

IVD Voor gebruik bij in-vitrodiagnostiek

Rx Only

REF 100147

Beoogd gebruik

De CEDIA® ciclosporine PLUS assay dient voor de in vitro kwantitatieve bepaling van ciclosporine in menselijk vol bloed op geautomatiseerde klinische-chemieanalyzers als hulp bij het management van de ciclosporinebehandeling bij nier-, lever- en harttransplantaten.

Samenvatting en verklaring van de test

Ciclosporine is een hydrofoob cyclisch undecapeptide van schimmelorsprong met immunosuppressieve eigenschappen.^{1,2} Hoewel het werkingsmechanisme nog in onderzoek is, lijkt ciclosporine een effect te hebben op het metabolisme van T-helperlymfocyten en T-suppressorlymfocyten, met als resultaat een verstoord immuunsysteem.^{3,5} De immunosuppressieve eigenschappen van ciclosporine maken het een zeer effectief geneesmiddel voor de behandeling van bepaalde auto-immuunziekten en voor het verminderen van de incidentie van weefselafstoting na een orgaantransplantatie. Behandeling met ciclosporine biedt optimale veiligheid en werkzaamheid over een klein concentratiebereik en leidt mogelijk tot een aantal bijwerkingen.^{6,7} De meest kritische bijwerkingen zijn orgaanafstoting door inadequate dosering of nefrotoxiciteit en hepatotoxiciteit, die waarschijnlijker worden naarmate de concentratie van het geneesmiddel wordt verhoogd.⁸⁻¹¹ Ciclosporine wordt oraal of intraveneus toegediend. Aangezien de absorptie en het levermetabolisme van het geneesmiddel aanzienlijk kunnen verschillen van patiënt tot patiënt, is er een slechte correlatie tussen het gehalte in het bloed en de toegediende dosis.¹² Factoren die een effect op de ciclosporineconcentratie in het bloed kunnen hebben, zijn onder meer: de aard van het transplantaat, de leeftijd en de algemene gezondheid van de patiënt en de gelijktijdige toediening van geneesmiddelen zoals carbamazepine, fenytoïne, fenobarbital, erytromycine, rifampicine, cimetidine en ketoconazol.¹³⁻¹⁷ Het is essentieel om bij orgaantransplantatie de ciclosporine te controleren om optimale immunosuppressie bij de patiënt te verkrijgen.¹⁸⁻²⁰

De meting van de ciclosporineconcentratie in vol bloed in combinatie met andere laboratoriumgegevens en klinische evaluatie is de beste aanpak om bij ontvangers van een orgaantransplantaat de immunosuppressie te optimaliseren en de bijwerkingen te minimaliseren.

De CEDIA ciclosporine PLUS assay vormt een uniek homogeen enzym-immuno-assaysysteem op basis van recombinant-DNA-techniek (Amerikaans [VS] octrooirn. 4708929).²¹ De assay is gebaseerd op het bacteriële enzym β-galactosidase, dat genetisch is gemanipuleerd tot twee inactieve fragmenten. Deze fragmenten reassocieren spontaan tot volledig actieve enzymen die, in het assayformaat, een substraat splitsen, en daarbij een verandering van kleur doen ontstaan die spectrofotometrisch kan worden gemeten.

In de assay wedijvert analyt in het monster met analyt die met één inactief fragment β-galactosidase is geconjugeerd, om een antilichaambindingsplaats. Als analyt in het monster aanwezig is, bindt deze aan antilichaam. De inactieve enzymfragmenten zijn dan vrij om actieve enzymen te vormen. Als er geen analyt in het monster aanwezig is, bindt antilichaam aan analyt die met het inactieve fragment is geconjugeerd, waarbij de reassociatie van de inactieve β-galactosidasefragmenten wordt onderdrukt en geen actief enzym wordt gevormd. De hoeveelheid gevormd actief enzym en de resulterende absorptieverandering zijn recht evenredig met de aanwezige hoeveelheid analyt in het monster.

Reagentia

- 1 EA-reconstitutiebuffer:** Bevat MOPS [3-(N-morfolino)-propanesulfonzuur buffer], 0,50 µg/ml muis monoklonale anticiclosporine-antilichamen, stabilisator en conserveringsmiddel (1 x 41 ml).
- 1a EA-reagens:** Bevat 0,171 g/l enzymacceptor (microbieel), bufferzouten en conserveringsmiddel (1 x 41 ml).
- 2 ED-reconstitutiebuffer:** Bevat MES [2-(N-morfolino)-ethanesulfonzuurbuffer], detergens en conserveringsmiddel (1 x 19 ml).
- 2a ED-reagens:** Bevat 52 µg/l enzymdonor (microbieel) geconjugeerd met ciclosporine, 2,73 g/l chloorfenolrood-β-D-galactopyranoside, stabilisatoren en conserveringsmiddel (1 x 19 ml).
- 3 Lyserend reagens:** Bevat bufferzouten, detergentia en conserveringsmiddel (1 x 98 ml).
- 4 Laag-bereik-A-kalibrator:** Bevat 0,45 g BSA en 0,063 µg ciclosporine A.
- 5 Laag-bereik-B-kalibrator:** Bevat 0,45 g BSA en 1,125 µg ciclosporine A.

Aanvullend materiaal:

Twee (2) lege analyzerflessen van 20 ml.

Aanvullend benodigd materiaal (maar niet bijgeleverd):

REF	Kitbeschrijving
100012	CEDIA ciclosporine PLUS hoog-bereik-kalibratorkit

Geautomatiseerde klinische-chemieanalyzer
Commerciële controle(s). Raadpleeg de technische ondersteuning van Thermo Fisher Scientific voor aanbevelingen over geschikt controlemateriaal.

⚠️ Voorzorgsmaatregelen en waarschuwingen

Neem bij het hanteren van alle laboratoriumreagentia de vereiste normale voorzorgsmaatregelen in acht.

GEVAAR: EA-poederreagens bevat ≤ 1,0% w/w natriumazide. Poederreagens bevat ≤ 55% w/w runderalbumine (BSA). EARB-vloeistofreagens bevat 0,75% runderalbumine (foetus), < 0,1% CsA-antistof (monoklonaal muis) en < 0,13% natriumazide. EDRB- en Lysing-vloeistofreagentia bevatten < 0,13% natriumazide. Kalibrators bevatten 18% runderalbumine (BSA) en ≤ 0,13% natriumazide.

H317 - Kan een allergische huidreactie veroorzaken.

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

H412 - Schadelijk voor in het water levende organismen, met langdurige gevolgen.

EUH032 - Vormt zeer giftige gassen in contact met zuren.

Voorom inademing van stof/nevel/damp/spuitnevel. Verontreinigde werkkleding mag de werkruimte niet verlaten. Voorom lozing in het milieu. Beschermende handschoenen/beschermende kleding/oog- en gelaatsbescherming 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 ademhalings symptomen: 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.

Bereiding en opslag van reagentia

Raadpleeg het instrumentspecifieke toepassingsblad voor de assayparameters. Bereid de volgende oplossingen met behulp van gekoelde reagentia en buffers. Haal het pakket pas vlak voordat u de verwerkingsoplossingen gaat bereiden uit de koeling (2-8 °C).

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 pakketbijsluiters).

Bereid de oplossingen in de volgende volgorde om mogelijke verontreiniging te minimaliseren.

R2-enzymdonoroplossing: Sluit flesje 2a (ED-reagens) aan op flesje 2 (ED-reconstitutiebuffer) met een van de inbegrepen adapters. Meng de inhoud door de flesjes voorzichtig om te keren en zorg dat alle gevriesdroogde materiaal uit flesje 2a in flesje 2 wordt overgebracht. **Schuimvorming voorkomen.** Maak flesje 2a en de adapter los van flesje 2 en voer ze af. Zet de dop op flesje 2 en laat het ongeveer 5 minuten bij kamertemperatuur (15 à 25 °C) staan. Opnieuw mengen. Noteer de datum van reconstitutie op het etiket van het flesje. Plaats het flesje onmiddellijk in het reagensvak van de analyzer of in de koelkast (2 à 8 °C) en laat het 15 minuten staan vóór gebruik.

R1-enzymacceptoroplossing: Sluit flesje 1a (EA-reagens) aan op het 70 ml flesje 1 (EA-reconstitutiebuffer) met een van de inbegrepen adapters. Meng de inhoud door de flesjes voorzichtig om te keren en zorg dat alle gevriesdroogde materiaal uit flesje 1a in flesje 1 wordt overgebracht. **Schuimvorming voorkomen.** Maak flesje 1a los van de adapter. Voer flesje 1a af.

Zet de dop op flesje 1 en laat het ongeveer 5 minuten bij kamertemperatuur (15 à 25 °C) staan. Nogmaals voorzichtig mengen. Noteer de datum van reconstitutie op het etiket van het flesje. Plaats het flesje onmiddellijk in het reagensvak van de analyzer of in de koelkast (2 à 8 °C). Laat het reagens vóór gebruik ten minste 15 minuten op de analyzer staan.

Er zijn twee (2) lege kleinere trapeziumvormige flessen meegeleverd voor het geval dat de fles van 70 ml (fles 1) niet op de analyzer past. Schenk de inhoud van de grotere fles (fles 1) over in de twee kleinere flessen en verdeel het volume gelijkmatig over de twee flessen.

Lyserend reagens: Het lyserende reagens is vloeibaar en vereist geen reconstitutie. Meng de inhoud van het flesje vóór elk gebruik door het flesje voorzichtig 2 tot 3 maal om te keren. Noteer de datum waarop het lyserende reagens is geopend, op het etiket. Verwijder de dop en doseer de benodigde hoeveelheid lyserend reagens in een monstercupje, zoals gespecificeerd in het desbetreffende CEDIA ciclosporine PLUS toepassingsblad.

Barcodegebruik: De barcodes op de reagensflessen zijn bedoeld voor de laag-bereik-assay. De barcodes op de reagensflessen zijn bedoeld voor de laag-bereik-assay. 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.

OPMERKING 1: De in deze kit geleverde componenten zijn bestemd om als één geheel te worden gebruikt. **Gebruik geen componenten van verschillende partijen door elkaar.**

OPMERKING 2: Vermijd kruisverontreiniging van de reagentia door de reagensdoppen op de overeenstemmende reagensflesjes te zetten. De R2-oplossing (enzymdonor) moet geeloranje van kleur zijn. Een rode of paarsrode kleur duidt erop dat het reagens verontreinigd is en moet worden afgevoerd.

OPMERKING 3: Laat de R1- en R2-oplossingen op de opslagtemperatuur van het reagensvak van de analyzer komen alvorens de assay uit te voeren. Zie het analyzerspecifieke toepassingsblad voor aanvullende informatie.

OPMERKING 4: Bereid de R2-oplossing alvorens de R1-oplossing te bereiden.

OPMERKING 5: Om de stabiliteit van gereconstitueerd EA-reagens te waarborgen, moet het tegen langdurige continue blootstelling aan fel licht worden beschermd.

Reagentia bewaren bij 2 à 8 °C. **NIET INVRIEZEN.** Zie de doos of de etiketten op de flesjes voor de uiterste gebruiksdatum om de stabiliteit van de ongeopende componenten te controleren.

R1-oplossing: 60 dagen gekoeld bij 2 à 8 °C.

R2-oplossing: 60 dagen gekoeld bij 2 à 8 °C.

Lyserend reagens: 60 dagen bij 2 à 30 °C.

Kalibrators: 60 dagen bij 2 à 8 °C.

Monsters afnemen en hanteren

Met EDTA behandeld vol bloed gebruiken.²² Let erop dat het monster intact wordt bewaard, vanaf het moment dat het wordt afgenomen tot het moment dat de assay wordt uitgevoerd. Monsters moeten worden voorzien van een etiket met het tijdstip van bloedafname en het tijdstip van de laatste toediening van het geneesmiddel. De monsters moeten van een dop worden voorzien en de assay moet worden uitgevoerd binnen 7 dagen als de monsters bij 2 à 8 °C worden bewaard of binnen 1 maand als de monsters bij -20 °C worden bewaard. Herhaaldelijk invriezen en ontdooien vermijden. Geen schuim in de monsters oppakken.

Monsters bereiden

1. Laat kalibrators, controles en patiëntenmonsters op kamertemperatuur komen.
2. Meng de monsters (kalibrators, controles of patiëntenmonster) voorzichtig maar goed vóór gebruik.
3. Pipetteer precies 100 µl van het monster in een monstercupje.
4. Gebruik een repetiteerpipet en pipetteer precies 400 µl van het CEDIA ciclosporine PLUS lyserend reagens in elk monstercupje.
5. Elk cupje 2 à 5 seconden goed vortexen.
6. Plaats de monstercupjes op het instrument en voer de assay uit.

Het hemolysaat is 1,5 uur stabiel bij 15 à 25 °C in het monstercupje.²³

De CEDIA ciclosporine PLUS assay is bestemd voor gebruik op geautomatiseerde klinische-chemieanalyzers. Toepassings specifieke prestatiegegevens zijn beschikbaar bij Microgenics Corporation, een onderdeel van Thermo Fisher Scientific.²³

Assayprocedure

Neem contact op met de technische ondersteuning van Thermo Fisher Scientific voor de toepassingsparameters.

Kalibratie

De CEDIA ciclosporine PLUS assay produceert een lineaire standaardcurve met gebruik van de juiste CEDIA ciclosporine PLUS kitkalibrators. Met behulp van de analyzersoftware kan datareductie, berekend uit de lineaire regressie volgens de kleinste kwadratenmethode, worden verkregen. Valideer de assaykalibratie door commerciële controle(s) met vaste terugvindingsbereiken voor de CEDIA ciclosporine PLUS assay te testen.

OPMERKING: Elke kalibratorkit bevat kaarten met toegewezen waarden voor de kalibrator. Controleer alvorens een nieuwe kalibratorkit te gebruiken uw chemische parameters om u ervan te verzekeren dat de kalibratorconcentraties overeenkomen met de toegewezen waarden op de kaart.

Kalibratiefrequentie

Nieuwe kalibratie wordt aanbevolen

- na verwisselen van reagensflesje
- na verwisselen van kalibrator- of reagensbatch
- na maandelijks onderhoud van instrumenten
- al naargelang nodig volgens kwaliteitscontroleprocedures

Meetbereik

Het lage-assay-meetbereik is 25 ng/ml tot 450 ng/ml. De minimale detecteerbare concentratie van de CEDIA ciclosporine PLUS assay is 25 ng/ml.

Het hoge-assay-meetbereik is 450 ng/ml tot 2000 ng/ml.

Monsters buiten bereik

Monsters met een kwantitatieve bepaling groter dan de ciclosporine PLUS hoge kalibrator, kunnen worden gemeten als > 2000 ng/ml of worden verdund (één deel oorspronkelijk monster met één deel ciclosporinevrij vol bloed), worden gelyseerd en opnieuw met de assay worden geanalyseerd. Als er alleen een analyse met laag bereik van cyclosporine in het lab wordt uitgevoerd, kunnen monsters die buiten het bereik vallen, worden verdund met één deel origineel monster met drie delen menselijk bloed zonder cyclosporine, ontbonden en opnieuw geanalyseerd.

1. Meng het monster voorzichtig maar goed vóór gebruik.
2. Maak de verdunning gereed door één deel volume van het patiëntmonster te mengen met één deel volume menselijk bloed zonder cyclosporine of één deel volume van het patiëntmonster met drie delen volume menselijk bloed zonder cyclosporine.
3. Gebruik een repetiteerpipet en pipetteer precies 400 µl van het CEDIA ciclosporine PLUS lyserend reagens in elk monstercupje.
4. Elk cupje 2 à 5 seconden goed vortexen.
5. Plaats het (de) monstercupje(s) op het instrument en voer de assay opnieuw uit.

De waarde die bij de opnieuw uitgevoerde assay wordt verkregen, moet als volgt worden afgeleid:

Werkelijke waarde = verdunningsfactor x verdunde waarde

$$\text{Verdunningsfactor} = \frac{(\text{Volume van monster} + \text{volume menselijk bloed zonder cyclosporine})}{\text{Volume van monster}}$$

Monsters met waarden onder de minimale detecteerbare concentratie van de assay moeten worden gemeten als < 25 ng/ml.

Kwaliteitscontrole en kalibratie

Elk laboratorium moet zijn eigen controlefrequentie bepalen.

Volgens goede laboratoriumpraktijken is het raadzaam ten minste twee niveaus (d.w.z. lage en hoge medische beslissingspunten) kwaliteitscontrole te testen elke dag dat patiëntenmonsters met de assay worden geanalyseerd en elke keer dat een kalibratie wordt uitgevoerd. Controleer de controlewaarden op eventuele trends of verschuivingen. Als trends of verschuivingen worden gedetecteerd of als de controle niet wordt teruggevonden binnen het gespecificeerde bereik, neem dan alle operationele parameters door. Neem contact op met de technische ondersteuning van Thermo Fisher Scientific voor verdere assistentie en aanbevelingen over geschikt controlemateriaal. Alle vereiste kwaliteitscontroles moeten worden uitgevoerd in overeenstemming met de lokale, regionale en/of landelijke voorschriften of accreditatievereisten.

OPMERKING: Bepaal na verwisseling van de reagensbatch de controledoelen en -bereiken opnieuw.

Resultaten en verwachte waarden

Zie de juiste gebruiksaanwijzing of het juiste analyzerspecifieke protocol voor informatie over de gedetailleerde berekening.

Beperkingen²³

Er zijn geen prestatiekenmerken voor de CEDIA ciclosporine PLUS assay vastgesteld voor andere lichaamsvloeistoffen dan menselijk vol bloed met EDTA.

Criterium: Terugvinding van ±15 ng/ml van de initiële waarde bij concentraties < 150 ng/ml of ±10% van de initiële waarde bij concentraties > 150 ng/ml.

Geelzucht: Geen significante interferentie door ongeconjugeerd bilirubine tot een concentratie van ongeveer maximaal 60 mg/dl (icterusindex 60).

Lipemie: Geen significante interferentie door triglyceriden tot maximaal 1000 mg/dl. Geen significante interferentie door cholesterol tot maximaal 300 mg/dl. Een hoog gehalte triglyceriden en cholesterol kan resulteren in een lage kwantitatieve bepaling.

Totaal eiwit: < 10 g/dl veroorzaakt geen interferentie. Een hoog eiwitgehalte kan resulteren in een lage kwantitatieve bepaling.

Reumafactor: < 100 IU/ml veroorzaakt geen interferentie.

Hematocrietbereik: 30,5% tot 53,5%. Een hoger hematocrietgehalte kan resulteren in een lage kwantitatieve bepaling. Voor patiënten met mogelijke metabolietaaccumulatie, bijvoorbeeld patiënten met gestoorde leverfunctie, onverwacht hoge geneesmiddelwaarden of toegenomen tijd na therapie, kan het gebruik van deze assay worden ondersteund met een methode die zeer specifiek is voor de stamverbinding, zoals hogedrukvlloeistofchromatografie (HPLC).

De incidentie van patiënten met antilichamen tegen E. coli β-galactosidase is uiterst laag. Sommige monsters met dergelijke antilichamen kunnen echter kunstmatig hoge resultaten produceren, die onverenigbaar zijn met het klinische profiel van de patiënt. Neem in dergelijk geval contact op met de technische klantenondersteuning van Thermo Fisher Scientific voor assistentie.

Zoals met elke assay die gebruikmaakt van muis-antilichamen bestaat de kans van interferentie door humane antimuis-antilichamen (HAMA) in het monster, wat tot vals verhoogde resultaten kan leiden. Let erop dat bloed wordt afgenomen met constante tussenpozen na de toediening van ciclosporine.

Verwachte waarden

Er bestaat geen vast therapeutisch bereik voor ciclosporine in vol bloed. De complexiteit van de klinische toestand, de individuele verschillen in gevoeligheid voor immunosuppressiva en nefrotoxische effecten van ciclosporine, de gelijktijdige toediening van andere immunosuppressiva, het type transplantaat, de tijd na de transplantatie en een aantal andere factoren leiden ertoe dat het vereiste optimale ciclosporinegehalte in het bloed varieert. Individuele ciclosporinewaarden mogen niet worden gebruikt als enige indicator voor het maken van veranderingen in het behandelingschema. Elke patiënt moet vóór aanpassing van de behandeling goed klinisch worden geëvalueerd en elke gebruiker moet zijn of haar bereiken bepalen op basis van klinische ervaring.²⁴ Bereiken variëren naar gelang de gebruikte commerciële test. Er mogen geen omrekeningsfactoren worden gebruikt om waarden voor individuele patiënten te voorspellen. Aanbevolen wordt consequent gebruik te maken van één assay voor een individuele patiënt, wegens verschillende patronen van kruisreactiviteit met metaboliëten.

Specifieke prestatiekenmerken²³

De typische prestatiegegevens die op de Hitachi 911 analyzer zijn verkregen, staan hieronder. De in uw laboratorium verkregen resultaten kunnen afwijken van deze gegevens. Zie voor aanvullende analyzerspecifieke prestatiegegevens het analyzerspecifieke toepassingsprotocol.

Precisie

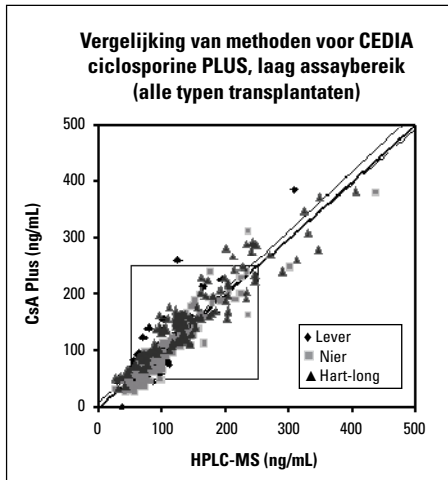
Studies van de meetprecisie met gebruik van verpakte reagentia, samengevoegd vol bloed en volbloedcontroles hebben de volgende resultaten in ng/ml opgeleverd: NCCLS-gemodificeerd replicatie-experiment met de Hitachi 911 analyzer (37 °C), EP5-T (3 replicaties, dagelijks gedurende 21 dagen).

Laag-bereik-assay			Intrarun		Totaal	
Monster	n	\bar{x}	SD	VC%	SD	VC%
CI	63	46,2	3,7	8,0	7,4	16,0
CII	63	199,7	5,9	2,9	9,1	4,6
Lage groep	63	54	4,7	8,8	6,6	12,2
Hoge groep	63	434,7	6,7	1,6	19,4	4,5

Hoog-bereik-assay			Intrarun		Totaal	
Monster	n	\bar{x}	SD	VC%	SD	VC%
CIII	63	418	31,7	7,6	40,5	9,6
CIV	63	642	38,0	5,9	47,0	7,3
VC	63	1257	49,9	4,0	63,9	5,1
Lage groep	63	472	22,8	4,8	35,1	7,5
Hoge groep	63	1695	39,2	2,3	87,3	5,2

Vergelijking van methoden – laag assaybereik

Vergelijkingen met gebruik van Microgenics CEDIA ciclosporine PLUS (y) met HPLC-MS (x) op vier locaties hebben de volgende correlatie opgeleverd.



CEDIA ciclosporine PLUS laag-bereik-assay

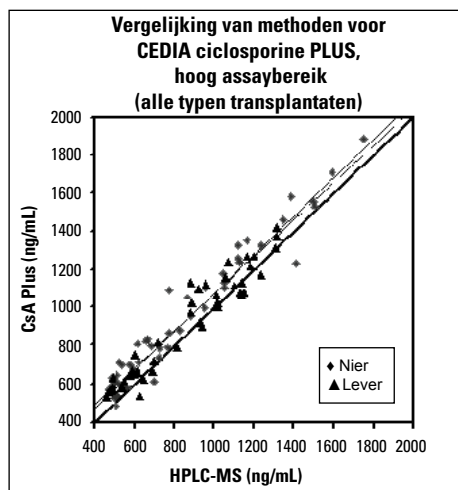
Vergelijkingen met gebruik van Microgenics CEDIA ciclosporine PLUS (y) met FPIA (x), EMIT® (x) en HPLC-MS (x) op vier locaties hebben de volgende correlaties opgeleverd.

Type transplantaat	x-as	Lineaire regressie $S_{y,x}$	Deming's $S_{y,x}$	r	n	Bereik
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
Hart/long	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
Nier	HPLC-MS	1,02x - 9 24	1,09x - 17 16	0,94	122	25-379 ng/ml

De vergelijking van methoden voor de laag-bereik-assay met de HPLC-MS-populatie omvat: 311 monsters in de leeftijd tussen 18 en 77. Vertegenwoordigd zijn 107 acute, 195 chronische, 109 hart-long-, 80 lever-, en 122 niertransplantaatmonsters afgenomen van 228 personen bij dalspiegels.

Vergelijking van methoden – hoog assaybereik

Vergelijkingen met gebruik van Microgenics CEDIA ciclosporine PLUS (y) met HPLC-MS (x) hebben de volgende correlatie opgeleverd.



CEDIA Ciclosporine PLUS hoog-bereik-assay

Vergelijkingen met gebruik van Microgenics CEDIA ciclosporine PLUS (y) met FPIA (x), EMIT® (x) en HPLC-MS (x) op vier locaties hebben de volgende correlaties opgeleverd.

Type transplantaat	x-as	Lineaire regressie $S_{y,x}$	Deming's $S_{y,x}$	r	n	Bereik
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
Nier	HPLC-MS	0,99x + 107 82	1,02x + 84 58	0,97	47	486-1882 ng/ml

De vergelijking van methoden voor de hoog-bereik-assay met de HPLC-MS-populatie omvat: 93 monsters in de leeftijd tussen 30 en 72. Vertegenwoordigd zijn 83 acute, 8 chronische, 46 lever- en 47 niertransplantaatmonsters afgenomen van 21 personen binnen 8 uur na toediening van ciclosporine.

Lineariteit

Voor het bepalen van lineariteit zijn de monsters van een hoge-ciclosporine-patiëntengroep verdund met een geneesmiddelvrij volbloedmonster voor de laag-bereik-assay; voor de hoog-bereik-assay zijn de monsters van een ciclosporine-patiëntengroep gebruikt voor verdunning. Het terugvindingspercentage is vervolgens bepaald door de assaywaarde te delen door de verwachte waarde. De verwachte waarden zijn afgeleid uit de helling en de intercept van de regressie van de assaywaarden.

% hoog monster	Laag assaybereik			Hoog assaybereik		
	Verwachte waarde (ng/ml)	Assay-waarde (ng/ml)	% terugvinding	Verwachte waarde (ng/ml)	Assay-waarde (ng/ml)	% terugvinding
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

Terugvinding

Om de terugvinding van de assay te bepalen, is ciclosporine toegevoegd aan 21 normale volbloedmonsters. Elke set van 21 monsters is gespiket met ciclosporine, als vermeld in de tabel. Het terugvindingspercentage is bepaald door de gemiddelde dosis van elke set van 21 gespikete monsters te delen door de theoretische hoeveelheid van de in de monsters gespikete ciclosporine.

Laag assaybereik		Hoog assaybereik	
N	21	21	21
Doel, ng/ml	150	300	Doel, ng/ml 600 1600
x (ng/ml)	141	308	x (ng/ml) 590 1570
% terugvinding	94	103	% terugvinding 98 98

Specificiteit

De volgende verbindingen zijn getest op kruisreactiviteit in de CEDIA ciclosporine PLUS assay door middel van in vitro spiken in volbloedmonsters met ongeveer 200 ng/ml ciclosporine.

Verbinding	Geteste concentratie (ng/ml)	% kruisreactiviteit
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

Verbinding	Geteste concentratie (ng/ml)	Waargenomen dosis (ng/ml)	% kruisreactiviteit
Amikacinesulfaat	100.000	0,7	< 0,015
Ampicilline	100.000	0,4	< 0,015
Azathioprine	100.000	-5,2	< 0,015
Carbamazepine	100.000	-2,8	< 0,015
Chlooramfenicol	100.000	-1,3	< 0,015
Cimetidine	100.000	1,7	< 0,015
Digitoxine	100.000	-1,2	< 0,015
Digoxine	100.000	-1,4	< 0,015
Dipyridamide	100.000	-4,1	< 0,015
Disopyramide	100.000	-3,3	< 0,015
Erytromycine	100.000	-2,8	< 0,015
Fenobarbital	100.000	-10,1	< 0,015
Fenytoïne	100.000	-3,1	< 0,015
FK506	20.000	3,8	< 0,075
Furosemide	100.000	-4,2	< 0,015
Gentamicine	100.000	-1,1	< 0,015
Kanamycine	100.000	0,1	< 0,015
Kanamycinesulfaat B	100.000	0,7	< 0,015
Ketoconazol	100.000	-0,9	< 0,015
Lidocaïne	100.000	-1,6	< 0,015
Methylprednisolon	100.000	-0,6	< 0,015
Morfinesulfaat	100.000	-5	< 0,015
Mycofenolzuur	50.000	-4,7	< 0,030
N-acetylprocainamide	100.000	-1,3	< 0,015
Paracetamol	100.000	-0,2	< 0,015
Penicilline G (natriumzout)	100.000	-0,8	< 0,015
Prazosine	100.000	-0,7	< 0,015
Prednisolon	100.000	-2,4	< 0,015
Prednison	100.000	-0,8	< 0,015
Procaïnamidehydrochloride	100.000	-2,8	< 0,015
Quinidinesulfaat	100.000	-1,6	< 0,015
Rapamycine	5000	-4,8	< 0,300
Rifampicine	60.000	-7,3	< 0,025
Salicylzuur	100.000	-0,7	< 0,015
Spectinomycine	100.000	-0,5	< 0,015
Streptomycinesulfaat	100.000	1,1	< 0,015
Theofylline	100.000	0,2	< 0,015
Tobramycine	100.000	0,2	< 0,015
Triamtereen	100.000	-1,6	< 0,015
Valproïnezuur	100.000	-1,3	< 0,015
Vancomycinehydrochloride	100.000	0	< 0,015
Verapamil	100.000	-0,3	< 0,015

Gevoeligheid

De minimale detecteerbare concentratie van de CEDIA Ciclosporine PLUS assay is 25 ng/ml. De waarde is bepaald door berekening van de ciclosporineconcentratie die een reactie gelijk aan twee standaarddeviaties van de lage kalibrator zou geven. De functionele gevoeligheid, d.w.z. de laagste concentratie met een interassay-VC van 20%, is 40 ng/ml.

Referentie

- 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. Rugstad, 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., Lanpacis, 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).

Verklarende woordenlijst:

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



Microgenics Corporation
46500 Kato Road
Fremont, CA 94538, VS
Klantenondersteuning en
technische ondersteuning in de VS:
1-800-232-3342



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



Ga voor de meest recente bijsluiting maar:
www.thermoscientific.com/diagnostics

Andere landen:

Neem contact op met uw lokale vertegenwoordiger van Thermo Fisher Scientific.

CEDIA is een gedeponeerd handelsmerk van Roche Diagnostics.

10007380-15-NL
2018 01

Thermo
SCIENTIFIC