

IVD Til in vitro-diagnostisk anvendelse

Rx Only

REF 100276

Tilslaget anvendelse

CEDIA® Mycophenolic Acid (MPA) Assay er medicinsk udstyr til in vitro-diagnostik, som er beregnet til kvantitativ måling af mycophenolsyre i humant plasma med automatiserede, kliniske kemianalysatorer, som hjælp til administration af mycophenolsyrebehandling hos nyre- eller hjertetransplanterede patienter.

Oversigt over og forklaring på testen

Mycophenolsyre (MPA), metaboliseret fra pro-drug mycophenolatmofetil (MMF, CellCept®) eller mycophenolatnatrium, anvendes i stort omfang til forebyggelse af afstødning hos nyre-, hjerte- eller levertransplanterede patienter.^{1,5} Efter administration absorberes MMF og mycophenolatnatrium hurtigt og ekstensivt og hydrolyseres til MPA.^{1,4} Biokemisk set er MPA en kraftig og specifik inhibitor af inosin-monophosphat dehydrogenase (IMPDH), som er et enzym til de novo-purinsyntesen, der anvendes af B- og T-lymfocytter.^{1,6} MPA's inhibition af IMPDH undertrykker B- og T-celleproliferation på grund af deres afhængighed af de novo-purinsyntesen og medfører derfor immunosuppression. Ved klinisk relevante koncentrationer er MPA ca. 97 % bundet til humant serumalbumin med en lav dissociationskonstant på 13 µM^{7,8}. I patienter metaboliseres MPA yderligere af UDP-glucuronyltransferase hovedsageligt til MPAG, som er MPA's phenolglucuronid, der er farmakologisk inaktiv,^{1,3} og i mindre grad til MPA's acylglucuronid (AcMPAG). Der er bred variation fra patient til patient i forholdet mellem AcMPAG og MPA^{9,11}, som kan være berørt af samtidig administrerede lægemidler, tidspunktet for prøvetagning eller andre faktorer. Det molære forhold mellem AcMPAG og MPA baseret på AUC blev af Tedesco-Silva et al. påvist at være omkring 17-20 %. (26-31 % efter vægt⁹ og omkring 10 % af Shipkova et al. (13-17 % efter vægt)¹⁰. Et forhold på 5,7-15,4 % blev observeret af Kuypers et al.¹¹ Monitorering af MPA kan være vigtig for den mest virkningsfulde brug af lægemidlet samt for at minimere bivirkningerne for patienterne.^{1,4}

CEDIA MPA Assay bruger rekombinant DNA-teknologi (US-patentnr. 4708929) til at skabe et unikt, homogent enzymimmunoanalyse-system.¹² Analysen er baseret på enzymet β-galactosidase, som genteknologisk er spaltet i to inaktive fragmenter, der kaldes enzymdonor (ED) og enzymacceptor (EA). Disse fragmenter rekombineres spontant og danner fuldt aktive enzymer, som i analyseformat spalter et substrat, hvorved der sker en farveændring, som kan måles spektrofotometrisk.

I analysen konkurrerer analytten i prøven med den analyt, der er konjugeret med ED af β-galactosidase, om et begrænset antal antistofbindingspladser. Hvis der er analyt i prøven, binder den sig til antistoffet, hvorefter ED konjugeres frit for at danne aktive enzymer med EA. Hvis der ikke er analyt i prøven, binder antistoffet sig til analyt konjugeret med ED, hvorved rekombinationen af ED til EA hæmmes, og der ikke dannes aktivt enzym. Mængden af dannet, aktivt enzym og den deraf følgende absorptionsændring er direkte proportional med mængden af stoffet i prøven.

Reagenser/kalibratører

- 1 EA-rekonstitutionsbuffer:** Indeholder TES {N-[Tris (hydroxymethyl) methyl]-2-aminoethansulfonsyre}, anti-MPA polyklonale antistoffer, stabilisator og konserveringsmiddel (1 x 26 mL).
- 1a EA-reagens:** Indeholder 0,118 g/L enzymacceptor (mikrobiel), buffersalte og konserveringsmiddel (frysetørret).
- 2 ED-rekonstitutionsbuffer:** Indeholder kaliumphosphat, detergent og konserveringsmiddel (1 x 11 mL).
- 2a ED-reagens:** Indeholder 58 µg/L MPA-konjugeret enzymdonor (mikrobiel), 3,0 g/L chlorphenol rød-β-D-galactopyranosid, stabilisatorer og konserveringsmiddel (frysetørret).

Yderligere materialer, som medfølger:

To (2) tomme 20 ml flasker.

Yderligere nødvendige materialer (som ikke medfølger):

REF	Beskrivelse af kitter
100277	CEDIA® Mycophenolic Acid Calibrator Kit
100278	MAS® Mycophenolic Acid Control 1 Kit
100279	MAS Mycophenolic Acid Control 2 Kit
100280	MAS Mycophenolic Acid Control 3 Kit

Automatiseret, klinisk kemianalysator

Forsigtighedsregler og advarsler

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

FORSIGTIG: Materialer af human oprindelse, som anvendes i formuleringen af MAS MPA-kontroller, blev testet for HIV1 og 2, Hepatitis B og Hepatitis C med FDA-godkendte metoder, og resultaterne var negative. Da ingen testmetode imidlertid kan udelukke den potentielle risiko for infektion med absolut sikkerhed, skal materialet håndteres, som om det var infektiøst, i henhold til standarderne fra OSHA om blodbårne patogener. I tilfælde af eksponering skal retningslinjerne fra de ansvarlige sundhedsmyndigheder følges.

FARE: Pulverreagens indeholder ≤ 56 % w/w bovint serumalbumin (BSA) og ≤ 2,0% w/w natriumazid. Flydende reagens indeholder ≤ 1,0 % bovint serum, ≤ 0,3 % natriumazid og ≤ 0,1 % lægemiddelspecifikt antistof samt ≤ 2,0 % antisera (ged).

H317 – Kan forårsage allergisk hudreaktion.

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

EUH032 – Udvikler meget giftig gas ved kontakt med syre.

Undgå indånding af pulver/tåge/damp/spray. Tilsmudset arbejdstøj bør ikke fjernes fra arbejdspladsen. Bær beskyttelse/handsker/øjensbeskyttelse/ansigtsbeskyttelse. Ved utilstrækkelig udluftning anvendes åndedrætsværn. Ved kontakt med huden: Vask med rigeligt 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. Ved hudirritation eller udslet: Søg lægehjælp. Ved luftvejssymptomer: Ring til en SKADESTUE eller læge. Vask kontamineret tøj, før det bruges igen. Bortskaf indholdet/holderen i henhold til lokale, regionale, nationale og internationale forordninger.

Klargøring af reagens

Se det instrumentspecifikke applikationsark for analyseparametre. Klargør de følgende opløsninger med afkølede (2-8 °C) reagenser og buffere. Tag kittet fra køl umiddelbart før klargøringen af brugsopløsningerne.

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).

Klargør reagenserne i den følgende rækkefølge for at minimere den eventuelle kontaminering.

R2-enzymdonoropløsning: Forbind flaske 2a (ED-reagens) med flaske 2 (ED-rekonstitutionsbuffer) med en af de medfølgende adaptere. Bland materialerne ved at vende dem forsigtigt på hovedet, og sørg for, at alt det frysetørrede materiale fra flaske 2a overføres til flaske 2. **Undgå, at der dannes skum.** Fjern flaske 2a og adapteren fra flaske 2, og kassér dem. Sæt hætte på den fyldte flaske 2, og lad den stå i ca. 5 minutter ved stuetemperatur (15-25 °C). Bland forsigtigt igen, og registrér rekonstitutionsdatoen på flaskens etiket. Placer flasken direkte i analysatorens reagenskammer eller på køl (2-8 °C), og lad den stå i 15 minutter før brug.

R1-enzymacceptoropløsning: Forbind flaske 1a (EA-reagens) med flaske 1 (EA-rekonstitutionsbuffer) med en af de medfølgende adaptere. Bland materialerne ved at vende dem forsigtigt på hovedet, og sørg for, at alt det frysetørrede materiale fra flaske 1a overføres til flaske 1. **Undgå, at der dannes skum.** Fjern flaske 1a fra adapteren, og kassér den. Sæt hætte på den fyldte flaske 1, og lad den stå i ca. 5 minutter ved stuetemperatur (15-25 °C). Bland forsigtigt igen, og registrér rekonstitutionsdatoen på flaskens etiket. Placer flasken direkte i analysatorens reagenskammer eller på køl (2-8 °C), og lad den stå i 15 minutter før brug.

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

Bemærkning 1: De komponenter, der medfølger i dette kit, er beregnet til brug som en samlet enhed. Bland ikke komponenter fra forskellige lot af CEDIA® MPA Assay-kits eller andre CEDIA-kits.

Bemærkning 2: Undgå krydskontaminering af reagenser ved at matche reagenshætteerne med den korrekte reagensflaske. R2-opløsningen (ED-reagens) skal have en orange gul farve. En rød eller rødilla farve indikerer, at reagenset er blevet kontamineret og skal kasseres.

Bemærkning 3: R1- og R2-opløsningerne skal have den opbevaringstemperatur, der er i analysatorens reagenskammer, for analysen udføres. Se det analysatorspecifikke applikationsark for at få yderligere oplysninger.

Bemærkning 4: For at sikre stabiliteten af det rekonstituerede EA-reagens skal det beskyttes mod længerevarende kontinuerlig eksponering for kraftigt lys.

Opbevaringsforhold

Opbevar komponenterne ved den korrekte temperatur. **MÅ IKKE NEDFRYSES.** For oplysninger om stabiliteten af de uåbnede komponenter henvises til udløbsdatoen på etiketterne på boksen eller flasken.

R1-opløsning: 60 dage på køl eller ved 2-8 °C

R2-opløsning: 60 dage på køl eller ved 2-8 °C

Prøvetagning og -håndtering

Brug Na₂-EDTA eller K₂-EDTA plasmaprøver. Vær omhyggelig med at bevare prøvens integritet fra prøvetagningstidspunktet til udførelse af analysen. Prøverne skal mærkes med både tidspunktet for blodprøvetagning og tidspunktet for sidste administration af lægemidlet. Prøverne skal lukkes med hætte og analyseres inden for 14 dage ved opbevaring ved 2-8 °C (godkendelseskriterier på +/- 10 % genfindning) eller inden for 5 måneder ved opbevaring ved ≤ -20 °C.^{4,13} Undgå gentagen optagning og frysning. Inducer ikke skumdannelse i prøverne.

Stregkodeanvendelse: Reagensetiketter har en dedikeret systemstregkode, som de fleste analysatorer vil ignorere, hvis den ikke genkendes. Hvis analysatoren returnerer en fejlkode, skal stregkoden dækkes med gennemfarvet tape. Kontakt teknisk service, hvis du har behov for hjælp.

Analyseprocedure

Kalibrering

CEDIA MPA Assay danner en standardkurve med de relevante CEDIA MPA-kalibratorer. For analysering af patientprøver skal analysekalibreringen valideres ved at teste en eller flere kontroller med genfindingsintervaller fastlagt for CEDIA MPA Assay.

Bemærk: Der medfølger et kort med kalibratorværditildelinger i hvert CEDIA MPA Calibrator-kit. Før et nyt kit tages i brug, skal kemiparametrene kontrolleres for at sikre, at kalibratorkoncentrationerne matcher de værdier, der er trykt på værditildelingskortet.

Kalibreringsfrekvens

En ny kalibrering anbefales

- som påkrævet af laboratoriets kvalitetskontrolprocedurer
- efter udskiftning af en reagensflaske
- efter udskiftning af kalibrator- eller reagens(kit)lot
- efter udførelse af den månedlige instrumentvedligeholdelse.

Rapporterbart interval

Det rapporterbare interval for CEDIA MPA Assay er 0,3 til 10 µg/mL.

Prøver uden for interval

Prøver, som kvantificerer > 10 µg/mL, kan rapporteres som "koncentration > 10 µg/mL" eller fortyndes med én del oprindelig prøve og én del negativ kalibrator og analyseres igen. Den værdi, der opnås ved genanalyse, skal udledes på følgende måde:

$$\text{Faktisk værdi} = 2 \times \text{fortyndet værdi}$$

Prøver med et resultat under analysens funktionelle sensitivitet skal rapporteres som < 0,3 µg/mL.

Kvalitetskontrol og kalibrering

Hvert laboratorium skal fastlægge sin egen kontrolfrekvens. I henhold til god laboratoriepraksis skal der foretages test af mindst to koncentrationer (f.eks. lave og høje medicinske beslutningspunkter) for kvalitetskontrol hver dag, der analyseres patientprøver, og hver gang der foretages en kalibrering. Overvåg kontrolværdierne for eventuelle tendenser eller ændringer. Hvis der detekteres eventuelle tendenser eller ændringer, eller hvis kontrollen ikke genoprettes inden for det angivne interval, skal alle driftsparametrene evalueres. Kontakt teknisk support hos Microgenics for yderligere assistance og anbefalinger om egnet kontrolmateriale. Alle kvalitetskontroller skal udføres i henhold til lokale, statslige og/eller nationale regler eller godkendelseskrav.

Bemærk: Vurder kontrolmål og -intervaller igen efter udskiftning af reagens(kit)lot.

Begrænsninger og interfererende stoffer

Ydelsesegenskaber for CEDIA® MPA Assay er ikke blevet fastlagt for andre kropsvæsker end humant plasma.

Godkendelseskriterier: For oplysningerne om interferens nedenfor blev ydelsen anset for at være godkendt (ingen signifikant interferens) med MPA-genfindning på ± 0,3 µg/mL ved indledende koncentrationer på < 3 µg/mL eller ± 10 % ved indledende koncentrationer på > 3 µg/mL.

Icterus (gulst): Ingen signifikant interferens fra ukonjugeret bilirubin op til en koncentration på 20 mg/dL.

Lipæmi: Ingen signifikant interferens fra triglycerider op til en koncentration på 1600 mg/dL og fra kolesterol op til 400 mg/dL.

Total protein: Ingen signifikant interferens fra total protein op til 10 g/dL.

Rheumafaktor: Ingen signifikant interferens fra rheumafaktor op til en koncentration på 2000 IE/mL.

Hæmoglobin: Ingen signifikant interferens fra hæmoglobin op til en koncentration på 1000 mg/dL.

EDTA-koncentration: Plasmaprøver opsamlet i rør med EDTA-antikoagulan blev anbefalet til MPA-test.¹⁵ Der sås ingen signifikant interferens med den normale mængde prøver opsamlet i VACUTAINER® (lilla prop). Hvis den opsamlede prøve fylder mindre end 1/3 af røret, vil den resulterende høje EDTA-koncentration medføre en relativ overvurdering af MPA-koncentrationen.

Andre antikoagulantia: Plasma med EDTA som antikoagulan er den foretrukne form til MPA-måling, men heparin blev også testet for interferens. Der sås ingen signifikant interferens fra disse antikoagulanter. For alle antikoagulantia gælder, at ingen af de opsamlede prøver må fylde mindre end 1/3 af røret til CEDIA MPA Assay, da det som regel giver en højere genfindning af MPA.

Antistoffer mod E. coli β-galactosidase: Forekomsten af patienter med antistoffer mod E. coli β-galactosidase er ekstremt lav. Nogle prøver indeholdende sådanne antistoffer kan imidlertid frembringe fejlagtigt høje koncentrationer af MPA, hvilket kan være inkonsekvent med patientens kliniske profil. Hvis du har mistanke om, at dette forekommer, skal du kontakte teknisk service hos Microgenics for assistance.

Begrænsninger – forskelle og variation i analyserne

Forskellige immunanalyser kan give variable resultater for den samme prøve på grund af analyse-specifikke variationer i metabolitternes krydsreaktivitet. Patienter med nedsat clearance (f.eks. nyreinsufficiens) kan vise den største variation. For sådanne patienter kan brugen af denne analyse støttes af en kromatografisk metode, som er specifik for MPA. På grund af den potentielle bias eller spredning i forbindelse med sammenligning af CEDIA MPA Assay og HPLC til påvisning af MPA i prøver er det vigtigt, at hvert laboratorium fastlægger sit eget terapeutiske interval baseret på den specifikke patientpopulation.

Begrænsninger – AcMPAG-krydsreaktivitet

Analysen havde en krydsreaktivitet på 158 % med AcMPAG, hvilket kan medføre en positiv bias i forhold til metoder som f.eks. LC-MS/MS, der ikke har krydsreaktivitet. Bias i forhold til LCMS for en hvilken som helst individuel patientprøve er delvis relateret til koncentrationen af AcMPAG i den pågældende prøve.

Forventede værdier

Det optimale terapeutiske interval for MPA i plasma er ikke blevet fastlagt i fuldt omfang. Desuden kan optimale intervaller for patientkoncentration af MPA variere afhængigt af den specifikke analyse og dens metabolit-krydsreaktiviteter (se afsnittet om krydsreaktivitet nedenfor for at få oplysninger om krydsreaktiviteter observeret med denne analyse). Derfor skal der fastlægges optimale intervaller for hver kommerciel test; værdier fra forskellige analysemetoder kan ikke bruges indbyrdes uskifteligt, og der må ikke anvendes korrektionsfaktorer. Laboratorierne skal medtage oplysninger om den anvendte analyse i patientjournalerne som en hjælp til fortolkning af resultaterne.

Optimale intervaller afhænger af typen af transplantation og samtidigt administrerede lægemidler samt af patientens kliniske tilstand, individuelle forskelle i sensitivitet over for MPA's immunsuppressive og toksiske virkninger, tidspunktet efter transplantation samt en række andre faktorer. Individuelle MPA-værdier kan ikke bruges som eneste indikator for at ændre behandlingsregimen, og der skal foretages en grundig klinisk vurdering af den enkelte patient, før der foretages ændringer i behandlingsregimen. Den enkelte institution skal fastlægge de optimale intervaller på baggrund af den specifikke analyse, der anvendes, samt andre faktorer, der er relevante for patientpopulationen.

Eksempler på litteratur, der omhandler observerede optimale intervaller for MPA, er medtaget i referencerne.¹⁶⁻²⁰ Der bør gives opmærksomhed til f.eks. specifikke analyser, specifikke kliniske egenskaber samt tidspunkter for prøvetagning i disse referencer.

Specifikke ydelsesegenskaber

Typiske ydelsesdata for CEDIA MPA Assay på Hitachi 917-analysatoren er anført nedenfor.¹⁰ Resultater opnået på de enkelte laboratorier kan afvige fra disse data. Se den analysatorspecifikke applikationsprotokol eller kontakt teknisk support hos Microgenics for at få yderligere analysatorspecifikke ydelsesdata.

Præcision

Der blev udført studier af præcisionen inden for kørslen og i alt (reproducerbarhedsstudier) med prøver fra transplanterede patienter, som fik MMF, plasma tilsat MPA samt kontroller. Pulje 2 bestod af prøver fra transplanterede patienter, og pulje 1 og 3 er MPA-negative plasmaprøver tilsat MPA. Alle prøver blev analyseret på i alt 21 kørsler i løbet af 11 dage med den modificerede protokol fra CLSI (EP5A). Der blev udført kalibrering for hver kørsel. Resultaterne vises i tabellen nedenfor.

Analys præcision inden for kørslen og i alt (reproducerbarhed)

Prøve	N	Gennemsnit	Inden for kørslen		Kørsler i alt	
			SD	CV%	SD	CV%
Patientpulje 1	126	1,0	0,06	5,6	0,08	7,7
Patientpulje 2	126	2,4	0,07	2,8	0,09	4,0
Patientpulje 3	126	6,0	0,09	1,5	0,14	2,3
Kontrol 1	126	1,1	0,06	5,5	0,10	9,5
Kontrol 2	126	2,7	0,06	2,2	0,13	4,8
Kontrol 3	126	5,9	0,12	2,0	0,20	3,3

Linearitet

For at vurdere analysens linearitet blev en patientplasmaprøve med højt indhold fortyndet med en MPA-fri plasmaprøve for at generere en række prøver i hele analysens dynamiske område. Hver prøve blev testet i replikater af 5, og middelværdierne blev anvendt som de målte resultater. Den procentvise genfindning blev derefter bestemt ved at dividere den observerede MPA-koncentration med den forventede koncentration. De forventede koncentrationer blev bestemt med de højeste testede koncentrationer gange en fortyndingsfaktor.

Fortyndede prøver	Forventet værdi (µg/mL)	Målt værdi (µg/mL)	Genfindning (%)
Niveau 1	9,8	9,8	-
Niveau 2	7,4	7,4	100
Niveau 3	4,9	4,9	100
Niveau 4	3,4	3,3	97
Niveau 5	2,5	2,3	92
Niveau 6	1,0	0,9	90
Niveau 7	0,5	0,4	80
Niveau 8	0,0	0,0	-

Genfinding

For at vurdere analysens genfinding blev MPA tilsat til normalt MPA-frit plasma og MPA-holdige prøver fra transplanterede patienter. Prøven blev testet i 21 replikater for normalt plasma og 5 replikater for transplantationsprøver. Genfinding blev beregnet ved at dividere den observerede koncentration af hver prøve med den forventede koncentration af tilsat MPA plus MPA oprindeligt til stede i prøverne.

MPA-frit plasma

Forventet værdi (µg/mL)	Målt værdi (µg/mL)	Genfinding (%)
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

Plasma fra transplanterede patienter

Forventet værdi (µg/mL)	Målt værdi (µg/mL)	Genfinding (%)
Patient 1		
0,5	0,5	-
1,0	1,0	100
2,5	2,6	104
Patient 2		
2,4	2,4	-
3,4	3,3	97
6,9	6,8	99

Specificitet

Forskellige koncentrationer af MPA-glucuronid-metabolitter blev tilsat til plasma indeholdende MPA til krydsreaktivitetstesten. Den anslåede krydsreaktivitet for stofferne blev beregnet med den angivne formel, og resultaterne vises nedenfor.

$$\frac{(\text{målt koncentration} - \text{kontrolkoncentration}) \times 100 \%}{\text{testet krydsreaktant-koncentration}}$$

Krydsreaktivitet med MPA-metabolitter

Stof	Testet koncentration (µg/mL)	Krydsreaktivitet (%)
7-O-glucuronid MPA (MPAG)	1000	0,0
Acylglucuronid MPA (AcMPAG)	10,0	164,0
	3,0	170,0
	1,8	144,4
	0,9	177,8
	0,3	133,3
		Gennemsnit 158

Bemærk: På grund af krydsreaktiviteten med AcMPAG i CEDIA MPA Assay forventes det, at der vil være en potentiel positiv bias mellem CEDIA MPA Assay og LC-MS/MS.

Andre immunsuppressiva blev testet for krydsreaktivitet med analysen. De nedenfor anførte stoffer viste ingen krydsreaktivitet med CEDIA MPA Assay i den testede koncentration.

Stoffer	Testet koncentration, µg/mL
Sirolimus	0,3
Tacrolimus	0,3
Ciclosporin	10

Almindelige lægemidler blev testet i MPA-frit plasma for krydsreaktivitet med analysen. De nedenfor anførte stoffer viste ingen krydsreaktivitet med CEDIA MPA Assay i den testede koncentration.

Stoffer	Testet koncentration, µg/mL
Acetaminophen	100
N-acetylprocainamid	100
Aciclovir	100
Amikacin	100
Amphotericin B	50
Ampicillin	100
Azathioprin	100
Carbamazepin	100
Chloramphenicol	100
Cimetidin	100
Ciprofloxacin	100
Digoxin	10
Digitoxin	10
Disopyramid	100
Erythromycin	100
Fluconazol	100
Flucytosin	100
Furosemid	100
Ganciclovir	100
Gentamicin	100
Hydrocortison	100
Itraconazol	100
Kanamycin A	100
Kanamycin B	100
Ketoconazol	100
Lidokain	100
Methylprednisolon	100
Morfin	100
Penicillin	100
Phenobarbital	100
Phenytoin	100
Prazosin	100
Prednisolon	100
Prednison	100
Procainamid	100
Quinidin	100
Rifampicin	60
Natriumsalicylat	50
Spectinomycin	100
Streptomycin	100
Theophyllin	100
Tobramycin	100
Triamteren	100
Valproinsyre	100
Vancomycin	100
Verapamil	100

Mindste påviselige dosis

Den mindste påviselige dosis (LDD, Least Detectable Dose) defineres som den laveste koncentration, der kan skelnes fra nul med 95 % konfidens. Enogtyve MPA-negative plasmaprøver blev testet for den mindste påviselige dosis (LDD), og LDD er 0,2 µg/mL.

Funktionel sensitivitet

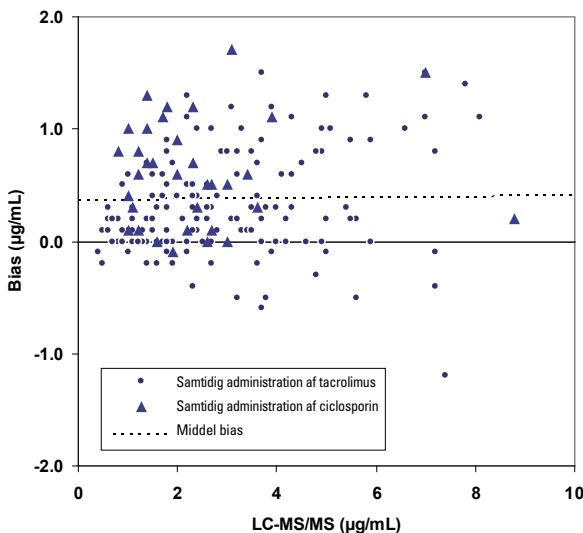
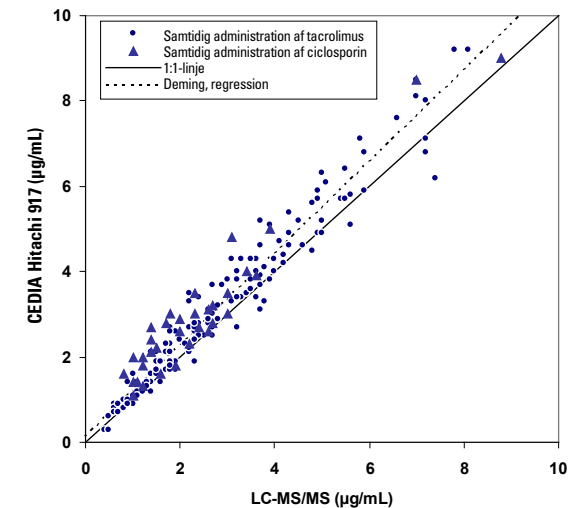
Den funktionelle sensitivitet, defineret som den laveste lægemiddellkoncentration, som giver en variationskoefficient (CV%) på < 20 %, er 0,3 µg/mL for CEDIA MPA Assay. Ved denne koncentration er der cirka 0,01 µg/mL bias, 104 % genfinding og 17,6 % CV.

Metodesammenligning

I alt 188 præ-dosis-prøver fra voksne transplanterede patienter, som fik behandling med mycophenolatmofetil eller mycophenolatnatrium, blev testet i et metodesammenligningsstudie med LC-MS/MS som referencemetode. Tabellen nedenfor giver en oversigt over resultatet af studiet, med separat analyse efter transplantationstype og samlet ved brug af EP Evaluator. I kolonnen med regressionsmetoden vises resultaterne for hældning og skæringspunkt med 95 % konfidensintervaller i parentes.

Prøve	N	Regressionsmetode		r
Plasma, hjerte	96	Mindste kvadrater, hældning	1,114 (1,061 til 1,166)	0,9743
		Mindste kvadrater, skæringspunkt	0,20 (0,05 til 0,36)	
Plasma, nyre	92	Deming, hældning	1,147 (1,094 til 1,200)	0,9711
		Deming, skæringspunkt	0,12 (-0,04 til 0,28)	
Plasma, alle	188	Mindste kvadrater, hældning	1,127 (0,974 til 1,080)	0,9698
		Mindste kvadrater, skæringspunkt	0,16 (-0,03 til 0,36)	
		Deming, hældning	1,060 (1,006 til 1,113)	
		Deming, skæringspunkt	0,06 (-0,13 til 0,25)	
		Mindste kvadrater, hældning	1,054 (1,015 til 1,092)	
		Mindste kvadrater, skæringspunkt	0,22 (0,09 til 0,34)	
		Deming, hældning	1,089 (1,051 til 1,128)	
		Deming, skæringspunkt	0,12 (-0,01 til 0,25)	

Størstedelen af patienterne fik samtidigt administreret tacrolimus (n=153), vist som cirkler i graferne nedenfor. De andre fik samtidigt administreret ciclosporin (n=34), vist som trekante i graferne nedenfor.



N = 188
Middel (Y-X) = 0,37
SD (Y-X) = 0,47
1,96 SD = 0,92
Middel + 1,96 SD = 1,29
Middel - 1,96 SD = -0,55

Referencer

- Shaw LM, Sollinger HW, Halloran P, et al. Mycophenolate mofetil: A report of the consensus panel. *Ther Drug Monit.* 1995; 17: 690-699.
- Shaw LM, Korecka M, Breen RV, et al. Analysis, pharmacokinetics and therapeutic drug monitoring of mycophenolic acid. *Clin Biochem.* 1998; 31(5): 323-328.
- 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.
- 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.
- Physicians' Desk Reference, 58th ed. Thomson PDR at Montvale, NJ. 2004; *CellCept*®: 2884-2891.
- 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.
- Nowak I, Shaw LM. Mycophenolic acid binding to human serum albumin: characterization and relationship to pharmacodynamics. *Clin Chem.* 1995; 41: 1011-1017.
- Shaw LM, Nowak I. Mycophenolic acid: Measurement and relationship to pharmacological effects. *Ther Drug Monit.* 1995; 17: 685-689.
- 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.
- 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.
- 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.
- Henderson DR, Friedman SB, Harris JD, et al. CEDIA, a new homogeneous immunoassay system. *Clin chem.* 1986; 32: 1637-1641.
- 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.
- Data on file at Microgenics Corporation.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.

Symbolforklaring:

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



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



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



Se opdateringer til indlægsedlen på:
www.thermoscientific.com/diagnostics

Andre lande:

Kontakt den lokale Thermo Fisher Scientific-repræsentant.

CEDIA er et registreret varemærke tilhørende Roche Diagnostics.

10009470-11-DA
2017 09

Thermo
SCIENTIFIC