

IVD Kizárólag in vitro diagnosztikai felhasználásra

REF 0373852

Használat előtt figyelmesen el kell olvasni a kvantitatív mikroszférikus rendszernek (Quantitative Microsphere System – QMS) ezt a csomagban található tájékoztatóját. Követni kell a tájékoztató utasításait. Ha nem tartják be a tájékoztatóban megfogalmazott utasításokat, nem garantálható a vizsgálati eredmények megbízhatósága.

Rendeltetés

A QMS® Everolimus vizsgálat az everolimus kvantitatív meghatározására szolgál a humán teljes vérben, automatikus klinikai kémiai analízatorokban.

A QMS Everolimus vizsgálat azon betegek kezeléséhez nyújt segítséget, akik a táblázatban az egyes országoknál feltüntetett szervátültetések kapcsán everolimus-kezelésben részesülnek. Az alábbi táblázatban „X” jelzi, ha az adott transzplantációtípus esetén jóváhagyták a gyógyszer alkalmazását.

Ország	Transzplantációtípus			Ország	Transzplantációtípus		
	Vese	Szív	Máj		Vese	Szív	Máj
Argentína	X	X	X	Libanon	X	X	X
Ausztrália	X	X		Litvánia	X	X	X
Ausztria	X	X	X	Luxemburg	X	X	X
Bahrein	X	X	X	Malajzia	X	X	
Belgium	X	X	X	Málta	X	X	X
Brazília	X	X	X	Hollandia	X	X	X
Bulgária	X	X	X	Új-Zéland	X	X	X
Kanada	X			Norvégia	X	X	X
Chile	X	X	X	Omán	X	X	X
Kolumbia	X	X		Peru	X	X	
Costa Rica	X	X	X	Fülöp-szigetek	X	X	X
Ciprus	X	X	X	Lengyelország	X	X	X
Cseh Köztársaság	X	X	X	Portugália	X	X	X
Dánia	X	X	X	Katar	X	X	
Dominikai Köztársaság	X	X		Románia	X	X	X
Ecuador	X	X		Oroszország	X	X	
Egyiptom	X	X	X	Szaúd-Arábia	X	X	X
Észtország	X	X	X	Szingapúr	X	X	X
Finnország	X	X	X	Szlovákia	X	X	X
Franciaország	X	X	X	Szlovénia	X	X	X
Németország	X	X	X	Dél-Afrika	X	X	X
Görögország	X	X	X	Dél-Korea	X	X	X
Hongkong	X	X	X	Spanyolország	X	X	X
Magyarország	X	X	X	Svédország	X	X	X
Izland	X	X	X	Svájc	X	X	X
India	X	X		Tajvan	X	X	X
Olaszország	X	X	X	Thaiföld	X	X	X
Jordánia	X	X		Törökország	X	X	X
Kuvait	X	X		Venezuela	X	X	
Lettország	X	X	X				

A vizsgálat összefoglalása és magyarázata

Az everolimus a természetes rapamycin kémiai módosításával előállított makrolid immunuszuppresszáns. A rapamycin a *Streptomyces hygroscopicus* bizonyos törzsei termék.

Az immunuszuppresszív kezelési stratégiák célja a T-sejtek aktiválódásának és/vagy elszaporodásának megelőzése. Az everolimus szaporodásgátlóként hat. Sejt szinten az everolimus általában meggátolja a növekedési faktor által stimulált sejt szaporodást, függetlenül az érintett sejtek származásától és növekedési faktorától. Mivel az everolimus nem citotoxikus vegyület, a gátlás reverzibilis. Az everolimus a T-sejteknek a növekedési faktorokra adott válaszát, hogy a G1-ből az S fázisba történő átérés gátlásával megakadályozza az aktivált T-sejtek klonális terjeszkedését.³ A kalcineurin-gátlók (a cyclosporin (CsA) és a tacrolimus) a G0-ból a G1 fázisba való átérés gátlásával előzik meg a T-sejtek aktiválódását. Az everolimus és a kalcineurin-gátlók (például a cyclosporin) eltérő hatásmechanizmusa megfelelően alátámasztja a farmakodinamikai szinergiát.¹⁻³

Ajánlott figyelni a vér everolimus-koncentrációját, mert az everolimus klinikai alkalmazása során a beteg kezelésében segítséget nyújthat.^{4,5} A teljes vért célszerű figyelembe venni, mivel terápiás koncentrációban a vegyület elsősorban a vörösvérsejtekben oszlik szét. Az everolimus vérbeli mennyiségének méréséhez a folyadékkromatográfiát és a tömegspektrográfiát együttesen használjuk.⁶⁻⁸

Az eljárás elvi alapjai

A QMS Everolimus vizsgálat egy homogén részecskénövelt turbidimetriás immunvizsgálat. A vizsgálat alapja a mintabeli gyógyszer és az everolimus antitestreagens antitestmegkötő helyeinek microparticuláris bevonó gyógyszer hatásának versengése. Az everolimussal bevont microparticuláris reagens gyorsan agglutinál az anti-everolimus antitestreagens jelenlétében, ha a mintában nincs vele versengő gyógyszer. Az abszorbeálás változásának sebességét fotometrikan mérjük. Ha everolimus tartalmazó mintát adunk hozzá, az agglutinálási reakció részben gátlódik, így lelassul az abszorbeálás változási sebessége. A koncentrációfüggő klasszikus agglutinációgátlási görbe a legkisebb everolimus-koncentráció esetén tapasztalható legnagyobb agglutinálási sebesség és a legnagyobb everolimus-koncentráció esetén tapasztalható legkisebb agglutinálási sebesség segítségével kapható meg.

Reagensok

A QMS Everolimus felhasználásra kész folyadék kiszerelésben kapható, amely a következők tartalmazza:

REF	0373852	
	1. reagens	1 x 22 mL
	2. reagens	1 x 8 mL
PRE	Precipitációs reagens	1 x 8 mL

Szükséges, de a csomagban benne nem lévő anyagok

REF	Készlet leírása
0373860	QMS Everolimus kalibrátorok, CAL A–F: 1 x 3,0 mL
0373878	QMS Everolimus kontrolllok, 1–3. szint: 1 x 3,0 mL Methanol (HPLC kategóriájú)

Reaktív összetevők

INGRED	Összetevő	Koncentráció
1. reagens	IgM Antisera (kecske)	≤3,5%
	Humán szérum-albumin (HSA)	≤1,0%
	Anti-everolimus poliklonális antitest (nyúl)	<1,0%
2. reagens	Nátrium-azid	≤0,09%
	Everolimussal bevont microparticulomok	<0,6%
	Nátrium-azid	≤0,09%
PRE	Réz(II)-szulfát	≤6,4%
	Nátrium-azid	≤0,09%

Reagensok kezelése és tárolása

- 1. reagens, 2. reagen és **PRE** Felhasználásra kész.
- Használat előtt néhányszor fel kell fordítani, ügyelve arra, hogy ne keletkezzen buborékok.
- Ha a reagenspatronban buborékok találhatók, azokat egy új applikátorpálcikával távolítsa el. Azt is megteheti, hogy a reagenst megfelelő tárolási hőmérsékleten addig pihenteti, amíg el nem oszlanak benne a buborékok. A térfogatvesztés minimalizálása érdekében ne használjon transzferpipettát a buborékok eltávolításához.
- Ha az 1. reagens vagy az 2. reagens esetén kiürül a reagenspatron, mindkét patron cserélje ki, és legalább két kontrollszinttel ellenőrizze a kalibrálást a laboratóriumában érvényes minőség-ellenőrzési követelményeknek megfelelően. Ha a kontrolleredmények az elfogadható tartományon kívül esnek, újrakalibrálásra lehet szükség.
- A reagens on-board stabilitásával és más rendszerspecifikus információkkal kapcsolatban nézze meg az analízatorspecifikus Assay System Parameter (Vizsgálati rendszerparaméterek) lapot.
- Véletlen kiömlés esetén az illető anyagot tisztítsa fel és távolítsa el hulladékként a laboratórium normál üzemeltetési eljárásainak és az országos és helyi előírásoknak megfelelően.
- Ha egy szállított anyagának megérkezésekor sérült a csomagolása, vegye fel a kapcsolatot a műszaki támogatás képviselőjével (az elérhetőségeket lásd a tájékoztató végén).

⚠ VIGYÁZAT! A reagensbuborékok zavarhatják a patronban lévő reagens szintjének helyes érzékelését, és így az eredményeket befolyásoló elégtelen reagensleszívást okozhatnak.

2°C – 8°C A 2 és 8°C közötti hőmérsékleten tárolt felbontatlan reagensok a lejáratú idejükig stabilak maradnak. **A reagenset ne fagyassza le, és óvja őket a 32°C feletti hőmérséklettel.**

☀ A fény befolyásolhatja az 2. reagens stabilitását. A reagenset fénytől elzárva tárolja.

⚠ Figyelmeztetések és óvintézkedések

In vitro diagnosztikai felhasználásra. Ne keverje össze a különböző készlet-tételszámú (sarzsszámú) anyagokat. Ne használjon elégtelen mennyiségű mintát. A nagyobb mennyiségű alvadésgátló szer hibás eredményt adhat.



VIGYÁZAT! Ez a termék humán eredetű és/vagy potenciálisan fertőző összetevőket tartalmaz. A humán vérből származó összetevők FDA által jóváhagyott módszerekkel végrehajtott tesztjei szerint ezek nem reaktívák HBsAg, anti-HIV 1/2 és anti-HCV esetén. Egyetlen ismert tesztelési eljárás sem garantálhatja, hogy a humán eredetű termékek, illetve az inaktivált mikroorganizmusok nem terjesztenek fertőzést. Ezért minden humán eredetű anyagot ajánlott potenciálisan fertőző anyagnak tekinteni és a biológiai veszélyes anyagok kezelésére kialakított megfelelő gyakorlat szerint kezelni.

VESZÉLY: QMS Everolimus 1. reagens $\leq 3,5\%$ IgM antiszérumot (kecske) és $\leq 1,0\%$ nyúl poliklon antitestet tartalmaz. H317 - Allergiás bőrreakciót válthat ki. H334 - Belélegezve allergiás vagy asztmás tüneteket, és nehéz légzést okozhat.

Kerülje a köd vagy gőzök belélegését. Szennyezett munkaruhát tilos kivinni a munkahely területéről. Védőkesztyű/ szemvédő/arcvédő használata kötelező. Nem megfelelő szellőzés esetén légzésvédelem kötelező. Ha bőre kerül: Bő száppanos vízzel le kell mosni. BELÉLEGZÉS ESETÉN: Ha a sérült légzési nehézséget mutat, az érintett személyt friss levegőre kell vinni és olyan nyugalmi testhelyzetre kell helyezni, hogy könnyen tudjon lélegezni. Bőrirritáció vagy kiütések megjelenése esetén: orvosi ellátást kell kérni. Légzési problémák esetén: forduljon TOXIKOLÓGIAI KÖZPONTHOZ vagy orvoshoz. A szennyezett ruhát újbóli használat előtt ki kell mosni. A tartalom/edény elhelyezéseinek helye hulladékként: a helyi, regionális, országos és nemzetközi szabályok betartásával.

FIGYELEM: A QMS Everolimus [REF] $\leq 6,4\%$ réz(II)-szulfátot és $\leq 0,09\%$ nátrium-azidot tartalmaz. H400 – A vízi élővilágra nagyon mérgező. H410 – A vízi élővilágra nagyon mérgező, hosszan tartó hatásokkal.

Akadályozza meg az anyag kijutását a környezetbe. A kifrócsent anyagot össze kell gyűjteni. A tartalom/edény elhelyezéseinek helye hulladékként: a helyi, regionális, országos és nemzetközi szabályok betartásával.

A vizsgálat során használt reagensek $\leq 0,09\%$ nátrium-azidot tartalmaznak. Ügyeljen arra, hogy ne kerüljenek bőre, nyálkahártyájára. A további óvintézkedéseket, a kezelési utasításokat és a véletlen expozíció esetén elvégzendő intézkedéseket lásd a biztonsági adatlapon.

Minták gyűjtése és kezelése

A QMS Everolimus vizsgálatához a következő mintagyűjtő kémcsövek használhatók:

	Üveg	Műanyag
Teljes vér	EDTA (K ₂)	EDTA (K ₂)

Más mintagyűjtő kémcső használata nincs jóváhagyva a QMS Everolimus vizsgálatához. Minden mintagyűjtő kémcső esetén kövesse a gyártó útmutatását.

Elégtelen mennyiségű minták használata hibás eredményre vezethet. A minták legfeljebb 3 napig tárolhatók, 2 és 8°C közötti hőmérsékleten. Ha a vizsgálatra csak 3-nál több nap múlva kerül sor, akkor a mintákat fagyasztván kell tárolni ($-20 \pm 5^\circ\text{C}$ hőmérsékleten), legfeljebb 28 napig. A fény befolyásolhatja a minta stabilitását. A mintákat fénytől elzárva kell tárolni. A QMS Everolimus vizsgálatához a mintákat közvetlenül a következő dózis előtt kell levenni (tehát a legalacsonyabb koncentráció mellett), ezzel biztosítva a megfelelő dózist. Az everolimus terápiás szintjét legpontosabban a legalacsonyabb koncentráció jellemzi.²

Eljárás

Kivonási eljárás mintákra, kalibrátorokra és kontrollokra

Az extraktumokat a kivonás után azonnal fel kell használni.

- Készítse elő a mikrocentrifugás kémcsöveket a minták, kalibrátorok és kontrollok kivonásához.
- Kivonás előtt a kalibrátorokat, kontrollokat és mintákat teljesen fel kell olvasztani, és meg kell várni, hogy szobahőmérsékletűek legyenek. A kémcsövek felfordításával jól össze kell keverni a mintákat, kalibrátorokat és kontrollokat.
- Pipettával mérjen ki pontosan 300 µL-t a vizsgálandó kalibrátorból, kontrollból, illetve mintából, és tegye a megfelelő mikrocentrifugás kémcsőbe.
- Tegyen pontosan 350 µL metanolt mindegyik mikrocentrifugás kémcsőbe.
- Pipettával tegyen pontosan 50 µL QMS Everolimus precipitációs reagenst mindegyik mikrocentrifugás kémcsőbe.
- A párolgás megakadályozása érdekében azonnal tegyen kupakot mindegyik mikrocentrifugás kémcsőre, majd erőteljesen keverje/vortexelje az anyagot a legnagyobb fordulatszámon legalább 35 másodpercig. Megjegyzés: Előfordulhat, hogy a teljes összekeveredéshez meg kell fordítani a kémcsöveket, és újra kell keverni őket. Keverés után a minta színének vörösről barnára kell változnia.
- Tegye a kémcsöveket a mikrocentrifugába, és centrifugálja őket legalább 8 percig 13 400 x g fordulatszámon.
- Centrifugálás után öntsön le a felüliszót megfelelő mintatároló edényekbe. Ügyeljen arra, hogy ne kerüljön beléjük se részecske, se buborék. Töltsön be az edényeket a készülékbe.
- A minta vaporizációjának minimalizálása érdekében azonnal kezdje meg az analízis kalibrálását, illetve a minta vizsgálatát.
- Analízis után dobja ki az extraktumokat. A minták újratesteléséhez friss extraktumokra van szükség.

A vonalkód használata

A reagenscímkéken van egy rendszervonalkód, amelyet a legtöbb analízis figyelmen kívül hagy, ha nem ismer fel. Ha az analízis hibakódot ad, ragassza le a vonalkódot szigetelőszalaggal. Szükség esetén forduljon segítségért a műszaki ügyfélszolgálatához.

Vizsgálati eljárás

A vizsgálat 700 nm-es hullámhosszon történik. A vizsgálat végrehajtásának és kalibrálásának részletes ismertetése a berendezésspecifikus használati útmutatóban található.

Mintahígítási eljárás

A QMS Everolimus CAL A (0,0 ng/mL) kalibrátorral kézzel hígítsa fel a mintát a vizsgálat linearitásán túlrá.

Kézi hígítási protokoll

A betegből származó minták 20 ng/mL-nél nagyobb mért everolimus-koncentrációra történő kézi hígításához a mintát 1:1 arányban hígítsa QMS Everolimus CAL A (0,0 ng/mL) kalibrátorral a kivonási eljárás megkezdése előtt. Úgy kell hígítani, hogy a hígított tesztteredmény nagyobb legyen a vizsgálat 1,5 ng/mL-es érzékenységnél. A mért koncentrációt meg kell szorozni a kézi hígítási tényezővel, hogy megkapjuk a minta végső koncentrációját.

$$\text{A minta végső koncentrációja} = \text{Mért koncentráció} \times \text{Kézi hígítási tényező}$$

$$\text{Kézi hígítási tényező} = \frac{(\text{Minta térfogata} + \text{CAL A térfogata})}{\text{Minta térfogata}}$$

Kalibrálás

A QMS Everolimus vizsgálatot (6 pontos) teljes kalibrálási eljárással kell kalibrálni. A teljes kalibráláshoz duplán tesztelje az A, B, C, D, E és F QMS Everolimus kalibrátorokat. Minden új téjlesztés (sarzszám) esetén kalibrálni kell. Legalább két kontrollszinttel ellenőrizze a kalibrálási görbét a laboratóriumában érvényes minőség-ellenőrzési követelményeknek megfelelően. Ha a kontrolleredmények az elfogadható tartományon kívül esnek, az eljárást korrigálni kell.

Megjegyzés: Ehhez a vizsgálatához az Everolimus CAL A adja az üres kalibrálást.

Minőség-ellenőrzés

Laboratóriumának normál üzemeltetési eljárása(i) és/vagy minőségbiztosítási terve tartalmazza a további minőség-ellenőrzési követelményeket és a potenciális korrekciós intézkedéseket. Minden minőség-ellenőrzési követelményt a helyi, állami és/vagy kormányzati szabályoknak, illetve akkreditációs előírásoknak megfelelően kell teljesíteni. Minden laboratóriumnak ki kell alakítania saját ellenőrzési tartományát és kalibrálási gyakoriságát.

A QMS Everolimus vizsgálat ajánlott ellenőrzési követelményei:

- A kivont tételek ellenőrzésére legalább két, az orvosi döntéshozási tartományt átfogó ellenőrzési szintet kell alkalmazni, szükség szerinti gyakorisággal.
- Ha gyakorlati ellenőrzéssel kell figyelni a minőséget, kövesse a laboratóriumában alkalmazott minőség-ellenőrzési eljárásokat.
- Ha a minőség-ellenőrzési eredmények nem a laboratórium által meghatározott elfogadható tartományba esnek, akkor gyanúsak lehetnek a beteg értékei, és az eljárást korrigálni kell.

Eredmények

A QMS Everolimus vizsgálat mérési eredményeinek mértékegysége ng/mL.

Mint minden más elemzési eredményt, az everolimus-értéket is a klinikai értékelésekből és egyéb diagnosztikai eljárásokból származó rendelkezésre álló információkkal együtt kell felhasználni.

Hibakódok az eredményben

Egyes eredmények hibakódokat tartalmazhatnak. A hibakódok leírása a berendezésspecifikus használati útmutatóban található.

Az eljárás korlátai

A QMS Everolimus vizsgálat csak klinikai betegminták, nem pedig mesterségesen dúsított minták pontos tesztelésére szolgál.

A QMS Everolimus vizsgálatához csak QMS Everolimus kalibrátorok és kontrollok használhatók. Nem lehetséges az everolimus pontos kvantitatív meghatározása, ha a QMS Everolimus vizsgálat kalibrálásához nem a [REF] (0373860) QMS Everolimus kalibrátorkészletet használják.

A vizsgálat nem használható olyan betegek esetében, akiket a közelmúltban sirolimussal kezeltek (amíg a sirolimus szülővegyületei és a metabolitok teljesen ki nem ürülnek), mivel kölcsönhatás lép fel a vizsgálat és a sirolimus és annak metabolitjai között.

Az általános populációban kis gyakorisággal fordulnak elő interferáló heterofil antitestek. Ritkán előfordulhat, hogy a betegminták heterofil antitesteket tartalmaznak. Ezek az antitestek a microparticulus reagens auto-agglutinációját okozhatják, ami ki nem mutatott, hibásan alacsony értékeket eredményez.

Diagnosztikai célra a tesztteredményeket mindig a beteg kórtörténetével, a klinikai vizsgálatokkal és egyéb leletekkel együtt kell vizsgálni.

Lásd e tájékoztató Minták gyűjtése és kezelése és Specifikus teljesítményjellemzők című fejezetét.

Várható értékek

Az everolimus általános terápiás tartománya a teljes vérben 3–8 ng/mL. A klinikai állapot komplexitása, az everolimus immunszuppresszív és nephrotoxicus hatására való egyéni érzékenység, az egyidejűleg alkalmazott más immunszuppresszánsok, a transzplantáció típusa, a transzplantáció óta eltelt idő, valamint számos egyéb tényező együttesen határozza meg az everolimus vérbeli optimális szintjére vonatkozó különböző követelményeket. Ezért az egyes everolimus-értékek önmagukban nem használhatók arra, hogy azok alapján módosítsák a kezelést, és a kezelés módosítása előtt minden egyes beteget klinikailag alaposan értékelni kell. Minden felhasználónak klinikai gyakorlaton alapuló tartományokat kell kialakítania. A terápiás tartományok a használt módszertől függően változnak, így ezeket minden egyes módszer esetén meg kell állapítani. A módszerek különbözősége és a metabolitokkal való kölcsönhatás miatt a különböző módszerekkel kapott értékeket nem lehet egymás helyett használni, és korrekciós tényezőket sem alkalmazhatók. Ezért az egyes betegek esetén egyetlen vizsgálat konzisztens használata javasolt. Az optimális dózis beállításához több legalacsonyabb koncentrációjú minta szükséges.

Specifikus teljesítményjellemzők

Az alábbi szakaszok turbidimetriás kvantitatív analízist használó, kereskedelmi forgalomban kapható automatikus klinikai kémiai analízissel kapott reprezentatív teljesítményadatokat sorolnak fel.

Jogi nyilatkozat: Nem minden szabályozási régióra vonatkozóan kerültek érvényesítésre a szervátültetésen átesett populációk. Az országspecifikus használatra vonatkozóan a Rendeltetés című fejezetben található táblázat tartalmaz további információkat.

Érzékenység

A QMS Everolimus vizsgálat esetén a mennyiségi meghatározás határértéke (limit of quantitation – LOQ) az a legkisebb koncentráció, amelynél elfogadható vizsgálaton belüli precizitás és visszanyerés tapasztalható (ez gyakran $\leq 20\%$ CV $\pm 15\%$ visszanyeréssel). Az LOQ értéke 1,3 ng/mL.

Vizsgálati tartomány

A vizsgálat tartománya 1,5–20 ng/mL.

Pontosság

A végrehajtott lineáritási vizsgálatoknál a nagy mennyiségű betegmintát a vizsgálati tartomány különböző koncentrációira hígítottuk fel. A hígítás teljes vér haemolysatummal történt. Az egyes hígításoknál a linearitást akkor tekintettük elfogadhatónak, ha a százalékos visszanyerés 100 ± 10 volt.

Linearitás

Elméleti koncentráció (ng/mL)	12 ismétlés átlaga	% CV	%-os visszanyerés
0,00	0,33	-	0,00
1,12	1,29	17,28	114,70
2,23	2,36	8,36	105,17
4,46	4,34	5,25	96,53
6,70	6,24	3,03	92,51
8,93	8,60	2,55	95,64
11,16	11,14	3,72	99,11
13,39	13,21	2,63	97,94
15,63	15,85	3,17	100,72
17,86	17,88	6,73	99,42
20,09	19,88	3,83	98,24
22,48	22,32	7,82	99,30

Módszerek összehasonlítása

Korrelációvizsgálatot végeztünk 150 olyan betegtől vett mintán, akiknél veseátültetést hajtottak végre. A QMS Everolimus vizsgálat eredményeit összehasonlítottuk az LC/MS eredményeivel. A vizsgálat Passing-Bablok[®] regresszióanalízisének eredménye alább látható.

Meredekség	1,11
Y tengely metszéspontja	-0,005
Korrelációs együttható (R)	0,96
Minták száma	150

Egy második korrelációvizsgálatot 41 olyan betegtől vett mintán végeztünk, akiknél szívátültetést hajtottak végre. A QMS Everolimus vizsgálat eredményeit összehasonlítottuk az LC/MS eredményeivel. A vizsgálat Passing-Bablok regresszióanalízisének eredménye alább látható.

Meredekség	1,00
Y tengely metszéspontja	-0,15
Korrelációs együttható (R)	0,96
Minták száma	41

Egy harmadik korrelációvizsgálatot 111 olyan betegtől vett mintán végeztünk, akiknél májátültetést hajtottak végre. A QMS Everolimus vizsgálat eredményeit összehasonlítottuk az LC/MS eredményeivel. A vizsgálat Passing-Bablok regresszióanalízisének eredménye alább látható.

Meredekség	0,98
Y tengely metszéspontja	-0,06
Korrelációs együttható (R)	0,93
Minták száma	111

Precizitás

A precizitást az EP5-A2 NCCLS-protokollnak megfelelően határoztuk meg.¹⁰

A vizsgálat során everolimus tartalmazó háromszintű humánvér-alapú kontrollt és háromszintű betegmintakészletet használtunk. Minden egyes szintet naponta kétszer vizsgáltuk meg, 20 napon át. Egy-egy nap a vizsgálatok között legalább két óra telt el. Kiszámítottuk az átlag, az egyik napról a másikra változó, a vizsgálaton belüli és a teljes szórás (SD) és % CV értékét. A reprezentatív eredményeket az alábbi táblázat foglalja össze.

Kontroll	N	Átlag (ng/mL)	Vizsgálaton belül		Egyik napról a másikra		Teljes	
			SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)
1	80	3,93	0,13	3,21	0,22	5,65	0,28	7,19
2	80	8,20	0,25	3,01	0,33	4,05	0,51	6,16
3	80	14,90	0,83	5,57	0,68	4,55	1,11	7,47

Betegcsoportok								
1	80	3,87	0,28	7,31	0,18	4,59	0,37	9,45
2	80	8,73	0,18	2,11	0,46	5,24	0,64	7,27
3	80	12,07	0,43	3,59	0,32	2,67	0,80	6,62

Interferáló anyagok

Specifitás

Interferenciavizsgálatokat végeztünk az EP7-A NCCLS-protokoll útmutatásai szerint.^{11,12} Megvizsgáltuk az everolimus rendelkezésre álló főbb metabolitjainak kölcsönhatását. A QMS Everolimus vizsgálatnál az everolimusszal együtt rutinszerűen alkalmazott más gyógyszereket és endogén anyagokat is teszteltük, hogy megállapítsuk, hogy ezek a vegyületek hatással vannak-e az everolimus-koncentráció kvantitatív értékére.

Metabolitok

Vizsgálatokat hajtottunk végre a QMS Everolimus antiszérum és az everolimus főbb metabolitjai kölcsönhatásának megvizsgálása érdekében. A vizsgált vegyületeket két koncentrációban adtuk 5 ng/mL everolimus gyógyszer tartalmazó humán vér haemolysatumhoz, és a QMS Everolimus vizsgálatnál teszteltük. Kiszámítottuk a kölcsönhatás százalékos mértékét. Az eredményeket az alábbi táblázat foglalja össze:

Vizsgált vegyület	Vizsgált koncentráció (ng/mL)	Visszanyert koncentráció (ng/mL)	%-os kölcsönhatás
RAD SA	5	6,08	7
RAD SA	20	6,07	2
RAD PSA	5	6,33	12
RAD PSA	20	9,00	16
RAD PC	5	8,86	63
RAD PC	20	17,61	59
45/46 OH RAD	5	5,82	NK
45/46 OH RAD	20	6,13	2
24 OH RAD	5	6,23	9
24 OH RAD	20	6,81	5
25 OH RAD	5	6,56	15
25 OH RAD	20	10,24	22

NK = Nem kimutatható

Továbbá vizsgálatokat hajtottunk végre a QMS Everolimus antiszérum és az everolimus főbb metabolitjai kölcsönhatásának megvizsgálása érdekében. A vizsgált vegyületeket 5,5 ng/mL everolimus gyógyszert tartalmazó humán vér haemolysatumhoz adtuk, és a QMS Everolimus vizsgálatnál teszteltük. Kiszámítottuk a kölcsönhatás százalékos mértékét. Az eredményeket az alábbi táblázat foglalja össze.

Sirolimus és sirolimus-metabolitok			
Vizsgált vegyület	Vizsgált koncentráció (ng/mL)	Visszanyert koncentráció (ng/mL)	%-os kölcsönhatás
Sirolimus	10	9,94	46
Trihydroxy-sirolimus; 7,41-O-didesmethyl sirolimus	90	9,34	4
41-O-desmethyl-hydroxy sirolimus	90	8,55	3
41-O-desmethyl-hydroxy sirolimus; 7-O-desmethyl sirolimus	90	7,29	2
11-hydroxy sirolimus	90	16,43	12
11-hydroxy sirolimus izomerje	90	11,00	6
Hydroxy sirolimus	90	6,96	2
N-oxid sirolimus	90	12,10	7
Hydroxyl sirolimus vagy N-oxid sirolimus izomerje	90	6,71	1
41-O-desmethyl sirolimus; 32-O-desmethyl sirolimus	30	18,32	45

Endogén anyagok

Amikor az alábbi vegyületeket a feltüntetett koncentrációban a QMS Everolimus vizsgálattal teszteltük, az everolimus 10%-nál kisebb hibával sikerült kimutatni. Az eredményeket az alábbi táblázat foglalja össze.

Interferáló anyag	Interferáló koncentráció	N	Everolimus (ng/mL)	%-os visszanyerés
Bilirubin	60 mg/dL	10	4,45	95,86
Cholesterin	347 mg/dL	3	4,22	101,10
Creatinin	5 mg/dL	3	5,40	99,60
Gamma globulin	12 g/dL	3	4,06	92,86
1. típusú HAMA*	Normál humán szint	3	4,22	102,92
2. típusú HAMA*	Normál humán szint	3	4,22	95,02
Haematocrit	60%	10	4,18	101,89
Reumafaktor	1 350 NE	3	4,22	101,42
Összes fehérje	12 g/dL	3	4,06	105,17
Triglycerid	1 500 mg/dL	3	4,22	100,60
Húgysav	40 mg/dL	3	4,22	99,53

*HAMA = humán anti-egér antitestek

Gyógyszerek kölcsönhatása

Megvizsgáltuk az olyan gyógyszerekkel tapasztalható kölcsönhatást, amelyeket rutinszerűen alkalmaznak az everolimussal együtt. A kölcsönhatást everolimussal dúsított (5–6 ng/mL) haemolysattal vizsgáltuk. A következő vegyületek vizsgálatára került sor.

Vegyület	Vizsgált koncentráció µg/mL	%-os kölcsönhatás
Acetaminophen	200	NK
N-Acetylprocainamid	120	NK
Acyclovir	1 000	0,0
Albuterol	0,18	NK
Allopurinol	60	NK
Amikacin	150	0,0
Amphotericin B	100	0,0
Ascorbinsav	30	NK
Atenolol	40	NK
Azothiopren	10	NK
Bactrim (5:1 Sulfamethoxazol: Trimethoprim)	525 Sulfamethoxazol 45 Trimethoprim	0,0
Koffein	100	NK
Captopril	50	0,0
Carbamazepin	120	0,0
Cefador	230	NK
Chloramphenicol	250	NK
Cimetidin	100	NK
Ciprofloxacin	250	0,0
Cyclosporin A	1	NK
Digoxin	0,01	-2,0
Disopyramid	30	0,0
Erythromycin	200	0,0
Etanol	3 500	NK
Flukonazol	75	0,0
Flucytosin	300	0,0
Folsav	0,01	NK
Furosemid	100	NK
Ganciklovir	1 000	NK
Gemfibrozil	75	NK
Gentamicin	20	NK
Glipizid	60	NK

A táblázat folytatása

Vegyület	Vizsgált koncentráció µg/mL	%-os kölcsönhatás
Glyburid	40	NK
Heparin	16	0,0
Hydralazin	32	NK
Hydrochlorothiazid	40	NK
Ibuprofen	400	NK
Insulin	0,0167	0,0
Intralipid	15 000	NK
Isoniazid	70	NK
Isoproterenol HCl	0,06	NK
Itrakonazol	17	NK
Kanamycin A	100	NK
Kanamycin B	100	NK
Ketokonazol	10	NK
Labetalol	200	NK
Lidokain	100	NK
Lítium	22,2	NK
Lovaszatin	4	0,0
Metformin HCl	5 100	NK
Methicillin	240	NK
Methotrexat	910	NK
Metoklopramid	4	NK
Misoprostol	0,015	NK
Morfin-szulfát	6	NK
Mikofenolsav	250	NK
Nadolol	333	NK
Naproxen	1 000	0,0
Niacin	800	NK
Nifedipin	120	0,0
Omeprazol	14	NK
Pantoprazol-nátrium	15	0,0
Penicillin G	100	0,0
Phenobarbital	150	NK
Phenytoin	100	0,0
Piperacillin	8	NK
Prazosin	25	NK
Prednison	12	NK
Prednisolon	12	NK
Primidon	100	0,0
Procainamid	25	NK
Propanolol	0,5	NK
Quinidin	100	NK
Ranitidin	200	NK
Rifampin	50	0,0
Szalicilsav	500	NK
Sotrastaurin	40	0,0
Spectinomycin	100	NK
Sulfamethoxazol	400	0,0
Tacrolimus	0,04	1,0
Theophyllin	250	NK
Tobramycin	20	NK

A táblázat folytatása

Vegyület	Vizsgált koncentráció µg/mL	%-os kölcsönhatás
Triamteren	600	0,0
Trimethoprim	20	NK
Valganciclovir HCl	36	0,0
Valproinsav	1 000	0,0
Vancomycin	630	NK
Verapamil	10	NK

NK = Nem kimutatható. A kölcsönhatást akkor tekintjük nem kimutathatónak, ha a gyógyszerzet tartalmazó minta és a kontroll eltérése kisebb az ismételt kontrollok szórásánál.

Szakirodalom

1. Certican (Everolimus) dispersible tablets proposed labeling. Novartis NDA No. 21-561 and 26-628. December 19, 2002.
2. Kovarik JM, Kaplan B, Silva HT, et al. Exposure-response relationships for everolimus in de novo kidney transplantation: defining a therapeutic range. *Transplantation* 2002;73(6):920-5.
3. Nashan B. The role of Certican (Everolimus, Rad) in the many pathways of chronic rejection. *Transplant Proc* 2001; 33:3215-20.
4. Holt DW. Therapeutic drug monitoring of immunosuppressive drugs in kidney transplantation. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2002;11(6):657-63.
5. Kahan BD, Keown P, Levy GA, et al. Therapeutic drug monitoring of immunosuppressant drugs in clinical practice. *Clin Ther* 2002;24(3):330-50.
6. McMahon LM, Luo S, Hayes M, et al. High-throughput analysis of everolimus (RAD001) and cyclosporine A (CsA) in whole blood by liquid chromatography/mass spectrometry using a semi-automated 96-well solid-phase extraction system. *Rapid Commun Mass Spectrom* 2000;14:1965-71.
7. Brignol N, McMahon LM, Luo S, et al. High-throughput semi-automated 96-well liquid/liquid extraction and liquid chromatography/mass spectrometric analysis of everolimus (RAD001) and cyclosporine A (CsA) in whole blood. *Rapid Commun Mass Spectrom* 2002;15:1-10.
8. Streit F, Armstrong VW, Oellerich M, et al. Rapid liquid chromatography-tandem mass spectrometry routine method for simultaneous determination of sirolimus, everolimus, tacrolimus, and cyclosporine A in whole blood. *Clin Chem* 2002;48(6):955-8.
9. Bablok W, Passing H, Bender R, Schneider B. 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* 1988;26(11):783-90.
10. Tholen DW, Kallner A, Kennedy JW, et al. Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods; Approved Guideline-Second Edition (EP5-A2). Wayne, PA: The National Committee for Clinical Laboratory Standards, 2004.
11. Powers DM, Boyd JC, Glick MR, et al. Interference Testing in Clinical Chemistry (EP7-A) Villanova, PA. The National Committee for Clinical Laboratory Standards, 1986.
12. McEnroe RJ, Burritt MF, Powers DM, et al. Interference Testing in Clinical Chemistry: Approved Guideline-Second Edition (EP7-A2). Wayne, PA: The National Committee for Clinical Laboratory Standards, 2005.

Szójegyzék:

<http://www.thermofisher.com/symbols-glossary>



Microgenics Corporation
46500 Kato Road
Fremont, CA 94538 USA
Ügyfélszolgálat és termék-
támogatás az USA-ban:
1-800-232-3342



B-R-A-H-M-S GmbH
Neuendorfstrasse 25
16761 Hennigsdorf, Germany



A tájékoztató frissítése itt található:
www.thermofisher.com/diagnostics

Más országokban:

Vegye fel a kapcsolatot a Thermo Fisher Scientific helyi képviselőjével.

© 2019 Thermo Fisher Scientific Inc. Minden jog fenntartva.

A Certican® a Novartis® bejegyzett védjegye. Minden más védjegy a Thermo Fisher Scientific és leányvállalatainak tulajdona.

0160060-J-HU
2019 07

thermo
scientific