiederholungen über 5 Tage (N=40) gemessen. Alle Proben wurden mit 3 unterschiedlichen Chargen des ARK Voriconazole II Assays gemessen. Der LoQ (0,5 $\mu\text{g/mL}$) wurde bei jeder Charge bestätigt.

	Level ($\mu\text{g/mL}$)	0.00	0.20	0.30	0.40	0.50	0.70
	N	60	60	40	40	40	40
Lot 1	Mean	0.00	0.20	0.29	0.39	0.47	0.69
	RMSSD	0.001	0.023	0.027	0.022	0.027	0.034
	%CV	NA	11.4	9.6	5.6	5.8	4.9
Lot 2	Mean	0.00	0.19	0.29	0.40	0.47	0.67
	RMSSD	0.000	0.020	0.020	0.031	0.021	0.039
	%CV	NA	10.4	7.0	7.8	4.5	5.8
Lot 3	Mean	0.00	0.22	0.33	0.43	0.52	0.73
	RMSSD	0.002	0.014	0.013	0.018	0.017	0.024
	%CV	NA	6.3	4.0	4.1	3.2	3.3
Lot Average		0.00	0.20	0.30	0.41	0.49	0.70

Messbereich

Der Messbereich des ARK Voriconazole II Assays liegt zwischen 0,5 – 14,0 $\mu\text{g/mL}$. Proben, die Voriconazol in höheren Konzentrationen ($>14,0$ $\mu\text{g/mL}$) enthalten, können durch die Verdünnung der Probe innerhalb des Messbereichs gemessen werden oder als außerhalb des Messbereichs liegend angegeben werden. Siehe **Abschnitt 8 Manuelles Verdünnungsprotokoll**.

Wiederfindung

Die analytische Wiederfindung wurde durch Zugabe von konzentriertem Voriconazol zu voriconazol-freiem Humanserum ermittelt. Eine Stocklösung Voriconazol in Methanol wurde mit voriconazol-freiem Humanserum dotiert, um Wirkstoffkonzentrationen über den gesamten Messbereich zu gewinnen. Von jeder Probe wurden sechs Wiederholungen analysiert. Aus den Ergebnissen wurde der Mittelwert

ermittelt und mit der Zielkonzentration sowie der errechneten Wiederfindungsrate verglichen.

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

Theoretische Konzentration (µg/mL)	Mittlere wiedergefundene Konzentration (µg/mL)	Wiederfindung in %
0,5	0,45	90,0
1,2	1,19	99,2
3,0	3,05	101,7
6,0	5,86	97,7
9,0	8,74	97,1
12,0	11,44	95,3
15,0	15,75	105,0

Durchschnittliche Wiederfindung in %: 98,0

Linearität

Linearitätsstudien wurden gemäss den Empfehlungen des CLSI/NCCLS Protokolls EP6-A durchgeführt. Eine Serumprobe mit 20,0 µg/mL Voriconazol wurde vorbereitet und proportional mit Voriconazol-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% lagen oder ≤ 0,2 µg/mL bei Konzentrationen ≤ 2,0 µg/mL. Eine lineare Beziehung zwischen 0,5 und 16,0 µg/mL wurde gezeigt ($y = 1,0209x - 0,0416$).

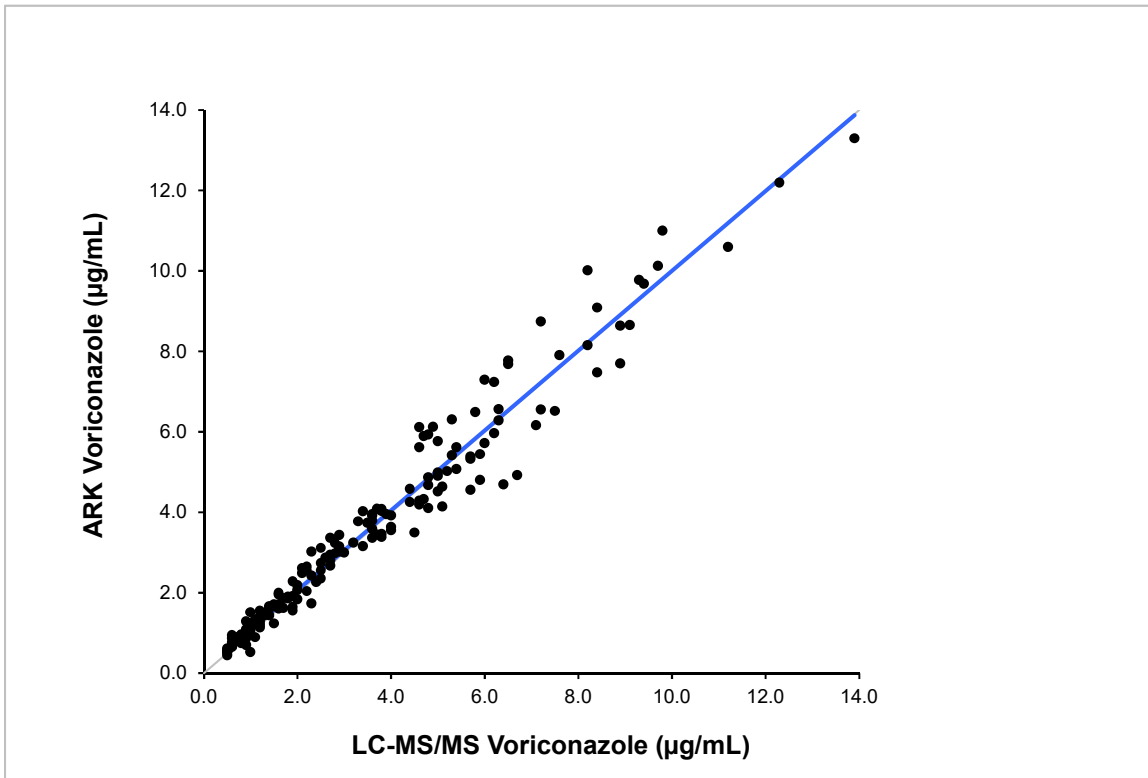
Theoretischer Wert (µg/mL)	Ergebnis (µg/mL)	Prognostizierte Ergebnisse 1. Ordnung	Prognostizierte Ergebnisse 2. Ordnung	Differenz
0,0	0,00	-0,04	0,02	NA
0,5	0,43	0,47	0,51	0,04 µg/mL
1,0	1,02	0,98	1,01	0,03 µg/mL
2,0	2,05	2,00	2,00	0,00 µg/mL
4,0	4,21	4,04	4,00	-1,0%
6,0	5,89	6,08	6,02	-1,1%
8,0	8,08	8,13	8,06	-0,9%
10,0	9,91	10,17	10,11	-0,6%
12,0	12,26	12,21	12,18	-0,2%
14,0	14,43	14,25	14,28	0,2%
16,0	16,31	16,29	16,39	0,6%
20,0*	21,94	NA	NA	NA

*Konzentration oberhalb des Messbereichs

Methodenvergleich

Nach den Vorgaben des CLSI Protokolls EP9-A3 wurden Methodenvergleiche durchgeführt. Die Ergebnisse des ARK Voriconazole II Assays wurden mit Ergebnissen verglichen, die mit LC-MS/MS erzielt wurden. Passing-Bablok Regressionsanalysen wurden für 165 Serumproben mittels LC-MS/MS durchgeführt. Die Ergebnisse lagen zwischen 0,5 µg/mL und 13,9 µg/mL. Daraus ergab sich die folgende Passing-Bablok¹⁹ Regressionsstatistik (mit einem Vertrauensbereich von 95%).

Steigung	0,99	(0,96 bis 1,03)
y-Schnittpunkt	0,08	(0,04 bis 0,17)
Korrelationskoeffizient (r^2)	0,96	(0,94 bis 0,97)
Anzahl Proben	165	



Präzision

Die Präzision wurde, wie beschrieben, gemäß CLSI Protokoll EP5-A3 ermittelt. Für die Studie wurden Tri-Level-Kontrollen sowie drei gepoolte Humanserumproben mit Voriconazol verwendet. Jeder Level wurde in Vierfach-Bestimmung 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 (between run), der Gesamt-SA sowie des % VK wurden berechnet. Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst. Akzeptanzkriterien: $\leq 10\%$ Gesamt-VK.

Probe	N	Mittelwert (µg/mL)	Wiederholbarkeit Within Run		Between Run		Between Day		Reproduzierbarkeit Gesamt	
			SA	VK (%)	SA	VK (%)	SA	VK (%)	SA	VK (%)
ARK Voriconazole II Control										
LOW	160	1,03	0,047	4,6	0,030	2,9	0,022	2,1	0,051	4,9
MID	160	4,91	0,194	3,9	0,124	2,5	0,101	2,1	0,209	4,3
HIGH	160	9,39	0,394	4,2	0,242	2,6	0,207	2,2	0,426	4,5
Humanserum										
LOW	160	1,02	0,043	4,2	0,029	2,8	0,024	2,4	0,047	4,6
MID	160	5,03	0,182	3,6	0,149	3,0	0,111	2,2	0,217	4,3
HIGH	160	9,80	0,334	3,4	0,286	2,9	0,221	2,3	0,407	4,2

Serum von Patienten in Voriconazol-Therapie wurde gesammelt und gepoolt, um drei Konzentrations-Level zu erstellen. Jeder Level wurde in Vierfachbestimmung zweimal täglich über 5 Tage analysiert. Zwischen den täglichen Messläufen

lagen mindestens zwei Stunden. Die Messungen wurden mit drei unterschiedlichen Chargen des ARK Voriconazole II Assays durchgeführt. Die Gesamtpräzision für alle getesteten Level und Chargen lag zwischen 3,3 und 6,9 % VK.

Probe	N	Mittelwert (µg/mL)	Wiederholbarkeit Within Run		Between Run		Between Day		Reproduzierbarkeit Gesamt	
			SA	VK (%)	SA	VK (%)	SA	VK (%)	SA	VK (%)
Lot 1										
LOW	40	1,03	0,053	5,2	0,041	4,0	0,032	3,1	0,062	6,0
MID	40	4,95	0,237	4,8	0,095	1,9	0,077	1,6	0,243	4,9
HIGH	40	10,58	0,660	6,2	0,391	3,7	0,360	3,4	0,728	6,9
Lot 2										
LOW	40	0,96	0,040	4,2	0,045	4,7	0,038	3,9	0,058	6,0
MID	40	4,80	0,271	5,7	0,106	2,2	0,064	1,3	0,271	5,7
HIGH	40	10,69	0,574	5,4	0,296	2,8	0,252	2,4	0,604	5,7
Lot 3										
LOW	40	0,99	0,030	3,1	0,018	1,8	0,011	1,1	0,033	3,3
MID	40	4,76	0,186	3,9	0,085	1,8	0,060	1,3	0,186	3,9
HIGH	40	10,50	0,625	6,0	0,321	3,1	0,299	2,8	0,677	6,5

Störsubstanzen

Interferenzstudien wurden durchgeführt. Das CLSI Protocol EP7-A2 diente dabei als Richtlinie. Klinisch hohe Konzentrationen der folgenden potentiellen Störsubstanzen in Serum mit bekannten Voriconazol-Konzentrationen (1,0 bzw. 5,0 µg/mL) wurden gemessen. Jede Probe wurde mit dem ARK Voriconazole II Assay gemeinsam mit einer Voriconazol-Serumkontrolle gemessen. In Gegenwart der getesteten Störsubstanzen ergaben die Voriconazol-Messungen Abweichungen von ≤10%.

Störsubstanz	Störsubstanz Konzentration	Wiederfindung in %	
		1,0 µg/mL Voriconazol	5,0 µg/mL Voriconazol
Albumin	12 g/dL	104,5	98,8
Bilirubin - konjugiert	70 mg/dL	99,4	99,7
Bilirubin - unkonjugiert	70 mg/dL	103,4	95,9
Cholesterol	617 mg/dL	95,8	98,3
Gamma-Globulin	12 g/dL	106,3	97,9
Hämoglobin	1000 mg/dL	103,0	93,5
Harnsäure	30 mg/dL	105,5	96,2
Rheumafaktor	1000 IU/mL	103,5	100,1
Triglyzeride	1000 mg/dL	107,2	99,2

Spezifität

Metabolismus

Die Pharmakokinetik von Voriconazol ist sehr variabel und nicht linear, hauptsächlich aufgrund des polymorphen CYP2C19-Metabolismus. Nach oraler oder intravenöser Gabe wird Voriconazol umfassend in zwei inaktive Metaboliten verstoffwechselt, darunter Voriconazol-N-Oxid, 4-Hydroxy-Voriconazol und Dihydroxy-Voriconazol. Voriconazol und sein Hauptmetabolit Voriconazol-N-Oxid sind quantitativ in Serum messbar²⁰, während die hydroxylierten Metaboliten rasch über den Urin ausgeschieden werden. Die Konzentration des N-Oxids ist in der Regel nicht höher als die der Muttersubstanz. Die Pharmakokinetik von Voriconazol wird möglicherweise zusätzlich beeinflusst durch andere Stoffwechsellenzyme und altersbedingte Unterschiede im Metabolismus.

Metabolit

Die Kreuzreaktivität des Metaboliten Voriconazol-N-Oxid (5,0 µg/mL bzw. 10,0 µg/mL) mit dem ARK Voriconazole II Assay war klinisch nicht signifikant (≤ 3,0% Kreuzreaktivität), bei einer Messung von Humanserum ohne (0,0 µg/mL) oder mit (1,0 µg/mL bzw. 5,0 µg/mL) Voriconazol.

VRZ-N-Oxid (µg/mL)	Voriconazol gemessen ohne/mit Metabolit (µg/mL)		
	ohne Voriconazol (0,0 µg/mL)	mit Voriconazol (1,0 µg/mL)	mit Voriconazol (5,0 µg/mL)
0,0	0,00	1,06	4,99
5,0	0,04	1,17	4,96
10,0	0,10	1,23	5,29

Kreuzreaktivität

Die folgenden Substanzen zeigten keine Interferenzen mit dem ARK Voriconazole II Assay bei einer Messung von Humanserum ohne (0,0 µg/mL) oder mit (1,0 µg/mL bzw. 5,0 µg/mL) Voriconazol. Die gemessenen Spiegel lagen bei oder über den maximalen physiologischen oder pharmakologischen Konzentrationen. Voriconazol-Konzentrationen von Proben mit einer Störsubstanz wurden mit der Voriconazol-Konzentration in einer normalen Serumkontrolle verglichen.

Substanz	Konzentration (µg/mL)	Substanz	Konzentration (µg/mL)
Abacavir	30	Lopinavir	30
Acetaminophen	200	Lorazepam	10
Alprazolam	5	Maraviroc	10
Amikacin	100	Meropenem	500
Amphotericin	100	Methotrexat	100
Amprenavir	30	Metronidazol	200
Atazanavir	30	Micafungin	300

Atovaquon	100	Morphine	10
Bendamustin	30	Mycophenolsäure	40
Bosutinib	100	Nelfinavir	30
Cefepim	500	Nevirapin	30
Ceftazidim	500	Olanzapin	10
Ciprofloxacin	100	Penicillin V	100
Citalopram	10	Piperacillin	500
Clonazepam	10	Posaconazol	20
Codein	10	Prednisolon	200
Colistimethat-Natrium	100	Ritonavir	30
Cyclosporin A	40	Sirolimus	10
Darunavir	30	Stavudin	30
Dasatinib	100	Tazobactam	100
Efavirenz	30	Tacrolimus	10
Emtricitabin	30	Tenofovir	30
Erythromycin	200	Tipranavir	30
Fluconazol	30	Tobramycin	100
Fosamprenavir	30	Trimethoprim	50
Gabapentin	100	Sulfamethoxazol	400
Gentamicin	100	Vancomycin	250
Itraconazol	20	Vincristin	100
Lamivudin	30	Zolpidem	30

13 Referenzen

1. Prescribing information. 2011. VFEND. Pfizer Inc. New York, NY. http://www.pfizer.com/products/rx/rx_product_vfend.jsp
2. Park, W.B. et al. 2012. The effect of therapeutic drug monitoring on safety and efficacy of voriconazole in invasive fungal infections: a randomized controlled trial. *Clin Infect Dis* **55**:1080-1087.
3. Ashbee, H. R. et al. 2014. Therapeutic drug monitoring (TDM) of antifungal agents: Guidelines from the British Society for Medical Mycology. *J Antimicrob Chemother* **69**:1162-1176.
4. Hamada, Y. et al. 2013. Practice guidelines for therapeutic drug monitoring of voriconazole: a consensus review of the Japanese Society of Chemotherapy and the Japanese Society of Therapeutic Drug Monitoring. *J Infect Chemother* **19**:381-392.
5. Walsh, T.J. et al. 2008. Treatment of aspergillosis: Clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* **46**:327-360.
6. Bruggemann, R. J. et al. 2008. Therapeutic drug monitoring of voriconazole. *Ther Drug Monit* **30**:403-411.

7. Pascual, A. et al. 2008. Voriconazole therapeutic drug monitoring in patients with invasive mycoses improves efficacy and safety outcomes. *Clin Infect Dis* **46**:201-211.
8. Thompson, G. R. and J. S. Lewis. 2010. Pharmacology and clinical use of voriconazole. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* **6**:83-94.
9. Hyland, R. 2003. Identification of the cytochrome P450 enzymes involved in the N-oxidation of voriconazole. *Drug Metab Dispos* **31**:542-547.
10. Murayama, N. et al. 2007. Roles of CYP3A4 and 2C19 in methyl hydroxylated and N-oxidized metabolite formation from voriconazole, a new anti-fungal agent, in human liver microsomes. *Biochem Pharmacol* **73**:2020-2026.
11. Weiss, J. et al. 2009. CYP2C19 genotype is a major factor contributing to the highly variable pharmacokinetics of voriconazole. *J Clin Pharmacol* **49**:196-204.
12. Lee, S. et al. 2012. Effect of CYP2C19 Polymorphism on the pharmacokinetics of voriconazole after single and multiple doses in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* **52**:195-203.
13. Trifilio, S. et al. 2005. Voriconazole therapeutic drug monitoring in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* **35**:509-513.
14. Trifilio, S. M. et al. 2009. Serial plasma voriconazole concentrations after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Antimicrob Agents Chemother* **53**:1793-1796.
15. Mitsani, D. et al. 2012. Prospective, observational study of voriconazole therapeutic drug monitoring among lung transplant recipients receiving prophylaxis: Factors impacting levels of and associations between serum troughs, efficacy, and toxicity. *Antimicrob Agents Chemother* **56**:2371-2377.
16. Bartelink, I. et al. 2013. Highly variable plasma concentrations of voriconazole in pediatric stem cell transplantation patients. *Antimicrob Agents Chemother* **57**:235-240.
17. Chen, J. et al. 2012. Therapeutic drug monitoring of voriconazole in children. *Ther Drug Monit* **34**:77-84.
18. Kang, M. K. et al. 2014. Voriconazole therapeutic drug monitoring is necessary for children with invasive fungal infection. *Korean J Pediatr Inf Dis* **21**:9-21.
19. 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.

20. Geist, M. J. P. et al. 2013. Steady state pharmacokinetics and metabolism of voriconazole in patients. *J Antimicrob Chemother* **68**:2592-2599.
21. 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.

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 Januar 2025
1600-0385-00DE Rev 05