CEDIA® Mycophenolic Acid, test

Thermo SCIENTIFIC

IVD **K diagnostickému použití in vitro.**

Rx Only

REF 100276

Určené použití

CEDIA® Mycophenolic Acid (MPA), test je diagnostický zdravotnický prostředek in vitro, určený ke kvantitativnímu měření kyseliny mykofenolové v lidské plazmě pomocí automatických klinických chemických analyzátorů a slouží jako pomůcka při řízení mykofenolové léčby u pacientů po transplantaci ledvin a srdce.

Souhrn a vysvětlení testu

Kyselina mykofenolová (MPA), metabolizovaná forma léčebného mykofenolát mofetilu (MMF, CellCept®) nebo mykofenolátu sodného, se v širokém měřítku používá jako prevence odmítnutí orgánů u pacientů po transplantaci ledvin, srdce nebo jater.[1-5]. Po podání se MMF a mykofenolát sodný rychle a rozsáhle absorbují a hydrolyzují na MPA[1-4]. Biochemicky je MPA potentní a specifický inhibitor inozin monofosfátu dehydrogenázy (IMPDH), což je enzym pro syntézu purinu de novo využívaný B a T lymfocyty.[1-6]. Inhibice IMPDH vlivem MPA potlačuje proliferaci B a T buněk v důsledku jejich závislosti na syntéze purinu de novo, což vede k imunosupresi. V klinicky relevantních koncentracích se MPA váže přibližně z 97 % na lidský sérový albumin s nízkou konstantou disociace o hodnotě 13 µm.[3, 7-8]. U pacientů se MPA dále metabolizuje UDP-glukuronosyl transferázou hlavně na MPAG, což je fenolický glukuronid MPA, který je farmakologicky neaktivní[1-3], a v menší míře na acyl glukuronid MPA (AcMPAG). Existují široké variace poměru AcMPAG k MPA[9-11] mezi pacienty; poměr může být ovlivněn souběžně podávanými léčivy, dobou odběru vzorku nebo dalšími faktory. Molární poměr AcMPAG k MPA založený na AUC byl prokázán na hodnotě přibližně 17–20 %, a to autory Tedesco-Silva et al. (26–31 % dle hmotnosti)[9] a přibližně 10 % autory Shipkova et al. (13–17 % dle hmotnosti)[10]. Poměr 5,7–15,4 % byl zjištěn autory Kuypers et al.[11]. Monitorování MPA může být důležité pro efektivní používání léčiva a pro minimalizaci vedlejších účinků u pacientů.[1, 4].

Test CEDIA MPA využívá technologii rekombinantní DNA (patent v USA č. 4708929) k produkci jedinečného, homogenního systému imunotestu enzymů.[12]. Test je založen na enzymu β-galaktosidáze, který byl geneticky upraven do dvou neaktivních fragmentů označovaných jako enzymatický donor (ED) a enzymatický akceptor (EA). Tyto fragmenty spontánně opětovně asociují a tvoří plně aktivní enzymy, které (ve formátu testu) štěpí substrát a vytvářejí barevnou změnu, kterou lze spektrofotometricky měřit.

V testu analyt ve vzorku soupeří s analytem konjugovaným na ED β-galaktosidázy o omezený počet vazebných míst protilátky. Je-li ve vzorku přítomen analyt, váže se na protilátku a ponechává konjugát ED volný pro tvorbu aktivních enzymů s EA. Pokud analyt ve vzorku přítomen není, protilátka se naváže na analyt konjugovaný na ED, což inhibuje opětovnou asociaci ED na EA a žádný aktivní enzym se nevytvoří. Množství vytvořeného aktivního enzymu a výsledná změna absorbance je přímo úměrná množství léčiva přítomného ve vzorku.

Činidla/Kalibrátory

1 **Rekonstituční pufr EA:** Obsahuje TES {N-[Tris (hydroxymetyl) metyl]-2-aminoetan-kyselina benzensulfonová}, polyklonální protilátky anti-MPA, stabilizátor a konzervační látku (1 x 26 ml).

1a **Činidlo EA:** Obsahuje 0,118 g/l enzymatického akceptoru (mikrobiální), pufrové soli a konzervační látku (lyofilizována).

2 **Rekonstituční pufr ED:** Obsahuje fosforečnan draselný, detergent a konzervační látku (1 x 11 ml).

2a **Činidlo ED:** Obsahuje 58 µg/l MPA konjugovaného enzymatického donoru (mikrobiální), 3,0 g/l chlorofenol red-β -D-galaktopyranosid, stabilizátory a konzervační látku (lyofilizována).

Další dodávané materiály:

Dvě (2) prázdné 20 ml láhve.

Další potřebné materiály (které však nejsou součástí dodávky):

REF	Popis soupravy
100277	CEDIA® Mycophenolic Acid, kalibrační souprava
100278	MAS® Mycophenolic Acid, kontrolní souprava, úroveň 1
100279	MAS Mycophenolic Acid, kontrolní souprava, úroveň 2
100280	MAS Mycophenolic Acid, kontrolní souprava, úroveň 3

Automatický klinický chemický analyzátor

⚠ Varování a bezpečnostní opatření

Při manipulaci s laboratorními činidly dodržujte všechna obvyklá bezpečnostní opatření.

UPOZORNĚNÍ: Materiály lidského původu byly testovány metodou schválenou institutem FDA na výskyt virů HIV 1 a 2, hepatitidy typu B a hepatitidy typu C. Výsledky těchto testů byly negativní. Žádná metoda testování však nemůže vyvrátit potenciální riziko infekce s absolutní jistotou, proto je třeba s materiálem zacházet jako s infekčním, a to podle standardů OHSA pro krví přenášené patogeny. Došlo-li k expozici, mělo by se postupovat podle směrnic zodpovědných zdravotnických orgánů.

NEBEZPEČÍ: Práškové činidlo obsahuje ≤56 % hm. hovězího albuminového séra (BSA), ≤2,0 % hm. azidu sodného. Tekuté činidlo obsahuje ≤1,0 % hovězího séra, ≤0,3% azidu sodného, ≤0,1% protilátek specifického léčiva a ≤2,0 % antiséra (koza).
H317 – Může vyvolat alergickou kožní reakci.
H334 – Při vdechování může vyvolat příznaky alergie nebo astmatu nebo dýchací potíže.
EUH032 – Uvolňuje vysoce toxický plyn při styku s kyselinami.

Zamezte vdechování prachu/mlhy/par/aerosolů. Kontaminovaný pracovní oděv neodnášejte z pracoviště. Používejte ochranné rukavice / ochranné brýle / obličejový štít. V případě nedostatečného větrání používejte vybavení pro ochranu dýchacích cest. Při styku s kůží: Omyjte velkým množstvím vody a mýdla. PŘI VDECHNUTÍ: Při obtížném dýchání přeneste postiženého na čerstvý vzduch a ponechte jej v klidu v poloze usnadňující dýchání. Při podráždění kůže nebo vyrážce: Vyhledejte lékařskou pomoc / ošetření. Při dýchacích potížích: Zavolejte TOXIKOLOGICKÉ INFORMAČNÍ STŘEDISKO nebo lékaře. Kontaminované oblečení je před opakovaným použitím nutné umýt. Odstraňte obsah / obal předáním zařízení schválenému pro likvidaci odpadů v souladu s místními/regionálními/národními/mezinárodními předpisy.

Příprava činidel

Parametry testu naleznete v aplikačním listu konkrétního přístroje. Připravte následující roztoky s použitím chlazených činidel a pufrů (2–8 °C). Vyjměte soupravu z chlazeného skladování bezprostředně před přípravou pracovních roztoků.

Pokud dojde k neúmyslnému rozlití, vyčistěte je a materiál zlikvidujte v souladu se standardními postupy vaší laboratoře a místními, resp. státními předpisy.

Pokud je balení dodáno poškozené, obraťte se na zástupce technické podpory (viz informace na zadní straně této příbalové informace).

Připravte činidla v následujícím pořadí, aby se minimalizovala možná kontaminace.

Roztok enzymatického donoru R2: Připojte lahev 2a (činidlo ED) k lahvi 2 (rekonstituční činidlo ED) pomocí jednoho z přiložených adaptérů. Smíchejte opatrným převrácením a ujistěte, že se veškerý lyofilizovaný materiál z lahve 2a přenesl do lahve 2. **Dávejte pozor, aby nedošlo k tvorbě pěny.** Odpojte lahev 2a a adaptér od lahve 2 a zlikvidujte ji. Zavřete plnou lahev 2 víčkem a nechte ji stát přibližně 5 minut při pokojové teplotě (15–25 °C). Znovu opatrně promíchejte a zaznamenejte datum rekonstituce na štítek lahve. Umístěte lahev přímo do přihrádky na činidla v analyzátoru nebo ji uložte v chladu (2–8 °C) a před použitím ji nechte 15 minut stát.

Roztok enzymatického akceptoru R1: Připojte lahev 1 a (činidlo EA) k lahvi 1 (rekonstituční činidlo EA) pomocí jednoho z přiložených adaptérů. Smíchejte opatrným převrácením a ujistěte, že se veškerý lyofilizovaný materiál z lahve 1 a přenesl do lahve 1. **Dávejte pozor, aby nedošlo k tvorbě pěny.** Odpojte lahev 1a od adaptéru a zlikvidujte. Zavřete plnou lahev 1 víčkem a nechte ji stát přibližně 5 minut při pokojové teplotě (15–25 °C). Znovu opatrně promíchejte a zaznamenejte datum rekonstituce na štítek lahve. Umístěte lahev přímo do přihrádky na činidla v analyzátoru nebo ji uložte v chladu (2–8 °C) a před použitím ji nechte 15 minut stát.

Nemůže-li váš analyzátor umístit láhev o velikosti láhve 1, jsou přiloženy dvě (2) prázdné menší láhve lichoběžníkového tvaru. Přelijte obsah větší láhve 1 do každé ze 2 menších láhví, objem rozdělte rovnoměrně do obou láhví.

Poznámka 1: Součásti dodávané v této soupravě jsou určeny pro použití jako integrovaná jednotka. Nemíchejte součásti z různých šarží souprav testu CEDIA® MPA nebo jiných souprav CEDIA.

Poznámka 2: Zabraňte křížové kontaminaci činidel tím, že nasadíte odpovídající víčka činidel na správné lahve s činidly. Roztok R2 (činidlo ED) musí mít žlutooranžovou barvu. Červená nebo červenofialová barva znamená, že bylo činidlo kontaminováno a je nutné je zlikvidovat.

Poznámka 3: Roztoky R1 a R2 se před provedením testu musí skladovat při teplotě, která odpovídá teplotě přihrádky analyzátoru pro činidlo. Další informace naleznete v aplikačním listu konkrétního analyzátoru.

Poznámka 4: Pro zajištění stability rekonstituovaného činidla EA je nutno je chránit před dlouhým vystavením působení jasného světla.

Skladovací podmínky

Skladujte součásti při správné teplotě. **NEZMRAZUJTE.** Informace o stabilitě neotevřených součástí naleznete na štítcích s datem exspirace na balení nebo na lahvi.

Roztok R1: 60 dní v chladničce nebo při teplotě 2-8°C

Roztok R2: 60 dní v chladničce nebo při teplotě 2-8°C

Odběr vzorků a manipulace se vzorky

Použijte vzorky plazmy Na_2EDTA nebo K_2EDTA. Je třeba dbát na zachování integrity vzorku od okamžiku odběru až do provedení testu. Vzorky by měly být označeny časem odběru krve a časem posledního podání léku. Vzorky by měly být uzavřeny a využity k testování do 14 dnů, jsou-li skladovány při teplotě 2–8 °C (kritéria přijatelnosti +/- 10% obnovení) resp. do 5 měsíců, jsou-li skladovány při teplotě ≤ -20 °C.[4,13]. Vyhněte se opakovanému zmrazování a rozmrazování. Nevyvolávejte pěnění vzorků.

Použití čárového kódu: Štítky činidel mají vyhrazený systém čárových kódů, který většina analyzátorů ignoruje, pokud je nerozezná. Pokud analyzátor ukáže chybový kód, překryjte čárový kód páskou tmavé barvy. Je-li třeba, kontaktujte technický servis.

Postup testu

Kalibrace

Test CEDIA MPA vytváří standardní křivku pomocí příslušných kalibrátorů CEDIA MPA. Před hodnocením vzorků od pacientů proveďte ověření kalibrace testu pomocí testování kontrolou (kontrolami) s rozsahy obnovení stanovenými pro test CEDIA MPA.

Poznámka: Přiřazovací karta hodnot pro kalibrátory je obsažena v každé soupravě kalibrátoru CEDIA MPA. Před použitím nové soupravy zkontrolujte chemické parametry a ujistěte se, že se hodnoty koncentrace kalibrátorů shodují s hodnotami vytištěnými na přiřazovací kartě hodnot.

Frekvence kalibrace

Překalibrování je doporučeno

- Podle požadavků postupů kontroly kvality platných ve vaší laboratoři a
- po výměně nádoby činidla,
- po změně šarže kalibrátoru nebo soupravy činidel,
- po provedení měsíční údržby přístrojů.

Rozsah hlášení

Rozsah podléhající hlášení pro test CEDIA MPA je 0,3 až 10 µg/m.

Vzorky mimo rozsah

Vzorky kvantifikující >10 µg/ml lze nahlásit jako „koncentrace >10 µg/ml" nebo zředit jedním dílem původního vzorku s jedním dílem negativního kalibrátoru a znovu otestovat. Hodnota získaná opakovaným testem by měla být odvozeny následovně:

Skutečná hodnota = 2x zředěná hodnota

Vzorky poskytující výsledek pod funkční citlivost testu je třeba nahlásit jako <0,3 µg/ml.

Kontrola kvality a kalibrace

Každá laboratoř by si měla stanovit vlastní frekvenci kontrol. Správná laboratorní praxe doporučuje testovat nejméně dvě koncentrace (např. dolní a horní body lékařského rozhodnutí) kontroly kvality každý den, kdy jsou testovány vzorky pacientů a pokaždé, když se provádí kalibrace. Monitorujte kontrolní hodnoty a sledujte veškeré trendy nebo posuny. V případě zjištění jakýchkoli trendů nebo posunů nebo v případě, že nedojde k obnovení kontroly v rámci zadaného rozsahu, zkontrolujte veškeré operační parametry. Další pomoc a doporučení ohledně vhodného kontrolního materiálu vám poskytne oddělení technické podpory společnosti Microgenics. Všechny požadavky na kontrolu kvality je nutné provést v souladu s místními, státními nebo vládními předpisy nebo požadavky na akreditaci.

Poznámka: Kontrolní cíle a rozsahy znovu vyhodnoťte po změně čísla šarže činidla (soupravy).

Omezení – rušivé látky

Funkční charakteristiky testu CEDIA® MPA nebyly stanoveny pro jiné tělesné tekutiny než lidskou plazmu.

Kritéria přijatelnosti: Pokud jde o informace o rušení uvedené níže byla funkčnost považována za přijatelnou (žádné významné rušení), pokud bylo obnovení MPA ± 0,3 µg/ml při počátečních koncentracích <3 µg/ml nebo ±10 % u počátečních koncentrací >3 µg/ml.

Ikterus (žloutenka): Žádné významné rušení nekonjugovaným bilirubinem až do koncentrace 20 mg/dl.

Lipémie: Žádné významné rušení triglyceridy až do koncentrace 1600 mg/dl a cholesterolem až do 400 mg/dl.

Celková hladina proteinů: Žádné významné rušení celkovou hladinou proteinů až do 10 g/dl.

Revmatoidní faktor: Žádné významné rušení revmatoidním faktorem až do koncentrace 2000 IU/ml.

Hemoglobin: Žádné významné rušení hemoglobinem až do koncentrace 1000 mg/dl.

Koncentrace EDTA: Pro testování MPA byly doporučeny vzorky plazmy odebrané do zkumavky obsahující antikoagulant EDTA[15]. Nebylo zjištěno žádné významné rušení u normálního množství vzorků odebraných do zkumavky VACUTAINER®(s fialovou zarážkou). Pokud však odebraný vzorek naplní méně než 1/3 zkumavky, výsledná vysoká koncentrace EDTA způsobí relativní nadhodnocení koncentrace MPA.

Další antikoagulanty: Přestože plazma obsahující antikoagulant EDTA představuje preferovanou matrici pro měření MPA, bylo provedeno testování rušení heparinem. U tohoto antikoagulantu nebylo zjištěno žádné významné rušení. Pro všechny antikoagulanty platí, že by žádné odebrané vzorky neměly naplnit méně než 1/3 zkumavky pro test CEDIA MPA, protože v opačném případě existuje tendence poskytovat vyšší obnovení MPA.

Protilátky na E. coli β-galaktosidázu: Výskyt pacientů, kteří mají protilátky na E. coli β-galaktosidázu, je extrémně nízký. Avšak některé vzorky obsahující tyto protilátky mohou produkovat chybně vysoké koncentrace MPA, což nemusí odpovídat klinickému profilu pacienta. Máte-li podezření na výskyt takového případu, obraťte se na oddělení technické podpory společnosti Microgenics, které vám poskytne pomoc.

Omezení – rozdíly v testech a odchylky

Rozdílné imunotesty mohou vést k proměnlivým výsledkům u stejného vzorku v důsledku odchylek křížové reaktivity metabolitů specifických pro dané testy. Nejvíce odchylek mohou vykazovat pacienti s narušenou clearancí (např. s renální insuficiencí). U takových pacientů lze použití tohoto testu podpořit chromatografickou metodou, která je specifická pro MPA. Vzhledem k potenciální systémové chybě nebo rozptylu týkajícím se porovnání testu CEDIA MPA a HPLC pro detekci MPA ve vzorcích je důležité stanovit jeho terapeutický dosah podle vlastní populace pacientů.

Omezení – křížová reaktivita AcMPAG

Test vykazuje křížovou reaktivitu 158 % podle AcMPAG, což může způsobit pozitivní systémovou chybu v porovnání s metodami jako je LC-MS/MS, které křížovou reaktivitu nevykazují. Systémová chyba související s LCMS pro jakýkoli jednotlivý vzorek pacienta částečně souvisí s koncentrací AcMPAG v daném konkrétním vzorku.

Očekávané hodnoty

Optimální terapeutický rozsah pro MPA v plazmě nebyl zcela stanoven. Kromě toho, optimální koncentrace MPA u pacientů se může lišit v závislosti na konkrétním testu a jeho křížové reaktivitě metabolitů (viz část věnovaná křížové reaktivitě níže, kde se pojednává o křížových reaktivitách zjištěných u tohoto testu). Z toho důvodu je nutno stanovit optimální rozsahy pro každý komerční test a hodnoty získané různými testovacími metodami nelze při použití vzájemně zaměňovat, stejně jako nesmějí být používány korekční faktory. Laboratoře by měly zahrnout identifikaci použitého testu do zpráv pacientů, aby tak napomohly interpretaci výsledků.

Optimální rozsahy závisejí na typu transplantátu type a konkomitantně podávaných léčivech, stejně jako na klinickém stavu pacienta, individuálních rozdílech v citlivosti vůči imunosupresivům a toxickým účinkům MPA, době uplynulé od transplantace a mnoha dalších faktorech. Z toho důvodu nelze hodnoty MPA používat jako samostatný parametr, na základě kterého budete provádět změny léčebných režimů. Před změnou léčebného režimu je nutné každého pacienta pečlivě klinicky vyšetřit. Každá instituce by si měla stanovit optimální rozsah podle konkrétního používaného testu a dalších faktorů relevantních pro její populaci pacientů.

Příklady literatury, která se zabývá zjištěnými optimálními rozsahy pro MPA, jsou obsaženy v referencích[16-20]. V těchto referencích je třeba věnovat pozornost takovým charakteristikám, jako jsou konkrétní testy, specifické klinické charakteristiky a doby odběru vzorků.

Specifické funkční charakteristiky

Níže jsou uvedena typická funkční data získaná pro test CEDIA MPA z analyzátoru Hitachi 917[10]. Výsledky získané v jiných laboratořích se mohou lišit. Další funkční data týkající se analyzátoru naleznete v jeho aplikačním protokolu. Kromě toho je možné telefonicky požádat o pomoc oddělení technické podpory společnosti Microgenics.

Přesnost

Byly provedeny studie v rámci série a celkové přesnosti sérií (reprodukovatelnosti) s použitím vzorků od pacientů s transplantáty, kteří užívali MMF; plazmové koncentrace stouply u MPA a kontrol. Soubor pacientů 2 byl tvořen pacienty s transplantáty a soubory pacientů 1 a 3 byly MPA negativní vzorky plazmy s aplikovaným MPA. Všechny vzorky byly testovány v celkem 21 sériích v průběhu 11 dnů pomocí upraveného protokolu z CLSI (EP5A). Pro každou sérii byla provedena kalibrace. Výsledky jsou uvedeny v tabulce níže.

Přesnost testu v rámci série a celková přesnost (reprodukovatelnost)

			V rámci série		Celkem v sériích	
vzorek	N	Průměr	SD	% CV	SD	% CV
Soubor pacientů 1	126	1,0	0,06	5,6	0.08	7,7
Soubor pacientů 2	126	2,4	0,07	2,8	0,09	4,0
Soubor pacientů 3	126	6,0	0,09	1,5	0,14	2.3
Kontrola 1	126	1,1	0,06	5,5	0,10	9,5
Kontrola 2	126	2,7	0,06	2.2	0,13	4,8
Kontrola 3	126	5.9	0,12	2,0	0,20	3,3

Linearita

Aby bylo možné vyhodnotit linearitu testu, byl vzorek plazmy pacienta s vysokým obsahem zředěn vzorkem plazmy bez obsahu MPA, takže vznikla série vzorků napříč dynamickým rozsahem testu. Každý vzorek byl testován v replikátech po 5 a jako měřené výsledky byla použita průměrná hodnota. Procentuální obnovení bylo stanoveno vydělením zjištěné koncentrace MPA očekávanou koncentrací. Očekávané koncentrace byly stanoveny vynásobením nejvyšších koncentrací faktorem ředění.

Zředěné Vzorky	Očekávaná Hodnota (µg/ml)	Změřeno Hodnota (µg/ml)	Obnovení (%)
Úroveň 1	9,8	9,8	-
Úroveň 2	7,4	7,4	100
Úroveň 3	4,9	4,9	100
Úroveň 4	3,4	3,3	97
Úroveň 5	2,5	2.3	92
Úroveň 6	1,0	0,9	90
Úroveň 7	0,5	0,4	80
Úroveň 8	0,0	0,0	-

Obnovení

Za účelem hodnocení testu byl přidán MPA do vzorků normální plazmy bez obsahu MPA a do vzorků pacientů s transplantáty, které obsahovaly MPA. Vzorek byl testován ve 21 replikátech pro matrici vzorků normální plazmy a 5 replikátech pro matrici vzorků pacientů s transplantáty. Obnovení bylo vypočítáno vydělením zjištěné koncentrace jednotlivých vzorků očekávanou koncentrací přidaného MPA plus MPA, který byl původně ve vzorcích přítomen.

Plazma bez obsahu MPA

Očekávaná hodnota (µg/ml)	Naměřená hodnota (µg/ml)	Obnovení (%)
0,0	0,0	-
0,5	0,5	100
1,0	0,9	90
2,5	2,5	100
3,5	3.2	91
7,0	6,5	93

Plazma pacientů s transpl.

Očekávaná hodnota (µg/ml)	Naměřená hodnota (µg/ml)	Obnovení (%)
Pacient 1		
0,5	0,5	-
1,0	1,0	100
2,5	2,6	104
Pacient 2		
2,4	2,4	-
3,4	3,3	97
6,9	6,8	99

Specificita

Za účelem testu křížové reaktivity byly do plazmy obsahující MPA přidány různé koncentrace metabolitů MPA glukuronidu. Odhadovaná křížová reaktivita látek byla vypočítána pomocí vzorce. Výsledky jsou uvedeny níže v tabulce.

$$\frac{\text{(naměřená koncentrace – kontrolní koncentrace) x 100 \%}}{\text{testovaná koncentrace křížového reaktantu}}$$

Křížová reaktivita s metabolity MPA

Látka	Testovaná koncentrace (µg/ml)	Křížová reaktivita (%)
7-O-glukuronid MPA (MPAG)	1000	0,0
Acyl glukuronid MPA (AcMPAG)	10,0 3,0 1.8 0,9 0,3	164,0 170,0 144,4 177,8 133,3 Průměr 158

Poznámka: V důsledku křížové reaktivity na AcMPAG v testu CEDIA MPA se předpokládá, že bude existovat potenciální systémová chyba mezi testem CEDIA MPA a LC-MS/MS.

Na křížovou reaktivitu s testem byla testována další imunosupresiva. Níže uvedené látky nevykázaly žádnou křížovou reaktivitu při testované koncentraci v testu CEDIA MPA.

Látky	Testovaná koncentrace, µg/ml
Sirolimus	0,3
Tacrolimus	0,3
Cyclosporin	10

V plazmě bez obsahu MPA byla na křížovou reaktivitu s testem testována běžná léčiva. Níže uvedené látky nevykázaly žádnou křížovou reaktivitu při testované koncentraci v testu CEDIA MPA.

Látky	Testovaná koncentrace, µg/ml
Acetaminofen	100
N-acetylprokainamid	100
Acyklovir	100
Amikacin	100
Amfotericin B	50
Ampicillin	100
Azathioprin	100
Karbamazepin	100
Chloramfenikol	100
Cimetidin	100
Ciprofloxacin	100
Digoxin	10
Digitoxin	10
Disopyramid	100
Erytromycin	100
Flukonazol	100
Fluorocytosin	100
Furosemid	100
Gancyklovir	100
Gentamicin	100
Hydrokortizon	100
Itrakonazol	100
Kanamycin A	100
Kanamycin B	100
Ketokonazol	100
Lidokain	100
Metylprednisolon	100
Morfin	100
Penicilin	100
Fenobarbital	100
Fenytoin	100
Prazosin	100
Prednizolon	100
Prednizon	100
Prokainamid	100
Quinidin	100
Rifampicin	60
Salicylát sodný	50
Spektinomycin	100
Streptomycin	100
Theofylin	100
Tobramycin	100
Triamteren	100
Valproát	100
Vankomycin	100
Verapamil	100

Nejnižší detekovatelná dávka (LDD)

LDD se definuje jako nejnižší koncentrace kterou lze odlišit od nuly s 95% spolehlivostí. Na nejnižší detekovatelnou dávku (LDD) bylo testováno dvacet jedna vzorků MPA negativní plazmy a LDD je 0,2 µg/ml.

Funkční citlivost

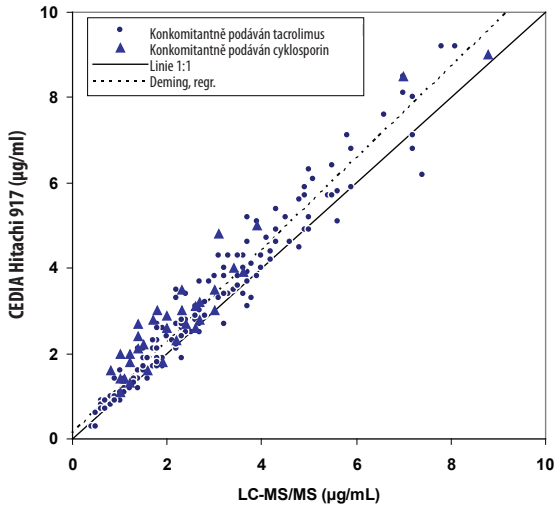
Funkční citlivost, definovaná jako nejnižší koncentrace léčiva, která poskytuje koeficient variace (CV%) o hodnotě <20 %, je 0,3 µg/ml pro test CEDIA MPA. Při této koncentraci je systémová chyba přibližně 0,01 µg/ml, obnovení 104 % a CV má hodnotu 17,6 %.

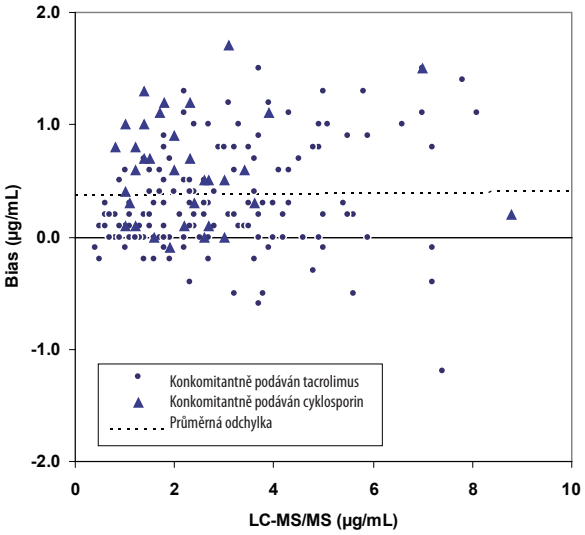
Srovnání metod

Bylo testováno 188 vzorků podáním dávky od dospělých pacientů s transplantáty, kteří byly léčeni mykofenolát mofetilem nebo mykofenolátem sodným, a to ve studii porovnání metod pomocí LC-MS/MS jako referenční metody V následujíc tabulce je uvedeno shrnutí výsledků studie, které ukazuje oddělenou analýzu podle typu transplantátu a společnou s použitím hodnocení EP Evaluator. Ve sloupci metody regrese jsou výsledky sklonu a průsečíku prezentovány s intervaly spolehlivosti 95 % uvedenými v závorkách.

vzorek	N	Metoda regrese		r
Plazma Srdce	96	Sklon – nejmenší čtverce Průsečík – nejmenší čtverce	1,114 (1,061 až 1,166) 0,20 (0,05 až 0,36)	0,9743
		Sklon – Deming Průsečík – Deming	1,147 (1,094 až 1,200) 0,12 (-0.04 až 0,28)	
Plazma Ledvina	92	Sklon – nejmenší čtverce Průsečík – nejmenší čtverce	1,127 (0,974 až 1,080) 0,16 (-0,03 až 0,36)	0,9711
		Sklon – Deming Průsečík – Deming	1,060 (1,006 až 1,113) 0,06 (-0,13 až 0,25)	
Plazma – vše	188	Sklon – nejmenší čtverce Průsečík – nejmenší čtverce	1,054 (1,015 až 1,092) 0,22 (0,09 až 0,34)	0,9698
		Sklon – Deming Průsečík – Deming	1,089 (1,051 až 1,128) 0,12 (-0,01 až 0,25)	

Většině pacientů byl konkomitantně podáván tacrolimus (n=153), což je v následujícím grafu zobrazeno kroužky. Ostatním byl konkomitantně podáván cyklosporin (n=34), což je v následujícím grafu zobrazeno trojúhelníky.





N = 188

Průměr (Y-X) = 0,37

SD (Y-X) = 0,47

1,96 SD = 0,92

Průměr + 1,96 SD = 1,29

Průměr – 1,96 SD = -0,55

Reference

1. Shaw LM, Sollinger HW, Halloran P, et al. Mycophenolate mofetil: A report of the consensus panel. *Ther Drug Monit.* 1995; 17: 690-699.
2. Shaw LM, Korecka M, Breeman RV, et al. Analysis, pharmacokinetics and therapeutic drug monitoring of mycophenolic acid. *Clin Biochem.* 1998; 31(5): 323-328.
3. Oellerich M, Shipkova M, Schutz E, et al. Pharmacokinetic and metabolic investigations of mycophenolic acid in pediatric patients after renal transplantation: implications for therapeutic drug monitoring. *Ther Drug Monit.* 2000; 22(1): 20-26.
4. Shaw LM, Holt DW, Oellerich M, et al. Current issues in therapeutic drug monitoring of mycophenolic acid: report of a round table discussion. *Ther Drug Monit.* 2001; 23(4): 305-315.
5. Physicians' Desk Reference, 58th ed. Thomson PDR at Montvale, NJ. 2004; *CellCept®*: 2884-2891.
6. Stintchak MD, Fleming MA, Futer O, et al. Structure and mechanism of inosine monophosphate dehydrogenase in complex with the immunosuppressant mycophenolic acid. *Cell.* 1996; 85: 921-930.
7. Nowak I, Shaw LM. Mycophenolic acid binding to human serum albumin: characterization and relationship to pharmacodynamics. *Clin Chem.* 1995; 41: 1011-1017.
8. Shaw LM, Nowak I. Mycophenolic acid: Measurement and relationship to pharmacological effects. *Ther Drug Monit.* 1995; 17: 685-689.
9. Tedesco-silva H, Bastien MC, Choi L, Felipe C, Campestrini J, Picard F, Schmouder R. Mycophenolic acid metabolite profile in renal transplant patients receiving enteric-coated mycophenolate sodium or mycophenolate mofetil. *Transplant Proc.* 2005:37(2):852-855.
10. Shipkova M, Armstrong VW, Weber L et al. Pharmacokinetics and protein adduct formation of the pharmacologically active acyl glucuronide metabolite of mycophenolic acid in pediatric renal transplant recipients. *Ther Drug Monit* 2002, 24:390-399.
11. Kuypers DRJ, Vanrenterghem Y, Squifflet JP et al. Twelve-month evaluation of the clinical pharmacokinetics of total and free mycophenolic acid and its glucuronide metabolites in renal allograft recipients on low dose tacrolimus in combination with mycophenolate mofetil. *Ther Drug Monit* 2003; 25:609-622.
12. Henderson DR, Friedman SB, Harris JD, et al. CEDIA, a new homogeneous immunoassay system. *Clin chem.* 1986; 32: 1637-1641.
13. De Loor H, Naesens M, Verbeke K, Vanrenterghem Y, Kuypers DR. Stability of mycophenolic acid and glucuronide metabolites in human plasma and the impact of deproteinization methodology. *Clinica chimica Acta.* 2008;389(1-2):87-92.
14. Data on file at Microgenics Corporation.
15. Shaw LM, Nicholls A, Hale M, Armstrong VW, Oellerich M, et al. Therapeutic Monitoring of Mycophenolic Acid, A Consensus Panel Report. *Clin Biochem.* 1998; 31(5): 317-332.
16. Kuypers D, de Jonge H, Naesens M, et al. Current target ranges of mycophenolic acid exposure and drug-related adverse events: A 5-year, open-label, prospective, clinical follow-up study in renal allograft recipients. *Clinical Therapeutics.* 2008; 30(4): 673-683.
17. Weber LT, Shipkova M, Armstrong VW, et al. Comparison of the Emit Immunoassay with HPLC for Therapeutic Drug Monitoring of Mycophenolic Acid in Pediatric Renal-Transplant Recipients on Mycophenolate Mofetil Therapy. *Clin Chem.* 2002; 48(3): 517-525.
18. Kaczmarek I, Bigdeli AK, Vogeser M, et al. Defining Algorithms for Efficient Therapeutic Drug Monitoring of Mycophenolate Mofetil in Heart Transplant Recipients. Ther Drug Monit. 2008; 30(4): 419-427.
19. Van Gelder T, Meur YL, Shaw LM, et al. Therapeutic Drug Monitoring of Mycophenolate Mofetil in Transplantation. *Ther Drug Monit.* 2006; 28(2): 145-154.
20. Cox VC and Ensom MHH. Mycophenolate Mofetil for Solid Organ Transplantation: Does the Evidence Support the Need for Clinical Pharmacokinetic Monitoring? *Ther Drug Monit.* 2003; 25: 137-157.

Rejstřík:
http://www.thermofisher.com/symbols-glossary

Microgenics Corporation
46500 Kato Road
Fremont, CA 94538 USA
Zákaznická a technická podpora v USA:
1-800-232-3342

EC REP
B·R·A·H·M·S GmbH
Neuendorfstrasse 25
16761 Hennigsdorf, Germany

Aktualizace příbalových letáků naleznete na internetové adrese:
www.thermoscientific.com/diagnostics.

Ostatní země:
Obraťte se prosím na zástupce společnosti Thermo Fisher Scientific.

CEDIA je registrovaná ochranná známka společnosti Roche Diagnostics.

10009470-14-CS
2024 01

Thermo SCIENTIFIC