

IVD Per uso diagnostico in vitro

Rx Only

REF 100276

Uso previsto

Il dosaggio di acido micofenolico (MPA) CEDIA® è un dispositivo medico-diagnostico in vitro per la misurazione quantitativa dell'acido micofenolico nel plasma umano mediante analizzatori chimico-clinici automatizzati, utilizzato come ausilio nella gestione della terapia con acido micofenolico in pazienti sottoposti a trapianto renale e cardiaco.

Sommario e spiegazione del test

L'acido micofenolico (MPA), metabolizzato dal profarmaco micofenolato mofetil (MMF, CellCept®) o sodio micofenolato, è ampiamente utilizzato per la prevenzione del rigetto in pazienti sottoposti a trapianto di rene, cuore o fegato¹⁻⁵. Dopo la somministrazione, l'MMF e il sodio micofenolato vengono rapidamente e ampiamente assorbiti e idrolizzati in MPA¹⁻⁴. Da un punto di vista biochimico, l'MPA è un potente e specifico inibitore dell'inosina monofosfato deidrogenasi (IMPDH), un enzima per la sintesi de novo delle purine utilizzato dai linfociti B e T¹⁻⁶. L'inibizione dell'IMPDH da parte dell'MPA sopprime la proliferazione delle cellule B e T a causa della loro dipendenza dalla sintesi de novo delle purine e quindi provoca immunosoppressione. A concentrazioni clinicamente rilevanti, l'MPA è legato al 97% circa all'albumina del siero umano con bassa costante di dissociazione a $13 \mu\text{M}$ ^{3,7-8}. Nei pazienti, l'MPA viene ulteriormente metabolizzato dall'UDP-glucuronil transferasi prevalentemente in MPAG, il glucuronide fenolico dell'MPA, farmacologicamente inattivo¹⁻³ e, in misura minore, nell'acil-glucuronide dell'MPA (AcMPAG). Esiste un'ampia variazione inter-paziente nel rapporto AcMPAG/MPA⁹⁻¹¹ che può essere influenzato da farmaci co-somministrati, tempo di campionamento o altri fattori. Il rapporto molare AcMPAG/MPA basato su AUC è risultato di circa 17-20% secondo Tedesco-Silva et al. (26-31% in peso)⁹ e di circa il 10% secondo Shpkova et al. (13-17% in peso)¹⁰. Un rapporto di 5,7-15,4% è stato osservato da Kuypers et al.¹¹. Il monitoraggio dell'MPA può essere importante per un utilizzo efficace del farmaco e per ridurre al minimo gli effetti collaterali avversi nei pazienti^{1,4}.

Il dosaggio di MPA CEDIA utilizza la tecnologia del DNA ricombinante (brevetto statunitense n. 4708929) per produrre un unico sistema omogeneo di immunodosaggio enzimatico¹². L'analisi è basata sull'enzima β -galattosidasi, che è stato geneticamente modificato in due frammenti inattivi denominati donatore enzimatico (ED) e accettore enzimatico (EA). Questi frammenti si riassociano spontaneamente per formare enzimi pienamente attivi i quali, nel formato di analisi, scindono un substrato e danno luogo ad una variazione cromatica misurabile tramite spettrofotometria.

Nell'analisi, l'analita presente nel campione compete con l'analita coniugato all'ED della β -galattosidasi per un numero limitato di siti di legame anticorpale. Se l'analita è presente nel campione, esso si lega all'anticorpo lasciando l'analita coniugato all'ED libero di formare enzimi attivi con l'EA. Se l'analita non è presente nel campione, l'anticorpo si lega all'analita coniugato all'ED, inibendo la riassociazione di ED ed EA, quindi non si verifica la formazione di enzimi attivi. La quantità di enzima attivo formata e la risultante variazione di assorbanza sono direttamente proporzionali alla quantità di sostanza presente nel campione.

Reagenti/Calibratori

1 Tampono di ricostituzione per EA: contiene TES {N-[Tris (idrossimetil) metil]-2-amminoetano-acido solfonico}, anticorpi policlonali anti-MPA, stabilizzante e conservante (1 x 26 ml).

1a Reagente per EA: contiene 0,118 g/l di accettore enzimatico (microbico), sali tampone e conservante (liofilizzato).

2 Tampono di ricostituzione per ED: contiene fosfato di potassio, detergente e conservante (1 x 11 ml).

2a Reagente per ED: contiene 58 $\mu\text{g/l}$ di donatore enzimatico coniugato all'MPA (microbico), 3,0 g/l di rosso clorofenolo- β -D-galattopiranoside, stabilizzanti e conservante (liofilizzato).

Ulteriori materiali forniti:

Due (2) flaconi vuoti da 20 mL.

Ulteriori materiali necessari (ma non forniti):

REF	Descrizione del kit
100277	Kit di calibratori dell'acido micofenolico CEDIA®
100278	Kit del controllo 1 dell'acido micofenolico MAS®
100279	Kit del controllo 2 dell'acido micofenolico MAS®
100280	Kit del controllo 3 dell'acido micofenolico MAS®

Analizzatore chimico-clinico automatizzato

⚠ Avvertenze e precauzioni

Adottare le normali precauzioni necessarie per la manipolazione di tutti i reagenti di laboratorio.

ATTENZIONE: I materiali di origine umana utilizzati nella formulazione dei controlli di MPA MAS, sono stati sottoposti ai test per HIV1 e 2, epatite B e C secondo procedure approvate dalla FDA, e sono risultati negativi. Tuttavia, poiché nessun test può escludere con assoluta certezza il rischio potenziale di infezione, il materiale deve essere manipolato come se fosse infetto secondo gli standard OSHA relativi ai patogeni trasmissibili per via ematica. Nel caso di esposizione, attenersi alle indicazioni in merito degli enti sanitari responsabili.

PERICOLO: il reagente in polvere contiene $\leq 56\%$ p/p di albumina sierica bovina (BSA) e $\leq 2,0\%$ p/p di sodio azide. Il reagente liquido contiene $\leq 1,0\%$ p/p di siero bovino, $\leq 0,3\%$ di sodio azide, $\leq 0,1\%$ di anticorpo specifico del farmaco e $\leq 2,0\%$ di antisiero (capra).

H317 - Può provocare una reazione allergica cutanea.

H334 - Può provocare sintomi allergici o asmatici o difficoltà respiratorie se inalato.

EUH032 - A contatto con acidi libera gas molto tossici.

Non respirare polveri, nubi, vapori e spray. Gli indumenti da lavoro contaminati non devono essere portati fuori dal luogo di lavoro. Indossare guanti protettivi/Proteggere gli occhi/il viso. In caso di ventilazione insufficiente utilizzare un apparecchio respiratorio. In caso di contatto con la pelle: lavare abbondantemente con acqua e sapone. IN CASO DI INALAZIONE: se la respirazione è difficile, trasportare l'infortunato all'aria aperta e mantenerlo a riposo in posizione che favorisca la respirazione. In caso di irritazione o eruzione della pelle: consultare un medico. In caso di sintomi respiratori: contattare un CENTRO ANTIVELENI o un medico. Lavare gli indumenti contaminati prima di indossarli nuovamente. Smaltire il prodotto/recipiente nelle apposite aree in conformità alla regolamentazione locale/regionale/nazionale/internazionale.

Preparazione dei reagenti

Fare riferimento al foglio dell'applicazione specifico per lo strumento per i parametri del dosaggio. Preparare le soluzioni seguenti utilizzando reagenti e tamponi refrigerati (2-8 °C). Estrarre il kit dal frigorifero appena prima della preparazione delle soluzioni di lavoro.

In caso di fuoriuscite accidentali, pulire e smaltire il materiale in conformità alle SOP del laboratorio e alle normative vigenti.

Se la confezione arriva danneggiata, contattare il rappresentante locale dell'assistenza tecnica (fare riferimento al retro di questo foglietto illustrativo).

Preparare i reagenti nell'ordine seguente per ridurre al minimo la possibilità di contaminazione.

Soluzione R2 di donatore enzimatico: collegare il flacone 2a (reagente per ED) al flacone 2 (tampone di ricostituzione per ED) usando uno degli adattatori forniti. Mescolare capovolgendo delicatamente, assicurandosi che tutto il materiale liofilizzato del flacone 2a si trasferisca nel flacone 2. **Evitare la formazione di schiuma.** Staccare il flacone 2a e l'adattatore dal flacone 2 e gettarli. Applicare il tappo sul flacone 2 pieno e lasciar riposare per circa 5 minuti a temperatura ambiente (15-25 °C). Rimiscelare delicatamente e indicare la data di ricostituzione sull'etichetta del flacone. Posizionare il flacone direttamente nello scomparto dei reagenti dell'analizzatore o nel frigorifero (2-8 °C) e lasciar riposare per 15 minuti prima dell'uso.

Soluzione R1 di accettore enzimatico: collegare il flacone 1a (reagente per EA) al flacone 1 (tampone di ricostituzione per EA) usando uno degli adattatori forniti. Mescolare capovolgendo delicatamente, assicurandosi che tutto il materiale liofilizzato del flacone 1a si trasferisca nel flacone 1. **Evitare la formazione di schiuma.** Staccare il flacone 1a dall'adattatore e poi gettarlo via. Applicare il tappo sul flacone 1 pieno e lasciar riposare per circa 5 minuti a temperatura ambiente (15-25 °C). Rimiscelare delicatamente e indicare la data di ricostituzione sull'etichetta del flacone. Posizionare il flacone direttamente nello scomparto dei reagenti dell'analizzatore o nel frigorifero (2-8 °C) e lasciar riposare per 15 minuti prima dell'uso.

Se l'analizzatore non può accogliere la dimensione del flacone 1, sono stati inclusi due (2) flaconi più piccoli vuoti trapezoidali. Travasare il contenuto del flacone 1 più grande in ciascuno dei 2 flaconi più piccoli, dividendo equamente il volume tra i due flaconi.

Nota 1 - I componenti forniti in questo kit sono previsti per l'uso concomitante. Non miscelare componenti di diversi lotti di kit del dosaggio di MPA CEDIA® o di altri kit CEDIA.

Nota 2 - Onde evitare la contaminazione crociata di reagenti applicare i tappi di reagente sul flacone corrispondente. La soluzione R2 (reagente per ED) deve essere giallo-arancione. La comparsa di un colore rosso o rosso porpora indica la contaminazione del reagente, che va quindi eliminato.

Nota 3 - Prima dell'esecuzione del dosaggio, le soluzioni R1 e R2 vanno portate alla temperatura dello scomparto dei reagenti dell'analizzatore. Per ulteriori informazioni, consultare il foglio applicativo relativo all'analizzatore in dotazione.

Nota 4 - Per garantire la stabilità del reagente per EA ricostituito, non esporlo per un periodo prolungato all'azione diretta di forti sorgenti luminose.

Condizioni di conservazione

Conservare i componenti ad una temperatura adeguata. **NON CONGELARE.** Per il periodo di stabilità dei componenti non aperti, vedere la data di scadenza sulla confezione o sulle etichette dei flaconi.

Soluzione R1: 60 giorni refrigerata nell'analizzatore o a 2-8 °C

Soluzione R2: 60 giorni refrigerata nell'analizzatore o a 2-8 °C

Raccolta e manipolazione del campione

Utilizzare campioni di plasma Na₂EDTA o K₂EDTA. Per preservare l'integrità del campione dal momento della raccolta fino all'esecuzione del dosaggio, occorre usare cautela. I campioni devono essere contrassegnati da un'etichetta su cui è indicata l'ora del prelievo di sangue e l'ultima somministrazione di farmaci. Chiudere con l'apposito tappo i contenitori dei campioni ed eseguire l'analisi entro 14 giorni in caso di conservazione a 2-8 °C (criteri di accettazione di +/- 10% di recupero) o entro 5 mesi in caso di conservazione a ≤ -20 °C^{4,13}. Evitare di congelarli e scongelarli ripetutamente. Evitare la formazione di schiuma nei campioni.

Uso dei codici a barre: le etichette dei reagenti dispongono di un codice a barre del sistema dedicato che la maggior parte degli analizzatori ignora se non viene riconosciuto. Se l'analizzatore restituisce un codice di errore, ricoprire il codice a barre con nastro adesivo non trasparente. Se necessario, contattare l'assistenza tecnica.

Procedura di analisi

Calibrazione

Il dosaggio di MPA CEDIA produce una curva standard utilizzando gli appositi calibratori di MPA CEDIA. Prima di analizzare i campioni del paziente, confermare la calibrazione del dosaggio testando il/i controllo/i con i range di recupero stabiliti per il dosaggio di MPA CEDIA.

Nota - In ogni kit di calibratori di MPA CEDIA è inclusa una scheda di assegnazione di valori al calibratore. Prima di utilizzare un nuovo kit, controllare i propri parametri chimici per accertarsi che le concentrazioni del calibratore corrispondano ai valori stampati sulla scheda di assegnazione valori.

Frequenza di calibrazione

Si consiglia di ripetere la calibrazione nei seguenti casi.

- Se necessario dopo le procedure di controllo della qualità del proprio laboratorio, e
- Dopo la sostituzione del flacone di reagente
- Dopo la sostituzione di un lotto di calibratori o di reagenti (kit)
- Dopo l'esecuzione della manutenzione mensile dello strumento

Range refertabile

Il range refertabile per il dosaggio di MPA CEDIA è di 0,3-10 µg/ml.

Campioni che non rientrano nel range

I campioni quantizzati come > 10 µg/ml possono essere refertati come "concentrazione > 10 µg/ml" oppure diluiti (una parte di campione originale con una parte di calibratore negativo) e nuovamente analizzati. Il valore ottenuto durante la nuova analisi deve essere derivato come segue.

$$\text{Valore effettivo} = 2 \times \text{valore campione diluito}$$

I campioni con un risultato inferiore alla sensibilità funzionale del dosaggio devono essere refertati come < 0,3 µg/ml.

Controllo della qualità e calibrazione

Ciascun laboratorio deve definire la frequenza dei controlli di qualità. La buona prassi di laboratorio consiglia di analizzare almeno due concentrazioni (ad es. punti di decisione medici bassi e alti) del controllo di qualità ogni giorno che vengono analizzati i campioni dei pazienti e ogni volta che viene eseguita la calibrazione. Monitorare i valori dei controlli per individuare eventuali tendenze o deviazioni. Se si individuano tendenze o deviazioni, o se il controllo non recupera una quantità di farmaco entro il range specificato, esaminare tutti i parametri operativi. Per ulteriore assistenza e raccomandazioni sui materiali di controllo adeguati, contattare l'assistenza tecnica Microgenics. Tutti i requisiti di controllo della qualità vanno soddisfatti in conformità alle normative vigenti o ai requisiti per l'accreditamento.

Nota - Dopo la sostituzione di un lotto di reagenti (kit) rivalutare gli obiettivi e i range dei controlli.

Limiti-Sostanze interferenti

Le caratteristiche di prestazione del dosaggio di MPA CEDIA® non sono state stabilite per fluidi diversi dal plasma umano.

Criteri di accettazione: relativamente alle informazioni sull'interferenza riportate più avanti, le prestazioni sono state ritenute accettabili (nessuna interferenza significativa) quando il recupero di MPA è risultato pari a $\pm 0,3$ µg/ml a concentrazioni iniziali < 3 µg/ml o a $\pm 10\%$ delle concentrazioni iniziali > 3 µg/ml.

Iittero: nessuna significativa interferenza da bilirubina non coniugata fino a una concentrazione di 20 mg/dl.

Lipemia: nessuna significativa interferenza da trigliceridi fino a una concentrazione di 1600 mg/dl e da colesterolo fino a 400 mg/dl.

Proteine totali: nessuna significativa interferenza da proteine totali fino a 10 g/dl.

Fattore reumatoide: nessuna significativa interferenza da fattore reumatoide fino a una concentrazione di 2000 IU/ml.

Emoglobina: nessuna significativa interferenza da emoglobina fino a una concentrazione di 1000 mg/dl.

Concentrazione di EDTA: per i campioni di plasma raccolti nella provetta contenente anticoagulante EDTA è stato raccomandato il test dell'MPA¹⁵. Nessuna significativa interferenza osservata con la quantità normale di campioni raccolti in VACUTAINER® (tappo porpora). Tuttavia, se il campione raccolto riempie meno di 1/3 della provetta, la risultante concentrazione elevata di EDTA causerà una sovrastima della concentrazione di MPA.

Altri anticoagulanti: sebbene il plasma contenente anticoagulante EDTA sia la matrice preferita per la misurazione dell'MPA, è stato effettuato un test sull'eparina per verificarne l'interferenza. Non è stata rilevata alcuna significativa interferenza da questo anticoagulante. I campioni di tutti gli anticoagulanti raccolti devono riempire almeno 1/3 della provetta per il dosaggio di MPA CEDIA, dal momento che questo tende a un recupero più elevato di MPA.

Anticorpi per E. coli β -galattosidasi: l'incidenza di pazienti che presentano anticorpi anti E. coli β -galattosidasi è estremamente bassa. Tuttavia, alcuni campioni contenenti questi anticorpi possono produrre erroneamente concentrazioni elevate di MPA, il che può risultare incongruente con il profilo clinico del paziente. In tal caso, contattare l'assistenza tecnica Microgenics.

Limiti-Differenza e variazione di dosaggio

Immunodosaggi diversi possono produrre risultati variabili per lo stesso campione a causa di variazioni specifiche del dosaggio nella reattività crociata del metabolita. I pazienti con compromissione della clearance (ad es. insufficienza renale) possono presentare una variazione più accentuata. In questi pazienti, l'impiego di questo dosaggio può essere supportato da un metodo cromatografico che sia specifico per MPA. Dati i potenziali bias o scatter nel confronto tra dosaggio di MPA CEDIA ed HPLC per il rilevamento di MPA nei campioni, è importante che ogni laboratorio definisca il proprio range terapeutico sulla base della propria popolazione di pazienti.

Limite-reattività crociata all'AcMPAG

Il dosaggio presenta una reattività crociata del 158% all'AcMPAG; questo può causare un bias positivo rispetto a tecniche, come la LC-MS/MS, che non presentano una reattività crociata. Il bias relativo all'LCMS per singoli campioni dei pazienti è in parte correlato alla concentrazione di AcMPAG in quel particolare campione.

Valori attesi

Il range terapeutico ottimale per l'MPA nel plasma non è stato completamente definito. Inoltre, i range ottimali di concentrazione dell'MPA nei pazienti possono variare a seconda del dosaggio specifico e delle reattività crociate del relativo metabolita (vedere più avanti il paragrafo Reattività crociata per le reattività crociate osservate con questo dosaggio). Di conseguenza, è necessario definire range ottimali per ogni test commerciale; non è possibile utilizzare in modo intercambiabile i valori ottenuti con metodi di dosaggio diversi, né applicare fattori di correzione. I laboratori devono riportare l'identificazione del dosaggio utilizzato nella cartella del paziente al fine di facilitare l'interpretazione dei risultati.

I range ottimali dipendono dal tipo di trapianto e dai farmaci co-somministrati, come pure dalle condizioni cliniche del paziente, dalle differenze individuali nella sensibilità agli effetti immunosoppressori e tossici dell'MPA, dal tempo intercorso dal trapianto e da molti altri fattori. I valori individuali di MPA non possono essere utilizzati come unico indicatore della necessità di modificare i regimi terapeutici e ciascun paziente deve essere sottoposto a un esame clinico approfondito prima di apportare modifiche ai regimi terapeutici. Ogni istituto deve definire i range ottimali sulla base del dosaggio specifico utilizzato e di altri fattori relativi alla propria popolazione di pazienti.

Nella bibliografia sono riportati alcuni esempi di discussione dei range ottimali di MPA contenuti nella letteratura scientifica¹⁶⁻²⁰. La bibliografia copre anche aspetti come i dosaggi specifici, le caratteristiche cliniche specifiche e i tempi di campionamento.

Caratteristiche specifiche delle prestazioni del test

I dati delle prestazioni tipiche del dosaggio di MPA CEDIA sull'analizzatore Hitachi 917 sono riportati più avanti¹⁰. I risultati ottenuti in singoli laboratori possono differire da tali dati. Per ulteriori dati specifici sulle prestazioni dell'analizzatore, consultare il protocollo applicativo specifico dell'analizzatore o chiamare l'assistenza tecnica Microgenics.

Precisione

Gli studi sulla precisione intra-analisi e totale dell'analisi (riproducibilità) sono stati condotti utilizzando campioni ottenuti da pazienti trapiantati in terapia con MMF, plasma addizionato con MPA e controlli. Il pool 2 è formato da campioni ottenuti da pazienti trapiantati e i pool 1 e 3 da campioni di plasma negativi all'MPA addizionati con MPA. Tutti i campioni sono stati analizzati in un totale di 21 analisi nel corso di 11 giorni utilizzando il protocollo modificato da CLSI (EP5A). La calibrazione è stata eseguita per ogni analisi. I risultati sono presentati nella tabella seguente.

Precisione intra-analisi e totale dell'analisi (riproducibilità)

Campione	N	Media	Intra-analisi		Totale dell'analisi	
			DS	CV%	DS	CV%
Pool paziente 1	126	1,0	0,06	5,6	0,08	7,7
Pool paziente 2	126	2,4	0,07	2,8	0,09	4,0
Pool paziente 3	126	6,0	0,09	1,5	0,14	2,3
Controllo 1	126	1,1	0,06	5,5	0,10	9,5
Controllo 2	126	2,7	0,06	2,2	0,13	4,8
Controllo 3	126	5,9	0,12	2,0	0,20	3,3

Linearità

Per valutare la linearità del dosaggio, un campione alto di plasma dei pazienti è stato diluito utilizzando un campione di plasma privo di MPA per produrre una serie di campioni nel range dinamico del dosaggio. Ogni campione è stato testato in replicati di 5 ed è stato utilizzato il valore medio dei risultati misurati. Il recupero percentuale è stato determinato dividendo la concentrazione di MPA osservata per la concentrazione attesa. Le concentrazioni attese sono state determinate utilizzando la concentrazione massima analizzata moltiplicata per un fattore di diluizione.

Campioni diluiti	Valore atteso (µg/ml)	Valore misurato (µg/ml)	Recupero (%)
Livello 1	9,8	9,8	-
Livello 2	7,4	7,4	100
Livello 3	4,9	4,9	100
Livello 4	3,4	3,3	97
Livello 5	2,5	2,3	92
Livello 6	1,0	0,9	90
Livello 7	0,5	0,4	80
Livello 8	0,0	0,0	-

Recupero

Per valutare il recupero del dosaggio, l'MPA è stato aggiunto a plasma normale privo di MPA e a campioni contenenti MPA ottenuti da pazienti trapiantati. I campioni sono stati analizzati in 21 replicati per matrice di plasma normale e in 5 replicati per matrice di campione di pazienti trapiantati. Il recupero è stato calcolato dividendo la concentrazione osservata di ogni campione per la concentrazione attesa dell'MPA aggiunto più l'MPA originariamente presente nei campioni.

Plasma privo di MPA

Valore atteso (µg/ml)	Valore misurato (µg/ml)	Recupero (%)
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 di pazienti Tx

Valore atteso (µg/ml)	Valore misurato (µg/ml)	Recupero (%)
Paziente 1		
0,5	0,5	-
1,0	1,0	100
2,5	2,6	104
Paziente 2		
2,4	2,4	-
3,4	3,3	97
6,9	6,8	99

Specificità

Concentrazioni diverse di metaboliti di glucuronide dell'MPA sono state aggiunte a plasma contenente MPA per il test della reattività crociata. La reattività crociata stimata dei composti è stata calcolata utilizzando la formula e i risultati sono riportati nella tabella seguente.

$$\frac{(\text{concentrazione misurata} - \text{concentrazione di controllo}) \times 100\%}{\text{concentrazione di sostanza con potenziale reattività crociata analizzata}}$$

Reattività crociata con metaboliti dell'MPA

Composto	Concentrazione analizzata (µg/ml)	Reattività crociata (%)
7-O-MPA-glucuronide (MPAG)	1000	0,0
MPA-acil-glucuronide (AcMPAG)	10,0	164,0
	3,0	170,0
	1,8	144,4
	0,9	177,8
	0,3	133,3
		Media 158

Nota - A causa della reattività crociata all'AcMPAG nel dosaggio di MPA CEDIA è da prevedere un bias positivo potenziale tra il dosaggio di MPA CEDIA e la tecnica LC-MS/MS.

Altri immunosoppressori sono stati analizzati per reattività crociata al dosaggio. I composti elencati sotto non hanno presentato reattività crociata alla concentrazione analizzata nel dosaggio di MPA CEDIA.

Composti	Concentrazione analizzata, µg/ml
Sirolimus	0,3
Tacrolimus	0,3
Ciclosporina	10

Farmaci comuni sono stati analizzati in plasma privo di MPA per reattività crociata al dosaggio. I composti elencati sotto non hanno presentato reattività crociata alla concentrazione analizzata nel dosaggio di MPA CEDIA.

Composti	Concentrazione analizzata, µg/ml
Acetaminofene	100
Aciclovir	100
Acido valproico	100
Amikacina	100
Ampicillina	100
Anfotericina B	50
Azatioprina	100
Carbamazepina	100
Cimetidina	100
Ciprofloxacina	100
Cloramfenicolo	100
Digitossina	10
Digossina	10
Disopiramide	100
Eritromicina	100
Fenitoina	100
Fenobarbitale	100
Flucitosina	100
Fluconazolo	100
Furosemide	100
Ganciclovir	100
Gentamicina	100
Idrocortisone	100
Itraconazolo	100
Kanamicina A	100
Kanamicina B	100
Ketoconazolo	100
Lidocaina	100
Metilprednisolone	100
Morfina	100
N-acetilprocainamide	100
Penicillina	100
Prazosina	100
Prednisolone	100
Prednisone	100
Procainamide	100
Quinidina	100
Rifampicina	60
Salicilato di sodio	50
Spectinomina	100
Streptomicina	100
Teofillina	100
Tobramicina	100
Triamterene	100
Vancomicina	100
Verapamil	100

Dose minima rilevabile (LDD)

La LDD è definita come la concentrazione minima differenziabile da zero con il 95% di confidenza. Ventuno campioni di plasma negativo all'MPA sono stati analizzati per la dose minima rilevabile (LDD) e la LDD è risultata pari a 0,2 µg/ml.

Sensibilità funzionale

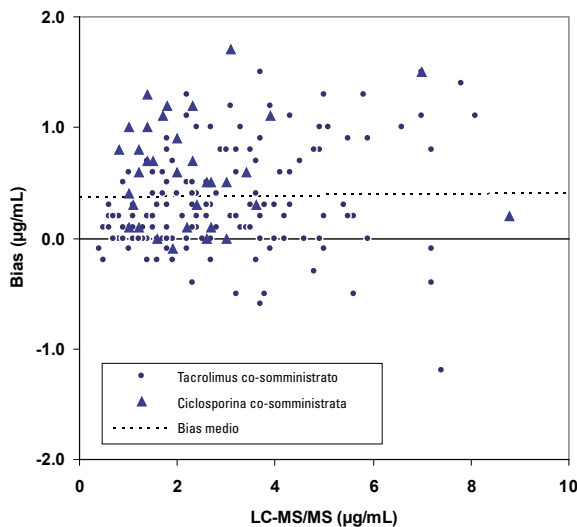
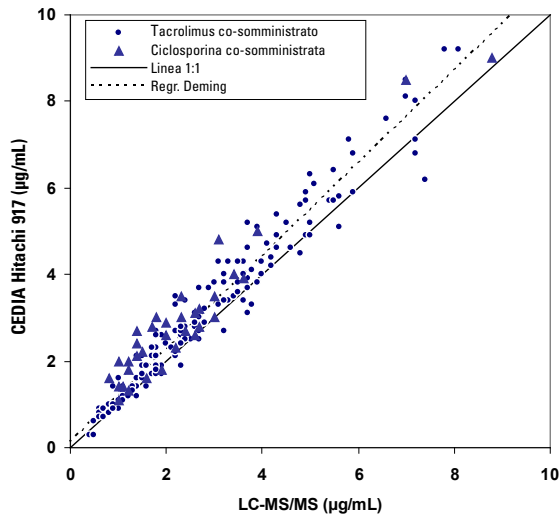
La sensibilità funzionale, definita come la concentrazione minima di farmaco che produce un coefficiente di variazione (CV%) < 20%, è pari a 0,3 µg/ml per il dosaggio di MPA CEDIA. A questa concentrazione il bias è di circa 0,01 µg/ml, il recupero è del 104% e il CV del 17,6%.

Confronto tra metodi

Un totale di 188 campioni pre-dose ottenuti da pazienti trapiantati adulti in terapia con micofenolato mofetil o sodio micofenolato sono stati analizzati in uno studio comparativo dei metodi utilizzando la LC-MS/MS come tecnica di riferimento. Nella tabella seguente i risultati dello studio sono presentati differenziando l'analisi per tipo di trapianto e complessivamente mediante EP Evaluator. Nella colonna del metodo di regressione i risultati relativi a pendenza e intercetta sono presentati con intervalli di confidenza del 95% tra parentesi.

Campione	N	Metodo di regressione	r	
Plasma Cuore	96	Minimo quadrato pendenza Minimo quadrato intercetta	1,114 (1,061-1,166) 0,20 (0,05-0,36)	0,9743
		Pendenza Deming Intercetta Deming	1,147 (1,094-1,200) 0,12 (-0,04-0,28)	
Plasma Rene	92	Minimo quadrato pendenza Minimo quadrato intercetta	1,127 (0,974-1,080) 0,16 (-0,03-0,36)	0,9711
		Pendenza Deming Intercetta Deming	1,060 (1,006-1,113) 0,06 (-0,13-0,25)	
Plasma Tutto	188	Minimo quadrato pendenza Minimo quadrato intercetta	1,054 (1,015-1,092) 0,22 (0,09-0,34)	0,9698
		Pendenza Deming Intercetta Deming	1,089 (1,051-1,128) 0,12 (-0,01-0,25)	

La maggior parte dei pazienti riceveva tacrolimus come farmaco co-somministrato (n=153), rappresentato sotto forma di cerchietti pieni nel grafico seguente. Agli altri veniva co-somministrata ciclosporina (n=34), rappresentata sotto forma di triangoli nel grafico seguente.



n = 188
Media (Y-X) = 0,37
DS (Y-X) = 0,47
1,96 DS = 0,92
Media + 1,96 DS = 1,29
Media - 1,96 DS = -0,55

Bibliografia

- 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, Breeman 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.
- Stinchak 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.
- Kuyppers DRJ, Vanreterghem 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, Vanreterghem Y, Kuyppers 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.
- Kuyppers 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.

Glossario:

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


Microgenics Corporation
46500 Kato Road
Fremont, CA 94538 USA
Assistenza tecnica e assistenza
alla clientela negli USA:
1-800-232-3342



EC REP

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



Per gli aggiornamenti del foglietto illustrativo, visitare:
www.thermoscientific.com/diagnostics

Negli altri Paesi:

Consultare il rappresentante commerciale di zona.

CEDIA é un marchio depositato di ROCHE Diagnostics.

10009470-11-IT
2017 09

Thermo
SCIENTIFIC