

**IVD** Til in vitro-diagnostisk brug

**Rx Only**

**REF** 100147

## Tilslaget anvendelse

CEDIA® cyklosporin PLUS analysen er beregnet til in vitro kvantitativ bestemmelse af cyklosporin i humant fuldblod vha. automatiserede kliniske kemianalysatorer som hjælp til styring af cyklosporinbehandling ved nyre-, lever- og hjertetransplantationer.

## Opsummering og forklaring af testen

Cyklosporin er et hydrofobisk cyklisk undecapeptid af mykologisk oprindelse med immunsuppressive egenskaber.<sup>1,2</sup> Skønt dets virkningsmekanisme stadig undersøges, synes cyklosporin at påvirke metabolismen af T-hjælper lymfocytter og T-hæmmer lymfocytter, hvilket resulterer i en svækkelse af immunsystemet.<sup>3,5</sup> Cyklosporins immunsuppressive egenskaber gør det til et meget effektivt lægemiddel til behandling af visse autoimmune sygdomme og til at reducere hyppigheden af vævsafstødning efter organtransplantation. Behandling med cyklosporin har optimal sikkerhed og effekt over et smalt koncentrationsområde og kan føre til et antal uønskede virkninger.<sup>6,7</sup> De mest kritiske uønskede virkninger er organafstødning pga. uhensigtsmæssig dosering eller nefrotoksicitet og hepatotoksicitet, som bliver mere sandsynligt efterhånden som lægemiddelkoncentrationen øges.<sup>8,11</sup> Cyklosporin administreres enten oralt eller intravenøst. Eftersom absorption og hepatisk metabolisme af lægemidlet er højt varierende fra patient til patient, er der en dårlig korrelation mellem blodniveauer og den indgivne dosis.<sup>12</sup> Faktorer, der påvirker cyklosporin-koncentrationer i blodet, omfatter typen af transplantation, patientens alder og almene helbred samt coadministration af lægemidler som fx carbamazepin, phenytoin, phenobarbital, erythromycin, rifampin, cimetidin og ketoconazol.<sup>13-17</sup> Det er essentielt at monitorere cyklosporin ved organtransplantation for at opnå optimale immunsuppressive virkninger hos patienter.<sup>18-20</sup>

Måling af cyklosporin-koncentrationer i fuldblod i forbindelse med andre laboratoriedata og klinisk evaluering er den bedste tilgang til at optimere immunsuppression og minimere uønskede bivirkninger for patienter, der får foretaget organtransplantation.

CEDIA cyklosporin PLUS analysen anvender rekombinant DNA-teknologi (amerikansk patentnr. 4708929) til at producere en unik, homogen enzymimmunanalyse.<sup>21</sup> Analysen er baseret på det bakterielle enzym β-galaktosidase, som er genetisk fremstillet i to inaktive fragmenter. Disse fragmenter reassocierer spontant og danner et fuldt aktivt enzym, der inden for analysens format kløver et substrat, hvilket frembringer et farveskift, der kan måles spektrofotometrisk.

I analysen konkurrerer en analyt i prøven med en analyt konjugeret til ét inaktivt fragment af β-galaktosidase om antistoffets bindingssted. Hvis analytten er til stede i prøven, vil den binde sig til antistoffet, og de inaktive enzymfragmenter kan frit danne et aktivt enzym. Hvis analytten ikke er til stede i prøven, vil antistoffet binde sig til analyt konjugeret på det inaktive fragment, hvilket hæmmer reassociation af inaktive β-galaktosidasefragmenter, således at der ikke kan dannes et aktivt enzym. Mængden af dannet aktivt enzym og den resulterende absorptionsændring er direkte proportional med mængden af analyt i prøven.

## Reagenser

- EA-rekonstitutionsbuffer:** Indeholder MOPS [3-(N-morpholino) propanulfonsyre buffer], 0,50 µg/ml muse monoklonale anti-cyklosporin-antistoffer, stabilisator og konserveringsmiddel, 1 x 41 ml.
- 1a EA-reagens:** Indeholder 0,171 g/l enzym-acceptor (mikrobiel), buffersalte og konserveringsmiddel, 1 x 41 ml.
- ED-rekonstitutionsbuffer:** Indeholder MES [2-(N-morpholino) ethansulfonsyre buffer], detergent og konserveringsmiddel 1 x 19 ml.
- 2a ED-reagens:** Indeholder 52 µg/l enzym-donor (mikrobiel) konjugeret til cyklosporin, 2,73 g/l klorfenol rød-β-D-galactopyranosid, stabilisatorer og konserveringsmiddel, 1 x 19 ml.
- Lyseringsreagens:** Indeholder buffersalte, detergenter og konserveringsmiddel, 1 x 98 ml.
- Lavområde A kalibrator:** Indeholder 0,45 g BSA og 0,063 µg cyklosporin A.
- Lavområde B kalibrator:** Indeholder 0,45 g BSA og 1,125 µg cyklosporin A.

## Ekstra materialer:

To (2) tomme 20 ml analysatorflasker.

## Yderligere nødvendige materialer (medfølger ikke):

**REF**

**Kitbeskrivelse**

100012

CEDIA cyklosporin PLUS hjemmråde kalibratorkit

Automatiseret klinisk kemianalysator

Kommercielt tilgængelige kontroller. Spørg Thermo Fisher Scientific teknisk support til råds vedrørende anbefaling af passende kontrolmateriale.

## ⚠ Forholdsregler og advarsler

Overhold de normale forholdsregler, der kræves ved håndtering af alle laboratoriereagenser.

**FARE:** EA-pulverreagens indeholder ≤1,0% w/w natriumazid. ED-pulverreagens indeholder 55% w/w bovint serumalbumin (BSA). Flydende EARB-reagens indeholder 0,75 % bovint serum (fotalt), <0,1 % CsA-antistof (monoklonalt mus) og <0,13 % natriumazid. Flydende EDRB- og lyseringsreagens indeholder <0,13 % natriumazid. Kalibratører indeholder 18 % w/w bovint serumalbumin (BSA) og ≤0,13 % natriumazid.

H317 - Kan forårsage allergisk hudreaktion.

H334 - Kan forårsage allergi- eller astmasymptomer eller åndedrætsbesvær ved indånding.

H412 - Skadelig for vandlevende organismer, med langvarige virkninger.

EUH032 - Udvikler meget giftig gas ved kontakt med syre.

Undgå indånding af pulver/tåge/damp/spray. Kontamineret arbejdstøj må ikke tages med ud fra arbejdspladsen. Undgå frigivelse til miljøet. Brug beskyttelseshandsker/øjenværn/ansigtsbeskyttelse. I tilfælde af utilstrækkelig ventilation skal der bruges åndedrætsværn. Ved kontakt med hud: Vask med rigeligt med sæbe og vand. VED INDÅNDING: Hvis vejrtrækningen er besværet, skal den udsatte person flyttes til frisk luft og holdes i ro i en stilling, der letter vejrtrækningen. Hvis der forekommer hudirritation eller udslet: Søg lægehjælp. Hvis der opleves åndedræts-symptomer: Ring til en GIFTINFORMATION eller en læge. Vask kontamineret tøj, før det bruges igen. Bortskaf indholdet/beholderen i henhold til lokale, regionale, nationale og internationale forordninger.

## Reagensforberedelse og opbevaring

Se det instrumentspecifikke applikationsark for analyseparametre. Klargør de følgende opløsninger med afkølede reagenser og buffere. Fjern sættet fra den nedkølede opbevaringsstilstand (2-8 °C) umiddelbart for klargøringen af arbejdsopløsningerne.

I tilfælde af uheld med spildt materiale skal materialet fjernes ved rengøring og bortskaffes iht. standardfremgangsmåden (SOP) for dit laboratorium samt lokale og regionale regler.

Hvis emballagen er beskadiget ved modtagelsen, skal du kontakte repræsentanten for kundesupport (se bagsiden af denne indlægsseddel).

Forbered opløsningerne i denne rækkefølge for at mindske risikoen for kontamination.

**R2-enzymdonoropløsning:** Forbind flaske 2a (ED-reagens) med flaske 2 (ED-rekonstitutionsbuffer) ved brug af én af de vedlagte adaptorer. Bland ved at vende forsigtigt, og sørg for at alt lyofiliseret materiale fra flaske 2a overføres til flaske 2. **Undgå dannelse af skum.** Tag flaske 2a og adaptoren af flaske 2 og kassér dem. Sæt hæften på flaske 2 og lad den stå i ca. 5 minutter i stuetemperatur (15-25 °C). Bland igen. Notér datoen for rekonstitution på flaskens etiket. Anbring flasken direkte i analysatorens reagensbeholder eller i køleskab (2-8 °C), og lad den stå i 15 minutter før brug.

**R1-enzymacceptoropløsning:** Forbind flaske 1a (EA-reagens) med 70 ml flaske 1 (EA-rekonstitutionsbuffer) med én af de vedlagte adaptorer. Bland ved at vende forsigtigt, og sørg for at alt lyofiliseret materiale fra flaske 1a overføres til flaske 1. **Undgå dannelse af skum.** Tag flaske 1a af adaptoren. Kassér flaske 1a.

Sæt hæften på flaske 1 og lad den stå i ca. 5 minutter i stuetemperatur (15-25 °C). Bland forsigtigt igen. Notér datoen for rekonstitution på flaskens etiket. Anbring flasken direkte i analysatorens reagensbeholder eller i køleskab (2-8 °C). Lad reagenset stå i analysatoren i mindst 15 minutter inden brug.

Hvis din analysator ikke kan rumme 70 ml flasken (flaske 1), er to (2) tomme mindre trapezformede flasker inkluderet. Dekantér indholdet af den største flaske 1 i hver af de 2 mindre flasker, og del mængden ligeligt mellem de to flasker.

**Lyseringsreagens:** Lyseringsreagenset er flydende og kræver ikke rekonstitution. Bland indholdet af flasken for hver brug ved at vende den forsigtigt 2-3 gange. Notér datoen, hvor lyseringsreagenset blev åbnet, på flaskens etiket. Tag hæften af flasken og dispensér den påkrævede mængde lyseringsreagens ned i en prøvekop som angivet på brugsanvisningen til den pågældende CEDIA cyklosporin PLUS-analyse.

**Stregkodeanvendelse:** Stregkoderne på reagensflaskerne er til lavområdeanalysen. Reagensetiketter har en dedikeret systemstregkode, som de fleste analysatorer vil ignorere, hvis den ikke genkendes. Hvis analysatorerne returnerer en fejlkode, skal stregkoden dækkes med gennemfarvet tape. Kontakt teknisk service, hvis du har behov for hjælp.

**BEMÆRK 1:** De leverede komponenter i dette kit er beregnet til brug som en samlet enhed. **Komponenter fra forskellige lot må ikke blandes.**

**BEMÆRK 2:** Undgå krydskontamination af reagenserne ved at sætte de korrekte hætter på reagensflaskerne. R2-opløsningens (enzym-donorens) farve skal være gul-orange. En rød eller violetrød farve er tegn på, at reagenset er blevet kontamineret og skal kasseres.

**BEMÆRK 3:** R1- og R2-opløsningerne skal have samme temperatur som analysatorens reagensbeholder til reagenser, inden analysen udføres. Se brugsanvisningerne for de pågældende analysatorer for yderligere oplysninger.

**BEMÆRK 4:** Forbered R2-opløsningen før R1-opløsningen.

**BEMÆRK 5:** Stabiliteten af det rekonstituerede EA-reagens kan sikres ved at beskytte opløsningen mod kontinuerlig eksponering for kraftigt lys.

Reagenserne skal opbevares ved 2-8 °C. **MÅ IKKE NEDFRYSES.** Oplysninger om stabilitet samt udløbsdato for uåbnede komponenter findes på æskernes eller flaskernes etiketter.

**R1-opløsning:** 60 dage på køl i analysatoren eller ved 2-8 °C.

**R2-opløsning:** 60 dage på køl i analysatoren eller ved 2-8 °C.

**Lyseringsreagens:** 60 dage ved 2-30 °C.

**Kalibratører:** 60 dage ved 2-8 °C.

## Prøvetagning og -håndtering

Anvend fuldblod behandlet med EDTA.<sup>22</sup> Der skal udvises forsigtighed med hensyn til opretholdelse af prøvens integritet fra prøvetagningstidspunktet til udførelse af analysen. Prøverne skal mærkes både med tidspunktet for blodudtagning såvel som sidste administration af lægemiddel. Prøverne skal forsynes med låg og analyseres inden for 7 dage, når de opbevares ved 2-8 °C eller inden for 1 måned, når de opbevares ved -20 °C. Gentagen nedfrysning og optøning skal undgås. Undgå dannelse af skum i prøverne.

## Forberedelse af prøver

1. Lad kalibratorerne, kontrollerne og patientprøverne få stuetemperatur.
2. Bland prøven (kalibratorer, kontroller eller patientprøve) forsigtigt, men omhyggeligt før brug.
3. Pipetter nøjagtigt 100 µl af prøven over i en prøvekop.
4. Tilsæt vha. en gentagelsespipette nøjagtigt 400 µl CEDIA cyklosporin PLUS lyseringsreagens til hver prøvekop.
5. Bland hver kop omhyggeligt i vortexmixer i 2-5 sekunder.
6. Anbring prøvekoppe på instrumentet og analysér prøverne.

Hæmolysatet er stabilt i 1,5 time ved 15-25 °C i prøvekoppen.<sup>23</sup>

CEDIA cyklosporin PLUS analysen er beregnet til brug på automatiserede kliniske kemianalysatorer. Specifikke ydelsesdata for anvendelse findes hos Microgenics Corporation, en afdeling af Thermo Fisher Scientific.<sup>23</sup>

## Analyseprocedure

Kontakt Thermo Fisher Scientifics tekniske support for applikationsparametre.

## Kalibrering

CEDIA cyklosporin PLUS analysen producerer en lineær standardkurve vha. de tilsvarende CEDIA cyklosporin PLUS kit kalibratorer. Datareduktion beregnet ved lineær regression med mindste kvadraters metode kan foretages vha. analysatorsoftware. Valider analysekalibreringen ved testing af kommercialt tilgængelig(e) kontrol(ler) med genvindingsområder, der er fastlagt for CEDIA cyklosporin PLUS analysen.

**BEMÆRK:** Værditildelingskort for kalibratorerne er vedlagt hvert kalibratorkit. Før et nyt kalibratorkit tages i brug, kontrolleres kemiparametrene for at sikre, at kalibratorkoncentrationerne passer til værdierne på værditildelingskortet.

## Kalibreringsfrekvens

Rekalibrering anbefales

- Efter udskiftning af reagensflasker.
- Efter udskiftning af kalibrator- eller reagenslot.
- Efter udført månedlig instrumentvedligeholdelse.
- Som påkrævet i henhold til kvalitetskontrolprocedurer.

## Rapporterbart område

Det rapporterbare område for den lave analyse er 25 ng/ml-450 ng/ml. Den minimale detekterbare koncentration af CEDIA cyklosporin PLUS analysen er 25 ng/ml.

Det rapporterbare område for den høje analyse er 450 ng/ml-2000 ng/ml.

## Prøver uden for område

Prøver, hvis værdi måles som værende højere end cyklosporin PLUS høj kalibrator, kan rapporteres som > 2000 ng/ml eller fortyndes i forholdet en del oprindelig prøve med en del fuldblod uden cyklosporin, lyseret og analyseret igen. Hvis der kun udføres analyse af det lave cyklosporin område, kan prøver uden for området fortyndes med 1 del oprindelig prøve og 3 dele cyklosporin frit fuldblod, lyseret og genanalyseret.

1. Bland prøven forsigtigt, men omhyggeligt før brug.
2. Forbered fortyndingen ved at blande 1 del patientprøve med 1 del cyklosporin frit fuldblod ELLER 1 del patientprøve og 3 dele cyklosporin frit fuldblod.
3. Tilsæt vha. en gentagelsespipette nøjagtigt 400 µl CEDIA cyklosporin PLUS lyseringsreagens til hver prøvekop.
4. Bland hver kop omhyggeligt i vortexmixer i 2-5 sekunder.
5. Anbring prøvekoppen (-erne) på instrumentet og analysér igen.

Den værdi, der opnås ved gentagen analyse, skal udledes på følgende måde:

Faktisk værdi = fortyndingsfaktor x fortyndet værdi

$$\text{Fortyndingsfaktor} = \frac{(\text{prøvevolumen} + \text{volumen af cyklosporin frit fuldblod})}{\text{Prøvevolumen}}$$

Prøver, der giver værdier under analysens minimale detekterbare koncentration, skal rapporteres som < 25 ng/ml.

## Kvalitetskontrol og kalibrering

Hvert laboratorium bør fastlægge sin egen kontrolfrekvens.

God laboratoriepraksis anbefaler, at mindst to niveauer (laveste og højeste punkt for en medicinsk beslutning) af kvalitetskontrol testes på hver dag, hvor der analyseres patientprøver, og hver gang der foretages kalibrering. Kontrolværdierne skal monitoreres med henblik på eventuelle tendenser eller forandringer. Hvis der konstateres tendenser eller forandringer, eller hvis kontrollen ikke genvindes inden for det specificerede område, skal alle driftsparametre gennemgås. Kontakt Thermo Fisher Scientific tekniske support vedrørende yderligere hjælp og anbefalinger af passende kontrolmateriale. Alle kvalitetskontrolkrav bør udføres i overensstemmelse med lokale og/eller nationale regler eller akkrediteringskrav.

**BEMÆRK:** Vurdér kontrolmål og -områder igen efter udskiftning af reagenslot.

## Resultater og forventede værdier

Der henvises til den relevante brugsanvisning eller protokollen for den pågældende analysator vedrørende detaljerede oplysninger om beregning.

## Begrænsninger<sup>23</sup>

Præstationen af CEDIA cyklosporin PLUS analysen er ikke blevet bestemt for andre legemsvæsker end humant EDTA-fuldblod.

**Kriterium:** Genvinding  $\pm 15$  ng/ml af den initiale værdi ved koncentrationer < 150 ng/ml eller  $\pm 10$  % af den initiale værdi ved koncentrationer > 150 ng/ml.

**Icterus:** Ingen signifikant interferens op til I indeks på 60 (koncentration af ukonjugeret bilirubin: ca. 60 mg/dl).

**Lipæmi:** Ingen signifikant interferens fra triglycerider op til 1000 mg/dl. Ingen signifikant interferens fra kolesterol op til 300 mg/dl. Høje niveauer af triglycerider og kolesterol kan bevirke lav kvantificering.

**Totalprotein:** < 10 g/dl interfererer ikke. Høje niveauer af protein kan bevirke lav kvantificering.

**Rheumatoid faktor:** < 100 IU/ml interfererer ikke.

**Hæmatokritområde:** 30,5 %-53,5 %. Højere hæmatokritniveauer kan bevirke lav kvantificering. For patienter, som kan have akkumulering af metabolitter, fx patienter med nedsat leverfunktion, uventet høje lægemiddelværdier eller en længere periode efter behandling, kan brug af denne analyse understøttes med en metode, der er højspecifik for moderstoffet, fx HPLC.

Hypigheden af patienter med antistoffer mod E. coli  $\beta$ -galactosidase er meget lav. Visse prøver, der indeholder sådanne antistoffer, kan imidlertid frembringe kunstigt høje resultater, som ikke passer med patientens kliniske profil. Hvis dette sker, kan Thermo Fisher Scientific tekniske kundeservice kontaktes for hjælp.

Som ved enhver analyse, der anvender muse-antistoffer, eksisterer muligheden for interferens fra humane anti-muse-antistoffer (HAMA) i prøven, hvilket kan give falsk forhøjede resultater. Man skal sørge for, at blodprøverne tages med regelmæssige mellemrum efter administration af cyklosporin.

## Forventede værdier

Et fast terapeutisk område eksisterer ikke for cyklosporin i fuldblod. Komplexiteten af den kliniske tilstand, individuelle forskelle i følsomhed over for immunsuppressiva og nefrotoksiske virkninger af cyklosporin, co-administration af andre immunsuppressiva, transplantationstype, tid siden transplantation samt et antal andre faktorer vil bevirke, at der er forskellige krav til optimale niveauer af cyklosporin i blodet. Individuelle cyklosporin værdier må ikke anvendes som den eneste indikator for at foretage ændringer i behandlingsregimet. Hver patient bør evalueres nøje klinisk, for der foretages behandlingsændringer, og hver bruger skal etablere sine områder på grundlag af klinisk erfaring.<sup>24</sup> Områderne vil variere alt efter, hvilken kommercialt tilgængelig test, der anvendes. Der må ikke benyttes konversionsfaktorer til at forudsige værdier for individuelle patienter. Det anbefales at anvende én analyse til en individuel patient pga. varierende mønstre i forbindelse med krydsreaktivitet med metabolitter.

## Specifikke præstationskarakteristika<sup>23</sup>

Typiske præstationsdata for Hitachi 911 analysatoren er angivet nedenfor. De resultater, der opnås på de enkelte laboratorier, kan afvige fra disse data. Der henvises til den analysatorspecifikke applikationsprotokol for yderligere præstationsdata for den pågældende analysator.

## Præcision

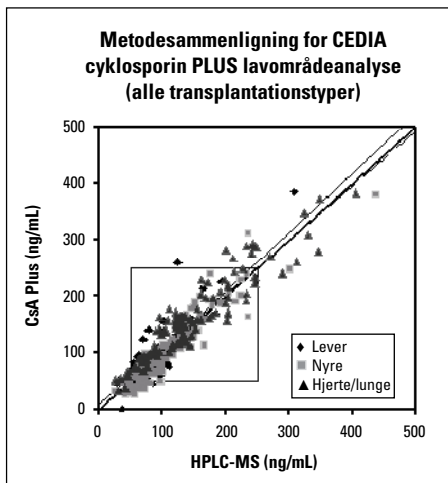
Målte præcisionsundersøgelser med pakkede reagenser, pooler fuldblod og fuldblodskontroller gav følgende resultater i ng/ml: NCCLS-modificeret replikationeksperiment med Hitachi 911 analysator (37 °C), EP5-T (3 replikater, daglig i 21 dage).

Lavområde analyse			Inden for kørsel		I alt	
Prøve	N	$\bar{x}$	SD	CV %	SD	CV %
CI	63	46,2	3,7	8,0	7,4	16,0
CII	63	199,7	5,9	2,9	9,1	4,6
Lav pool	63	54	4,7	8,8	6,6	12,2
Høj pool	63	434,7	6,7	1,6	19,4	4,5

Højområde analyse			Inden for kørsel		I alt	
Prøve	N	$\bar{x}$	SD	CV %	SD	CV %
CIII	63	418	31,7	7,6	40,5	9,6
CIV	63	642	38,0	5,9	47,0	7,3
CV	63	1257	49,9	4,0	63,9	5,1
Lav pool	63	472	22,8	4,8	35,1	7,5
Høj pool	63	1695	39,2	2,3	87,3	5,2

## Metodesammenligning-lavt analyseområde

Sammenligninger af Microgenics CEDIA cyklosporin PLUS (y) med HPLC-MS (x) på fire centre gav følgende korrelation.



**CEDIA cyklosporin PLUS lavområdeanalyse**

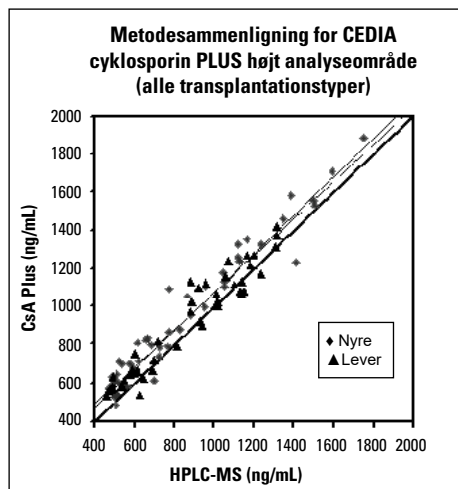
Sammenligninger af Microgenics CEDIA cyklosporin PLUS (y) med FPIA (x), EMIT® (x) og HPLC-MS (x) på fire centre gav følgende korrelationer.

Transplantationstype	x-akse	Lineær regression $S_{y,x}$	Deming $S_{y,x}$	r	N	Område
Alle	HPLC-MS	$0,97x + 8$ 27	$1,05x - 2$ 27	0,93	311	25-386 ng/ml
Alle	EMIT	$1,05x + 6$ 16	$1,09x + 2$ 11	0,97	298	33-412 ng/ml
Alle	Axsym	$1,00x + 2$ 19	$1,05x - 5$ 13	0,95	296	35-368 ng/ml
Alle	TDx	$0,87x - 18$ 20	$0,91x - 25$ 15	0,95	298	9-386 ng/ml
Hjerte/lunge	HPLC-MS	$0,87x + 32$ 26	$0,93x + 24$ 26	0,94	109	31-383 ng/ml
Lever	HPLC-MS	$1,10x + 0,9$ 25	$1,30x - 18$ 26	0,88	80	41-386 ng/ml
Nyre	HPLC-MS	$1,02x - 9$ 24	$1,09x - 17$ 16	0,94	122	25-379 ng/ml

Metodesammenligningen af lavområdeanalysen i forhold til HPLC-MS populationen omfatter: 311 prøver med alder mellem 18 og 77 år. Der var 107 akutte, 195 kroniske, 109 hjerte-lunge-, 80 lever- og 122 nyretransplantationsprøver repræsenteret, taget fra 228 personer ved trug-niveauer.

**Metodesammenligning-højt analyseområde**

Sammenligninger af Microgenics CEDIA cyklosporin PLUS (y) med HPLC-MS (x) gav følgende korrelation.



**CEDIA cyklosporin PLUS højområdeanalyse**

Sammenligninger af Microgenics CEDIA cyklosporin PLUS (y) med FPIA (x), EMIT® (x) og HPLC-MS (x) på fire centre gav følgende korrelationer.

Transplantationstype	x-akse	Lineær regression $S_{y,x}$	Deming $S_{y,x}$	r	N	Område
Alle	HPLC-MS	$0,97x + 98$ 81	$1,01x + 71$ 57	0,97	93	486-1882 ng/ml
Alle	EMIT	$1,00x + 12$ 28	$1,00x + 11$ 20	0,99	343	12-1979 ng/ml
Alle	Axsym	$1,04x - 2$ 30	$1,05x - 4$ 21	0,99	344	3-1857 ng/ml
Alle	TDx	$0,96x - 33$ 36	$0,97x - 35$ 26	0,99	334	15-1932 ng/ml
Lever	HPLC-MS	$0,94x + 99$ 73	$0,98x + 70$ 52	0,96	46	529-1417 ng/ml
Nyre	HPLC-MS	$0,99x + 107$ 82	$1,02x + 84$ 58	0,97	47	486-1882 ng/ml

Metodesammenligningen af højområdeanalysen i forhold til HPLC-MS populationen omfatter: 93 prøver med alder mellem 30 og 72 år. Der er 83 akutte, 8 kroniske, 46 lever- og 47 nyretransplantationsprøver repræsenteret, som er taget fra 21 personer i løbet af 8 timer efter administration af cyklosporin.

**Linearitet**

For at vurdere lineariteten fortyndedes en prøvepool med høj cyklosporin med en fuldblodsprøve uden lægemiddel til lavområdeanalysen; til højområdeanalysen blev der benyttet en patientpool med cyklosporin. Den procentvise gengivning bestemtes ved at dividere den analyserede værdi med den forventede værdi. De forventede værdier genereres ud fra hældning og skæringspunkt i de analyserede værdiers regression.

% høj prøve	Lavt analyseområde			Højt analyseområde		
	Forventet værdi (ng/ml)	Analyseret værdi (ng/ml)	% gengivning	Forventet værdi (ng/ml)	Analyseret værdi (ng/ml)	% gengivning
100,0	433	433	100,0	1930	1930	100,0
90,0	390	386	99,1	1782	1785	100,2
80,0	347	332	95,5	1633	1708	104,6
70,0	304	298	97,9	1485	1573	105,9
60,0	261	263	100,6	1337	1361	101,8
50,0	218	222	101,6	1189	1244	104,7
40,0	176	184	104,6	1040	1028	98,8
30,0	133	129	97	892	906	101,6
20,0	90	89	99,1	744	775	104,2
10,0	47	47	99,7	595	599	100,6
0,0	4	4	100,0	447	447	100,0

**Gengivning**

For at vurdere analysens gengivning tilsattes cyklosporin til 21 normale fuldblodsprøver. For hvert sæt på 21 prøver blev cyklosporin tilsat som anført i tabellen. Den procentvise gengivning blev bestemt ved at dividere gennemsnitsdosis af hvert sæt på 21 tilsætningsprøver med den teoretiske mængde cyklosporin tilsat prøverne.

Lavt analyseområde			Højt analyseområde		
N	21	21	N	21	21
Mål, ng/ml	150	300	Mål, ng/ml	600	1600
x (ng/ml)	141	308	x (ng/ml)	590	1570
% gengivning	94	103	% gengivning	98	98

**Specificitet**

Følgende stoffer er blevet testet for krydsreaktivitet i CEDIA cyklosporin PLUS analysen gennem in vitro tilsætning til fuldblodsprøver indeholdende ca. 200 ng/ml cyklosporin.

Stof	Testet koncentration (ng/ml)	% krydsreaktivitet
AM 1	1000	4,4
AM 9	1000	20
AM 4n	1000	16
AM 19	1000	0,9
AM 4N9	1000	1,0
AM 1c	1000	1,6

Stof	Testet koncentration (ng/ml)	Observeret dosis (ng/ml)	% krydsreaktivitet
Acetaminophen	100000	-0,2	< 0,015
AmikacinSulfat	100000	0,7	< 0,015
Ampicillin	100000	0,4	< 0,015
Azathioprin	100000	-5,2	< 0,015
Carbamazepin	100000	-2,8	< 0,015
Chloramfenicol	100000	-1,3	< 0,015
Cimetidin	100000	1,7	< 0,015
Digitoxin	100000	-1,2	< 0,015
Digoxin	100000	-1,4	< 0,015
Dipyridamid	100000	-4,1	< 0,015
Disopyramid	100000	-3,3	< 0,015
Erythromycin	100000	-2,8	< 0,015
FK506	20000	3,8	< 0,075
Furosemid	100000	-4,2	< 0,015
Gentamicin	100000	-1,1	< 0,015
Kanamycin	100000	0,1	< 0,015
Kanamycinsulfat B	100000	0,7	< 0,015
Ketoconazol	100000	-0,9	< 0,015
Kinidinsulfat	100000	-1,6	< 0,015
Lidokain	100000	-1,6	< 0,015
Methylprednisolon	100000	-0,6	< 0,015
Morfinsulfat	100000	-5	< 0,015
Mycophenolsyre	50000	-4,7	< 0,030
N-acetylprocainamid	100000	-1,3	< 0,015
Penicillin-G (natriumsalt)	100000	-0,8	< 0,015
Phenobarbital	100000	-10,1	< 0,015
Phenytoin	100000	-3,1	< 0,015
Prazosin	100000	-0,7	< 0,015
Prednisolon	100000	-2,4	< 0,015
Prednison	100000	-0,8	< 0,015
Procainamid HCL	100000	-2,8	< 0,015
Rapamycin	5000	-4,8	< 0,300
Rifampicin	60000	-7,3	< 0,025
Salicylsyre	100000	-0,7	< 0,015
Spectinomycin	100000	-0,5	< 0,015
Streptomycinsulfat	100000	1,1	< 0,015
Theofyllin	100000	0,2	< 0,015
Tobramycin	100000	0,2	< 0,015
Triamteren	100000	-1,6	< 0,015
Valproatsyre	100000	-1,3	< 0,015
Vancomycin HCL	100000	0	< 0,015
Verapamil	100000	-0,3	< 0,015

#### Sensitivitet

Minimal detekterbar koncentration af CEDIA cyklosporin PLUS analysen er 25 ng/ml. Værdien blev bestemt ved at beregne koncentrationen af cyklosporin, hvilket ville give en respons svarende til standardafvigelse af den lave kalibrator. Den funktionelle sensitivitet, som er den laveste koncentration med en variationskoefficient (CV) inden for analysen på 20 %, er 40 ng/ml.

#### Litteratur

- Borel, J.F., Cyclosporine A - present experimental status. *Transplant Proc* 13: 344-348, (1981).
- Schreiber, S.L., Chemistry and biology of the immunophilins and their immunosuppressive ligands. *Science* 251: 283-287, (1991).
- Chaudhuri, B., Stephan, C. Only in the presence of immunophilins can cyclosporine and FK506 disrupt binding of Calcineurin A to its autoinhibitory domain yet strengthen interaction between Calcineurin A and B subunits. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 215(2): 781-790, (1995).
- Britton, S., R. Palacios, Cyclosporine A Usefulness, Risks and Mechanism of Action. *Immunological Review* 65: 5, (1982).
- Keown, P.A., G.L. Essery, C.R. Stiller, N.R. Sinclair, R. Mullen, R.A. Ulan, Mechanisms of Immunosuppression by Cyclosporine. *Transplantation Proceedings* 13(1): 386, (1981).
- Sells, R.A., *Transplantation Proceedings* 15: 2495, (1983).
- Alberchtsen, D., Soedal, G., Berg, K.J., Bondevik, H., Brekke, I.B., Fauchald, P., Jakobsen, A., Opedal, B.R. Rugstand, H.E. Thorsby, E., et al., Cyclosporine in Living Related and Cadaveric Renal Transplantation.
- Barton, C.H., Vaziri, N.D. Cyclosporine nephrotoxicity. *International J of Artificial Organs* 8: 291-296, (1985).
- Myers, B.D. et al. Cyclosporine - associated chronic nephrotoxicity. *N Engl J Med* 311: 699-705, (1984).
- Atkinson, K., et al., *Transplantation Proc.* 15: 2761, (1983).
- Hows, J.M., Chipping, P.M., Fairhead, S., Smith, J., Baughan, A., Gordin-Smith, E.C., Nephrotoxicity in Bone Marrow Transplant Recipients Treated with Cyclosporine A. *Br. J. Hematol* 54(1): 69-78, (1983).
- Rosano, T.G., Freed, B.M., Pell, M.A., and Lempert, N. Cyclosporine metabolites in human blood and renal tissue. *Transplant Proc* 18 (Suppl 5): 35-40, (1986).
- Giacherio, D., T. Annesley. Cyclosporine: Monitoring the Dosage of a New Immunosuppressant, *Medilab April/May*: 20-25, (1985).
- Kahan, B.D., et al., *Transplantation Proc.* 15: 446, (1983).
- National Academy of Clinical Biochemistry/American Association for Clinical Chemistry Task Force on Cyclosporine Monitoring. *Clinical Chemistry* 33(7): 1269-1288, (1987).
- Van Buren, D., Wideman, C.A., Reid, M. et al., The antagonistic effect of rifampin upon cyclosporine bioavailability. *Transplant Proc* 18: 25-34, (1986).
- Freeman, D.J., Lanpacs, A., Keown, P.A., Stiller, C.R., Carrather, S.G. Evaluation of Cyclosporine-Phenytoin interaction with observations on cyclosporine metabolites. *Br J Clin Pharmacol* 18: 887-893, (1984).
- Oellerich, M., Armstrong, V.W., Kahan, B. et al., Lake Louise consensus conference on cyclosporine monitoring in organ transplantation: Report of the Consensus Panel. *Ther. Drug Monit.* 17(6): 642-654, (1995).
- Morris, R.G., Russ, G.R., Cervieeli, M.J. et al., Comparison of trough, 2-hour, and limited AUC blood sampling for monitoring cyclosporine Neoral® at day 7 post-renal transplantation and incidence of rejection in the first month. *Ther. Drug Monit.* 24(4): 479-485, (2002).
- Andrews, D.J., and Cramb, R. Cyclosporine: revisions in monitoring guidelines and review of current analytic methods. *Ann. Clin. Biochem.* 39: 424-435, (2002).
- Henderson, D.R., Friedman, S.B., Harris, J.D., Manning, W.B., Zoccoli, M.A. CEDIA, A New Homogeneous Immunoassay System. *Clin Chem.* 32(9): 1637-1641, (1986).
- Potter JM, Sef H. Cyclosporine A: Variation in whole blood levels related to in vitro anticoagulant usage. *Therapeutic Drug Monit.* 8:122-123, (1986).
- Data on file at Microgenics Corporation, a part of Thermo Fisher Scientific.
- Food and Drug Administration. Guidance Criteria for Cyclosporine PMA's. (1992).

#### Symbolforklaring:

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



Microgenics Corporation  
46500 Kato Road  
Fremont, CA 94538 USA  
Kundeservice og  
teknisk support i USA:  
1-800-232-3342



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



Opdateringer af indlæggssedler findes på:  
[www.thermoscientific.com/diagnostics](http://www.thermoscientific.com/diagnostics)

#### Andre lande:

Kontakt den lokale repræsentant for Thermo Fisher Scientific.

CEDIA er et registreret varemærke tilhørende Roche Diagnostics.

10007380-19-DA  
2024 07

**Thermo**  
SCIENTIFIC