

IVD Uitsluitend voor diagnostisch gebruik in vitro

REF 0373852

U moet deze bijlage bij het QMS-pakket (Quantitative Microsphere System; kwantitatief microsfeersysteem) goed doorlezen voordat u het pakket gebruikt. De instructies in de pakketbijlage moeten worden opgevolgd. De betrouwbaarheid van de analyseresultaten kan niet worden gegarandeerd als wordt afgeweken van de instructies in de pakketbijlage.

Bedoeld gebruik

De QMS® Everolimus-analyse wordt gebruikt voor de kwantitatieve bepaling van everolimus in menselijk bloed aan de hand van geautomatiseerde klinische chemie-analyzers.

De QMS Everolimus-analyse is bedoeld als hulpmiddel bij de nazorg van patiënten die de orgaantransplantaties hebben ondergaan die worden aangegeven in de tabel voor elk land en die met everolimus worden behandeld. In de onderstaande tabel wordt met een "X" aangegeven in welke markten het medicijn is goedgekeurd voor het vermelde transplantatietype.

Land	Transplantatietype			Land	Transplantatietype		
	Nier	Hart	Lever		Nier	Hart	Lever
Argentinië	X	X	X	Libanon	X	X	X
Australië	X	X		Litouwen	X	X	X
Oostenrijk	X	X	X	Luxemburg	X	X	X
Bahrein	X	X	X	Maleisië	X	X	
België	X	X	X	Malta	X	X	X
Brazilië	X	X	X	Nederland	X	X	X
Bulgarije	X	X	X	Nieuw-Zeeland	X	X	X
Canada	X			Noorwegen	X	X	X
Chili	X	X	X	Oman	X	X	X
Colombia	X	X		Peru	X	X	
Costa Rica	X	X	X	Filipijnen	X	X	X
Cyprus	X	X	X	Polen	X	X	X
Tsjechië	X	X	X	Portugal	X	X	X
Denemarken	X	X	X	Qatar	X	X	
Dominicaanse Republiek*	X	X		Roemenië	X	X	X
Ecuador	X	X		Rusland	X	X	
Egypte	X	X	X	Saoedi-Arabië	X	X	X
Estland	X	X	X	Singapore	X	X	X
Finland	X	X	X	Slowakije	X	X	X
Frankrijk	X	X	X	Slovenië	X	X	X
Duitsland	X	X	X	Zuid-Afrika	X	X	X
Griekenland	X	X	X	Zuid-Korea	X	X	X
Hongkong	X	X	X	Spanje	X	X	X
Hongarije	X	X	X	Zweden	X	X	X
IJsland	X	X	X	Zwitserland	X	X	X
India	X	X		Taiwan	X	X	X
Italië	X	X	X	Thailand	X	X	X
Jordanië	X	X		Turkije	X	X	X
Koeweit	X	X		Venezuela	X	X	
Letland	X	X	X				

Samenvatting en uitleg van de test

Everolimus is een macrolide immunosuppressivum bereid via de chemische modificatie van het natuurlijke product rapamycin. Rapamycin wordt aangemaakt door bepaalde stammen van streptomyces hygroscopicus.¹

Immunosuppressieve behandelstrategieën zijn gericht op het voorkomen van de activering en/of proliferatie van T-cellen. Everolimus werkt als een proliferatieremmer. Op celniveau remt everolimus doorgaans de door groeifactoren gestimuleerde celproliferatie, ongeacht de betreffende celherkomst of groeifactor. De remming is onomkeerbaar aangezien everolimus geen cytotoxische verbinding is. Everolimus remt de respons van T-cellen op groeifactoren die de klonale uitbreiding van geactiveerde T-cellen tegengaat door de fase G1 naar S te inhiberen.³ Calcineurineremmers, cyclosporine (CsA) en tacrolimus voorkomen de activering van T-cellen door de overgang van fase G0 naar fase G1 te inhiberen. De verschillende werkingsmodi voor everolimus en calcineurineremmers zoals cyclosporine bieden voldoende grond voor de farmacodynamische synergie.^{1,3}

Het controleren van de concentratie everolimus in volbloed wordt aanbevolen als hulpmiddel bij de zorg van patiënten die klinisch met everolimus worden behandeld.^{4,5} Volbloed heeft de voorkeur als grondsubstantie omdat, bij therapeutische concentraties, de verbinding voornamelijk wordt gescheiden in erythrocyten. Vloeistofchromatografie in combinatie met massaspectrometrie is toegepast om de everolimusconcentratie in bloed te meten.⁶⁻⁸

Grondbeginselen van de procedure

De QMS Everolimus-analyse is een homogene partikelbeschermde turbidimetrische immunoassay. De analyse is gebaseerd op de competitie tussen het middel in het monster en het middel waardoor een micropartikel wordt omhuld voor antistofbindingslocaties van de everolimus-antistofreagens. Het met everolimus omhulde micropartikel wordt in de aanwezigheid van de anti-everolimus-antistofreagens en bij afwezigheid van een competitief middel in het monster snel geagglutineerd. Het tempo waarin de absorptie wijzigt, wordt fotometrisch bepaald. Wanneer een monster met everolimus wordt toegevoegd, wordt de agglutinatiereactie gedeeltelijk gehinibeerd, waardoor de snelheid van de absorptiewijziging wordt verlaagd. Een concentratieafhankelijke klassieke agglutinatieremmingscurve kan worden verkregen met een maximale agglutinatiesnelheid bij de laagste everolimusconcentratie en de laagste agglutinatiesnelheid bij de hoogste everolimusconcentratie.

Reagentia

QMS Everolimus is leverbaar als vloeistofpakket, klaar voor gebruik, met drie reagentia:

REF 0373852

Reagens 1 1 x 22 ml

Reagens 2 1 x 8 ml

PRE Bezinkingsreagens 1 x 8 ml

Verste materialen (niet meegeleverd)

REF

Pakketbeschrijving

0373860 QMS Everolimus-kalibratievloeistof CAL A-F: 1 x 3,0 ml

0373878 QMS Everolimus-controleniveaus 1-3: 1 x 3,0 ml

Methanol (HPLC-kwaliteit)

Reactieve ingrediënten

INGRED	Ingrediënt	Concentratie
Reagens 1	IgM-antiserum (geit)	≤ 3,5%
	Menselijke serumalbumine (HSA)	≤ 1,0%
	Anti-everolimus polyklonale antistof (konijn)	≤ 1,0%
	Natriumazide	< 0,09%
Reagens 2	Everolimus-omhulde micropartikels	< 0,6%
	Natriumazide	≤ 0,09%
PRE	Koper(II)sulfaat	≤ 6,4%
	Natriumazide	≤ 0,09%

Verwerking en opslag van reagentia

- Reagens 1, Reagens 2 en **PRE** Klaar voor gebruik
- Meerdere keren omkeren vóór gebruik; hierdoor wordt het ontstaan van luchtballen vermeden.
- Verwijder eventuele luchtballen uit de reagenscartridge; gebruik hiervoor een nieuw wattenstaafje. U kunt ook de reagens laten rusten bij de juiste opslagtemperatuur om de luchtballen te laten verdwijnen. Gebruik geen pipetje om de luchtballen te verwijderen, om volumeverlies te voorkomen.
- Wanneer Reagens 1 of Reagens 2 is verbruikt en de reagenscartridge leeg is, vervangt u beide cartridges en controleert u de kalibratie op ten minste twee controleniveaus, in overeenstemming met de geldende vereisten voor kwaliteitscontrole in uw laboratorium. Als de resultaten van de controle buiten het geaccepteerde werkingsgebied vallen, is mogelijk herkalibratie vereist.
- Raadpleeg het analyzerspecifieke blad met systeemparemeters voor de analyse, voor de interne stabiliteit van de reagens, plus andere systeemspecifieke informatie.
- Als er per ongeluk wordt gemorst, maakt u schoon en voert u het materiaal af conform de regelgeving van uw laboratorium (ter plekke, plaatselijk en regionaal).
- Als de verpakking bij aflevering is beschadigd, neemt u contact op met uw contactpersoon bij de technische ondersteuning (raadpleeg de achterpagina van deze pakketbijsluiter).

⚠ LET OP: luchtballen in de reagens kunnen de juiste detectie van het reagensniveau in de cartridge verstoren. Dit kan onvoldoende reagensafzuiging tot gevolg hebben, wat tot onjuiste resultaten kan leiden.

²⁰°C ⁻⁸°C Een ongeopende reagens is stabiel tot de vermelde houdbaarheidsdatum, mits bewaard bij 2 tot 8 °C. **Reagentia mogen niet worden ingevroren of worden blootgesteld aan temperaturen boven 32 °C.**

☀ Ook licht kan de stabiliteit van Reagens 2 beïnvloeden. Bewaar reagentia op een donkere plaats.

⚠ Waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen

Voor diagnostisch gebruik in vitro. Materialen uit pakketten met een ander partijnummer mogen niet worden vermengd. Vermijd het gebruik van recent afgenomen monsters. De hogere concentratie anticoagulans kan voor onjuiste resultaten zorgen.



LET OP: dit product bevat van mensen afkomstige en/of potentieel infectieuze bestanddelen. Bestanddelen die uit menselijk bloed zijn bereid, zijn getest aan de hand van FDA-goedgekeurde methoden en hieruit is gebleken dat de bestanddelen niet reageren met HBsAg, anti-HIV 1/2 en anti-HCV. Er is geen enkele test op basis waarvan met 100% zekerheid kan worden gegarandeerd dat producten die zijn bereid uit menselijk bronmateriaal of geïnactiveerde micro-organismen geen infecties kunnen overdragen. Daarom wordt aanbevolen om uit menselijk bronmateriaal bereide materialen te beschouwen als potentieel infectieus en deze te verwerken met inachtneming van de juiste biologische veiligheidsprocedures.

GEVAAR: QMS Everolimus Reagens 1 bevat $\leq 3,5\%$ IgM-antiseren (geit) en $\leq 1,0\%$ polykloonaal antilichaam van konijn.

H317 - Kan een allergische huidreactie veroorzaken.

H334 - Kan bij inademing allergie- of astmasymptomen of ademhalingsmoeilijkheden veroorzaken.

Inademing van nevel of damp vermijden. Verontreinigde werkkleding mag de werkruimte niet verlaten. Beschermende handschoenen/beschermende kleding/oog- en gezichtsbescherming dragen. Bij ontoereikende ventilatie een geschikte adembescherming dragen. Bij contact met de huid: met veel water en zeep wassen. **NA INADEMING:** bij ademhalingsmoeilijkheden het slachtoffer in de frisse lucht brengen en laten rusten in een houding die het ademen vergemakkelijkt. Bij huidirritatie of uitslag: een arts raadplegen. Bij ademhalingsmoeilijkheden: een ANTIGIFCENTRUM of een arts raadplegen. Verontreinigde kleding wassen alvorens deze opnieuw te gebruiken. Inhoud/verpakking afvoeren naar een geschikte afvallocatie of recyclingbedrijf in overeenstemming met lokale/regionale/nationale/internationale regelgeving.

WAARSCHUWING: QMS Everolimus [REF] bevat $\leq 6,4\%$ koper(II)sulfaat en $\leq 0,09\%$ natriumazide. H400 - Zeer giftig voor in het water levende organismen.

H410 - Zeer giftig voor in het water levende organismen, met langdurige gevolgen.

Voorkom dat het materiaal in het milieu terecht komt. Gelekte/gemorste stof opruimen. Inhoud/verpakking afvoeren naar een geschikte afvallocatie in overeenstemming met lokale/regionale/nationale/internationale regelgeving.

Reagentia die in de analysecomponenten worden gebruikt, bevatten $\leq 0,09\%$ natriumazide. Vermijd contact met de huid en slijmvliezen. Raadpleeg het VIB voor aanvullende voorzorgsmaatregelen, gebruiksinstructies en de behandeling bij onbedoelde blootstelling.

Monster afnemen en behandelen

De volgende monsterafnamebuisjes kunnen worden gebruikt voor de QMS Everolimus-analyse:

	Glas	Kunststof
Volbloed	EDTA (K ₃)	EDTA (K ₂)

Andere monsterafnamebuisjes zijn niet goedgekeurd voor de QMS Everolimus-analyse. Volg bij alle afnamebuisjes de instructies van de fabrikant op.

Vermijd het gebruik van recent afgenomen monsters; dit kan onjuiste resultaten opleveren. Monsters kunnen 3 dagen worden bewaard bij 2 tot 8 °C. Als de tests later dan 3 dagen na afname zullen worden uitgevoerd, moeten monsters worden ingevroren (-20 ± 5 °C); dit kan tot 28 dagen voorafgaand aan de tests. Licht kan de stabiliteit van het monster verstoren. Bewaar monsters op een donkere plaats. Monsters voor de QMS Everolimus-analyse moeten kort vóór een dosis (dalwaardeniveau) worden afgenomen, om te bevestigen dat een juiste dosis is voorgeschreven. De dalwaardeconcentratie is het meest kenmerkend voor het therapeutisch niveau van everolimus.²

Procedure

Extractieprocedure voor monsters, kalibratievloeistoffen en controlemiddelen

Extracten moeten direct na de extractie worden gebruikt.

1. Prepareer microcentrifugebuisjes voor de extractie van monsters, kalibratievloeistoffen en controlemiddelen.
2. Monsters, kalibratievloeistoffen en controlemiddelen moeten voorafgaand aan de extractie volledig worden ontdooid en op kamertemperatuur worden gebracht. Meng de monsters, kalibratievloeistoffen en controlemiddelen door een buisje meerdere keren om te keren.
3. Gebruik een pipet om het juiste microcentrifugebuisje te vullen met exact 300 µl van elk te analyseren monster, kalibratievloeistof of controlemiddel.
4. Voeg met een pipet exact 350 µl methanol toe aan elk microcentrifugebuisje.
5. Voeg met een pipet exact 50 µl QMS Everolimus-bezinkingsreagens toe aan elk microcentrifugebuisje.
6. Sluit elk microcentrifugebuisje direct hierna af, om verdamping te voorkomen, en meng/vortex elk buisje vervolgens krachtig op de hoogste snelheid gedurende ten minste 35 seconden. Opmerking: het zal wellicht nodig zijn het buisje om te keren en nogmaals te mixen, om zeker te zijn van een goed mengsel. De kleur van het monster moet na het mixen van rood naar bruin zijn veranderd.
7. Plaats de buisjes in een microcentrifuge en centrifugeer gedurende ten minste 8 minuten bij 13.400 per gram.
8. Decanteer de bovendrijvende vloeistof na het centrifugeren in geschikte monsterbekertjes. Let er op dat er geen partikels en luchtballen meekomen. Plaats de bekertjes in het instrument.
9. Start onmiddellijk het kalibratie- of analyseproces van de analyzer, om verdamping van het monster zo veel mogelijk te voorkomen.
10. Gooi extracten na de analyse weg. Als u het monster nogmaals wilt testen, moet u nieuwe extracten gebruiken.

Barcodegebruik

De labels van reagentia bevatten een specifieke systeembarcodes die door de meeste analyzers wordt genegeerd als deze niet wordt herkend. Bedek de barcode met enkelkleurige tape als de analyzer een foutcode weergeeft. Neem contact op met de technische ondersteuning als u hulp nodig hebt.

Analyseprocedure

De analyse wordt uitgevoerd op een golflengte van 700 nm. Gedetailleerde informatie over het kalibreren en uitvoeren van een analyse kunt u vinden in de instrumentenspecifieke gebruikershandleiding.

Verdunningsprocedure voor monsters

Gebruik QMS Everolimus CAL A (0,0 ng/ml) om monsters handmatig te verdunnen buiten de lineariteit van de analyse.

Protocol voor handmatige verdunning

Patiëntmonsters met een hogere everolimusconcentratie dan 20 ng/ml kunnen handmatig worden verdund door het monster 1:1 te verdunnen met QMS Everolimus CAL A (0,0 ng/ml) alvorens het monster te extraheren. De verdunning moet zo worden uitgevoerd dat de testresultaten van het verdunde monster een hogere waarde opleveren dan de analysegevoeligheid van 1,5 ng/ml. De resulterende concentratie moet worden vermenigvuldigd met de handmatige-verdunningsfactor om de uiteindelijke concentratie in het monster te verkrijgen.

Uiteindelijke concentratie in monster = resulterende concentratie x handmatige-verdunningsfactor

$$\text{Handmatige-verdunningsfactor} = \frac{\text{Volume van monster} + \text{volume van CAL A}}{\text{Volume van monster}}$$

Kalibratie

De QMS Everolimus-analyse moet worden gekalibreerd aan de hand van een volledige kalibratieprocedure (6-punts). Voor een volledige kalibratie moeten de QMS Everolimus-kalibratievloeistoffen A, B, C, D, E en F dubbel worden getest. Kalibratie is vereist voor elk pakket met een nieuw partijnummer. Controleer de kalibratiecurve op ten minste twee controle niveaus, in overeenstemming met de geldende vereisten voor kwaliteitscontrole in uw laboratorium. Als de resultaten van de controle buiten het geaccepteerde werkingsgebied vallen, moet corrigerende actie worden ondernomen.

Opmerking: Everolimus CAL A is de nulvloeistof voor het kalibreren van deze analyse.

Kwaliteitscontrole

Raadpleeg, indien nodig, de standaard werkprocedure(s) en/of het kwaliteitborgingsplan van uw laboratorium voor aanvullende kwaliteitsbeheersingsvereisten en mogelijke corrigerende acties. Alle kwaliteitsbeheersingsprocedures moeten worden uitgevoerd in overeenstemming met de lokale en/of landelijke regels en voorschriften of accreditatievereisten. Elk laboratorium moet zelf regels instellen voor controlegebied en kalibratiefrequentie.

Aanbevolen controlevereisten voor de QMS Everolimus-analyse:

- Er moeten ten minste twee controle niveaus worden toegepast die het volledige medische beslissingsgebied omvatten; de controles moeten zo vaak als nodig voor extractiebatches worden uitgevoerd.
- Als kwaliteitscontrole vaker nodig is, moet u de geldende vereisten voor kwaliteitscontrole in uw laboratorium toepassen.
- Als de resultaten van de controle buiten het geaccepteerde werkingsgebied vallen dat in uw laboratorium wordt gehanteerd, zijn de patiëntwaarden mogelijk niet betrouwbaar en moet corrigerende actie worden ondernomen.

Resultaten

De resultaten van de QMS Everolimus-analyse worden weergegeven in ng/ml.

Zoals bij alle berekeningen voor te analyseren stoffen het geval is, moet ook de everolimuswaarde worden gebruikt in combinatie met informatie uit klinische beoordelingen en overige diagnostische procedures

Foutcodes voor resultaten

Sommige resultaten bevatten mogelijk foutcodes. Een verklaring van de foutcodes kunt u vinden in de instrumentenspecifieke gebruikershandleiding.

Beperking van de procedure

De QMS Everolimus-analyse is uitsluitend bedoeld voor de analyse van klinisch verkregen patiëntmonsters, niet van kunstmatig versneden monsters.

Alleen QMS Everolimus-kalibratievloeistoffen en -controlemiddelen mogen voor een QMS Everolimus-analyse worden gebruikt. Nauwkeurige kwantitatieve bepaling van everolimus kan uitsluitend worden verkregen als de ingestelde set met QMS Everolimus-kalibratievloeistoffen [REF] (0373860) wordt gebruikt voor de kalibratie van de QMS Everolimus-analyse.

De analyse moet niet worden toegepast bij patiënten die recent sirolimus toegediend hebben gekregen (althans niet voordat de sirolimus-moederverbinding en -metabolieten volledig zijn opgeheven) omdat tijdens de analyse kruisreacties met sirolimus en de bijbehorende metabolieten optreden.

Interfererende heterofiele antistoffen komen met een lage frequentie voor in de algemene populatie. Patiëntmonsters kunnen in zeldzame gevallen heterofiele antistoffen bevatten. Deze antistoffen kunnen auto-agglutinatie van de micropartikelreagens veroorzaken, met niet-gedetectedeerde lage (lees: foutieve) resultaten als gevolg.

De testresultaten moet voor diagnostische doeleinden altijd worden beoordeeld in combinatie met de anamnese en klinische-onderzoekresultaten van de patiënt, plus andere bevindingen.

Zie de secties Monster afnemen en behandelen en Specifieke prestatiekenmerken in deze pakketbijlage.

Verwachte waarden

Het algemene therapeutische werkingsgebied voor everolimus in volbloed is 3 tot 8 ng/ml. De complexiteit van de klinische toestand, de individuele verschillen in gevoeligheid van immunosuppressieve en nefrotoxische effecten van everolimus, gelijktijdige toediening van andere immunosuppressiva, het soort transplantatie, de verstreken tijd sinds de transplantatie, plus een aantal andere factoren brengen verschillende vereisten voor de optimale concentratie van everolimus in het bloed met zich mee. Daarom kunnen de afzonderlijke everolimuswaarden niet worden gebruikt als de enige indicatie voor het doorvoeren van wijzigingen in de behandeling en iedere patiënt moet zorgvuldig klinisch worden beoordeeld alvorens hiertoe over te gaan. Iedere gebruiker moet werkingsgebieden vaststellen op basis van klinische ervaringen. Therapeutische werkingsgebieden variëren per gehanteerde methode en moeten daarom voor elke methode afzonderlijk worden bepaald. Waarden die aan de hand van verschillende methoden zijn verkregen, kunnen niet onderling worden uitgevisseld vanwege de verschillen in de methodes en kruisreacties met metabolieten. Er mogen bovendien ook geen correctiefactoren worden toegepast. Daarom wordt aangeraden één consistente analyse toe te passen voor individuele patiënten. Een optimale dosisaanpassing moet worden gebaseerd op meer dan één nulwaardemonster.

Specifieke prestatiekenmerken

Hieronder worden representatieve prestatieresultaten vermeld die zijn verkregen met een in de handel verkrijgbare geautomatiseerde klinische chemie-analyzer die gebruikmaakt van turbidimetrische kwantitatieve analyse.

Afwijzing van aansprakelijkheid: niet alle orgaantransplantatiepopulaties zijn goedgekeurd in alle rechtsgebieden. Raadpleeg de tabel in de sectie Bedoeld gebruik voor landspecifiek gebruik.

Gevoeligheid

De LOQ (Limit Of Quantitation; bepaalbaarheidsgrens) van de QMS Everolimus-analyse is gedefinieerd als de laagste concentratie waarbij een acceptabele precisie en terugwinning tussen analyses kan worden geobserveerd (vaak is dit $\leq 20\%$ CV met $\pm 15\%$ terugwinning). De LOQ is vastgesteld op 1,3 ng/ml.

Analysebereik

Het bereik van de analyse is 1,5 tot 20 ng/ml.

Nauwkeurigheid

Er zijn lineariteitsonderzoeken uitgevoerd door een patiëntmonster met een hoge concentratie te verdunnen naar concentraties verdeeld over het analysebereik. De verdunningen zijn gemaakt met een volbloedhemolysaat. De lineariteit bij bepaalde verdunningen werd als acceptabel aangemerkt als er sprake was van $100 \pm 10\%$ terugwinning.

Lineariteit

Theoretische concentratie (ng/ml)	Gemiddelde bij 12 herhalingen	% CV	% terugwinning
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

Methodevergelijking

Er is een correlatieonderzoek uitgevoerd aan de hand van 150 monsters van patiënten met een donornier. De resultaten van de QMS Everolimus-analyse zijn vergeleken met de resultaten uit LC/MS. De resultaten van de Passing-Bablok²-regressieanalyse voor het onderzoek worden hieronder vermeld.

Hellingsgraad	1,11
Y-snijpunt	-0,005
Correlatiecoëfficiënt (R)	0,96
Aantal monsters	150

Er is een tweede correlatieonderzoek uitgevoerd aan de hand van 41 monsters van patiënten met een donorhart. De resultaten van de QMS Everolimus-analyse zijn vergeleken met de resultaten uit LC/MS. De resultaten van de Passing-Bablok-regressieanalyse voor het onderzoek worden hieronder vermeld.

Hellingsgraad	1,00
Y-snijpunt	-0,15
Correlatiecoëfficiënt (R)	0,96
Aantal monsters	41

Er is een derde correlatieonderzoek uitgevoerd aan de hand van 111 monsters van patiënten met een donornier. De resultaten van de QMS Everolimus-analyse zijn vergeleken met de resultaten uit LC/MS. De resultaten van de Passing-Bablok-regressieanalyse voor het onderzoek worden hieronder vermeld.

Hellingsgraad	0,98
Y-snijpunt	-0,06
Correlatiecoëfficiënt (R)	0,93
Aantal monsters	111

Nauwkeurigheid

De precisie is bepaald zoals beschreven in NCCLS-protocol EP5-A2.¹⁰

In het onderzoek is een op menselijk volbloed gebaseerd controlemiddel met drie niveaus gebruikt dat everolimus en een patiëntmonsterafname met drie niveaus bevatte. Elk niveau is gedurende 20 dagen twee keer per dag dubbel geanalyseerd. Tussen de dagelijks uitgevoerde analyses zat steeds ten minste twee uur. De gemiddelde waarden, de waarden op de tussendag, de waarden tijdens de test en de totale SD en CV (%) zijn berekend. Hieronder ziet u de representatieve resultaten.

Controleniveau	N	Gemiddelde (ng/ml)	Tijdens test		Tussendag		Totaal	
			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
Patiëntmonsterafname								
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

Interfererende substanties

Specificiteit

Er zijn interferentieonderzoeken uitgevoerd met NCCLS-protocol EP7-A als richtlijn.^{11,12} Voor de beschikbare belangrijke metabolieten van everolimus zijn kruisreacties getest. Er zijn tevens andere medicaties getest die in de regel samen met everolimus en endogene substanties worden toegediend, om vast te stellen of deze verbindingen invloed hebben op het meten van de everolimusconcentraties aan de hand van de QMS Everolimus-analyse.

Metabolieten

Er zijn onderzoeken uitgevoerd om kruisreacties van het QMS Everolimus-antiserum met belangrijke everolimusmetabolieten te onderzoeken. De geteste verbindingen werden in twee concentraties toegevoegd aan menselijk-bloedhemolysaat dat 5 ng/ml van het middel everolimus bevatte en vervolgens getest aan de hand van QMS Everolimus-analyse. Hierna werd het percentage kruisreacties berekend. Hieronder ziet u de resultaten:

Geteste verbinding	Geteste concentratie (ng/ml)	Teruggewonnen concentratie (ng/ml)	% kruisreacties
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	NG
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

NG = Niet gedetecteerd

Er zijn tevens onderzoeken uitgevoerd om kruisreacties van het QMS Everolimus-antiserum met sirolimus en de bijbehorende belangrijke metabolieten te onderzoeken. De geteste verbindingen werden toegevoegd aan menselijk-bloedhemolysaat dat 5,5 ng/ml van het middel everolimus bevatte en vervolgens getest aan de hand van QMS Everolimus-analyse. Hierna werd het percentage kruisreacties berekend. Hieronder ziet u de resultaten.

Sirolimus en sirolimusmetabolieten			
Geteste verbinding	Geteste concentratie (ng/ml)	Teruggewonnen concentratie (ng/ml)	% kruisreacties
Sirolimus	10	9,94	46
Trihydroxie-sirolimus; 7,41-O-didesmethyl-sirolimus	90	9,34	4
41-O-desmethyl-hydroxie-sirolimus	90	8,55	3
41-O-desmethyl-hydroxie-sirolimus; 7-O-desmethyl-sirolimus	90	7,29	2
11-hydroxie-sirolimus	90	16,43	12
Isomeer van 11-hydroxie-sirolimus	90	11,00	6
Hydroxie-sirolimus	90	6,96	2
N-oxide-sirolimus	90	12,10	7
Isomeer van hydroxyl-sirolimus of N-oxide-sirolimus	90	6,71	1
41-O-desmethyl-sirolimus; 32-O-desmethyl-sirolimus	30	18,32	45

Endogene substanties

Bij het testen van de volgende verbindingen met de QMS Everolimus-analyse, werden bij de aangegeven concentraties minder dan 10% fouten in de detectie van everolimus aangetroffen. Hieronder ziet u de resultaten.

Interfererende substantie	Concentratie van interfererende subst.	N	Everolimus (ng/ml)	% terugwinning
Bilirubine	60 mg/dl	10	4,45	95,86
Cholesterol	347 mg/dl	3	4,22	101,10
Creatinine	5 mg/dl	3	5,40	99,60
Gammaglobuline	12 g/dl	3	4,06	92,86
HAMA type 1*	Normaal menselijk niv.	3	4,22	102,92
HAMA type 2*	Normaal menselijk niv.	3	4,22	95,02
Hematocriet	60%	10	4,18	101,89
Reumafactor	1350 IU	3	4,22	101,42
Totaal proteïne	12 g/dl	3	4,06	105,17
Triglyceride	1500 mg/dl	3	4,22	100,60
Urinezuur	40 mg/dl	3	4,22	99,53

*HAMA = Humane Anti-Muis Antistoffen

Kruisreacties tussen middelen

Kruisreacties zijn getest met middelen die in de regel samen met everolimus worden toegediend. De kruisreacties werden geanalyseerd in een met everolimus versneden hemolysaat bij 5 tot 6 ng/ml. De volgende verbindingen werden getest.

Verbinding	Geteste concentratie (µg/ml)	% kruisreacties
Paracetamol	200	NG
N-Acetylprocaïnamide	120	NG
Acyclovir	1000	0,0
Salbutamol	0,18	NG
Allopurinol	60	NG
Amikacine	150	0,0
Amphotericin B	100	0,0
Ascorbinezuur	30	NG
Atenolol	40	NG
Azothioprine	10	NG
Bactrimel (5:1 sulfamethoxazol: trimethoprim)	525 Sulfamethoxazol: 45 trimethoprim	0,0
Cafeïne	100	NG
Captopril	50	0,0
Carbamazepine	120	0,0
Cefaclor	230	NG
Chloramphenicol	250	NG
Cimetidine	100	NG
Ciprofloxacine	250	0,0
Cyclosporine A	1	NG
Digoxine	0,01	-2,0
Disopyramide	30	0,0
Erythromycine	200	0,0
Ethanol	3500	NG
Fluconazol	75	0,0
Flucytosine	300	0,0
Foliumzuur	0,01	NG
Furosemide	100	NG
Ganciclovir	1000	NG
Gemfibrozil	75	NG
Gentamicine	20	NG
Glipizide	60	NG

Vervolg van tabel

Verbinding	Interfererende subst. concentratie (µg/ml)	% kruisreacties
Glyburide	40	NG
Heparine	16	0,0
Hydralazine	32	NG
Hydrochloorthiazide	40	NG
Ibuprofen	400	NG
Insuline	0,0167	1,0
Intralipid	15000	NG
Isoniazide	70	NG
Isoproterenol HCl	0,06	NG
Itraconazol	17	NG
Kanamycine A	100	NG
Kanamycine B	100	NG
Ketoconazol	10	NG
Labetalol	200	NG
Lidocaïne	100	NG
Lithium	22,2	NG
Lovastatine	4	0,0
Metformin HCl	5100	NG
Methicilline	240	NG
Methotrexaat	910	NG
Metoclopramide	4	NG
Misoprostol	0,015	NG
Morfinesulfaat	6	NG
Mycofenolzuur	250	NG
Nadolol	333	NG
Naproxen	1000	0,0
Niacine	800	NG
Nifedipine	120	0,0
Omeprazol	14	NG
Pantoprazolnatrium	15	0,0
Penicilline G	100	0,0
Fenobarbital	150	NG
Fenytoïne	100	0,0
Piperacilline	8	NG
Prazosine	25	NG
Prednison	12	NG
Prednisolon	12	NG
Primidon	100	0,0
Procaïnamide	25	NG
Propranolol	0,5	NG
Quinidine	100	NG
Ranitidine	200	NG
Rifampicine	50	0,0
Salicylzuur	500	NG
Sotrastaurine	40	0,0
Spectinomycine	100	NG
Sulfamethoxazol	400	0,0
Tacrolimus	0,04	1,0
Theophylline	250	NG
Tobramycine	20	NG

Vervolg van tabel

Verbinding	Interfererende subst. concentratie (µg/ml)	% kruisreacties
Triamteren	600	0,0
Trimethoprim	20	NG
Valganciclovir HCl	36	0,0
Valproïnezuur	1000	0,0
Vancomycine	630	NG
Verapamil	10	NG

NG = Niet gedetecteerd. Kruisreacties worden aangemerkt als Niet gedetecteerd als het verschil tussen het versneden monster en het controlemiddel kleiner is dan de standaardafwijking van de controle replicaties.

Referenties

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.

Verklarende woordenlijst:

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



Microgenics Corporation
46500 Kato Road
Fremont, CA 94538 USA
Amerikaanse klantenservice
en technische ondersteuning:
1-800-232-3342



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



Bijgewerkte bijsluiters zijn beschikbaar op:
www.thermofisher.com/diagnostics

Overige landen:

U kunt contact opnemen met uw lokale vertegenwoordiger van Thermo Fisher Scientific.

© 2019 Thermo Fisher Scientific Inc. Alle rechten voorbehouden.

Certican® is een gedeponeerd handelsmerk van Novartis®. Alle overige handelsmerken zijn het eigendom van Thermo Fisher Scientific en haar dochterondernemingen.

0160060-J-NL
2019 07

thermo
scientific