

**IVD** Voor gebruik voor in vitro diagnostiek

Rx Only

**REF** 100276

## Beoogd gebruik

De CEDIA<sup>®</sup> MPA-assay (assay voor mycofenolzuur) is een medisch hulpmiddel voor in vitro diagnostiek dat dient voor de kwantitatieve meting van mycofenolzuur in menselijk plasma met gebruikmaking van geautomatiseerde klinische-chemieanalysers als hulp bij het uitvoeren van mycofenolzuurtherapie bij patiënten met nier- en harttransplantaties.

## Overzicht en verklaring van de test

Mycofenolzuur (MPA), gemetaboliseerd uit de prodrug mycofenolaatmofetil (MMF, CellCept<sup>®</sup>) of mycofenolaatnatrium, wordt alom gebruikt ter voorkoming van afstoting bij patiënten die een nier-, hart- of levertransplantatie (hebben) ondergaan<sup>1-5</sup>. Nadat ze zijn toegediend, worden MMF en mycofenolaatnatrium snel en op grote schaal geabsorbeerd en gehydrolyseerd tot MPA<sup>1-4</sup>. Biochemisch is MPA een krachtige, specifieke remmer van inosinemonofosfaat-dehydrogenase (IMPDH), een enzym voor de "de novo" synthese van purine die gebruikt wordt door B- en T-lymfocyten<sup>1-6</sup>. De remming van IMPDH door MPA onderdrukt de proliferatie van B- en T-cellen vanwege hun afhankelijkheid van de "de novo" synthese van purine en resulteert daarom in immunosuppressie. Bij klinisch relevante concentraties is MPA voor ongeveer 97% gebonden aan humaan serumalbumine met een lage dissociatieconstante bij 13  $\mu\text{M}$ <sup>7-8</sup>. In patiënten wordt MPA nader gemetaboliseerd door UDP-glucuronosyltransferase tot voornamelijk MPAG, het fenolglucuronide van MPA, dat niet farmacologisch werkzaam<sup>1-3</sup> is en, in mindere mate, tot het acylglucuronide van MPA (AcMPAG). Er is een grote variatie tussen patiënten van de verhouding van AcMPAG tot MPA<sup>9-11</sup> die beïnvloed kan worden door gelijktijdig toegediende geneesmiddelen, de bemonsteringstijd of andere factoren. Het is aangetoond door Tedesco-Silva et al. dat de molverhouding van AcMPAG tot MPA op basis van de oppervlakte onder de curve ongeveer 17–20% is (26–31% volgens gewicht)<sup>9</sup> en door Shipkova et al. dat deze ongeveer 10% is (13–17% volgens gewicht)<sup>10</sup>. Een verhouding van 5,7–15,4% is waargenomen door Kuypers et al.<sup>11</sup>. Bewaking van MPA kan belangrijk zijn voor een doeltreffend gebruik van het geneesmiddel en voor het tot een minimum beperken van de bijwerkingen bij patiënten<sup>1-4</sup>.

De CEDIA MPA-assay maakt gebruik van recombinant-DNA-techniek (Amerikaans octrooir. 4708929) om een uniek homogeen enzymimmunoassaysysteem te produceren<sup>12</sup>. De assay is gebaseerd op het enzym  $\beta$ -galactosidase, dat genetisch gemanipuleerd is tot twee niet-werkzame fragmenten, enzymdonor (ED) en enzymacceptor (EA) geheten. Deze fragmenten worden spontaan opnieuw gekoppeld en vormen volledig werkzame enzymen die in het assayformaat een substraat splitsen en een kleurverandering teweegbrengen die spectrofotometrisch kan worden gemeten.

In de assay concurreert de analyt in het specimen met de analyt die naar de ED van  $\beta$ -galactosidase is geconjugeerd, om beperkte aantallen antistoffen bindende plaatsen. Als er een analyt aanwezig is in het monster, wordt deze aan de antistof gebonden en blijft het ED-conjugaat vrij om werkzame enzymen te vormen met de EA. Als er geen analyt aanwezig is in het monster, wordt de antistof gebonden aan de aan de ED geconjugeerde analyt en wordt de herkopeling van de ED aan de EA geremd; er wordt geen werkzaam enzym gevormd. De hoeveelheid werkzame enzymen die worden gevormd en de resulterende verandering in de absorptie zijn rechtstreeks evenredig met de hoeveelheid geneesmiddel die in het monster aanwezig is.

## Reagentia/Kalibrators

- 1 EA-reconstitutiebuffer:** bevat TES {N-[Tris (hydroxymethyl) methyl]-2-amino-ethaansulfonzuur}, anti-MPA polyklonale antistoffen, stabilisator en conserveermiddel (1 x 26 ml).
- 1a EA-reagens:** bevat 0,118 g/l enzymacceptor (microbieel), bufferzouten en conserveermiddel (gelyofiliseerd).
- 2 ED-reconstitutiebuffer:** bevat kaliumfosfaat, detergens en conserveermiddel (1 x 11 ml).
- 2a ED-reagens:** bevat 58  $\mu\text{g/l}$  met MPA geconjugeerde enzymdonor (microbieel), 3,0 g/l chloorfenol rood- $\beta$ -D-galactopyranoside, stabilisatoren en conserveermiddel (gelyofiliseerd).

## Extra meegeleverde materialen:

Twee (2) lege flessen van 20 ml.

## Extra benodigde (maar niet meegeleverde) materialen:

REF	Beschrijving van de kit
100277	CEDIA <sup>®</sup> kalibratorkit voor mycofenolzuur
100278	MAS <sup>®</sup> kit met controle 1 voor mycofenolzuur
100279	MAS kit met controle 2 voor mycofenolzuur
100280	MAS kit met controle 3 voor mycofenolzuur

Geautomatiseerde klinische-chemieanalyzer

## Voorzorgsmaatregelen en waarschuwingen

Houd u aan de normale voorzorgsmaatregelen die vereist zijn voor het omgaan met alle reagentia in laboratoria.

**LET OP:** Materialen van menselijke oorsprong, die gebruikt zijn bij de samenstelling van de MAS controles voor MPA, zijn op HIV-1 en -2, hepatitis B en hepatitis C getest volgens door de FDA goedgekeurde methoden en de bevindingen waren negatief. Omdat geen testmethode het mogelijke risico van infectie echter met absolute zekerheid kan uitsluiten, moet er met het materiaal worden omgegaan als ware het infectieus, volgens de OSHA-normen voor door het bloed overgebrachte pathogenen. In geval van blootstelling moeten de richtsnoeren van de verantwoordelijke gezondheidsinstanties worden gevolgd.

**GEVAAR:** Poederreagens bevat  $\leq 56\%$  w/w bovine serumalbumine (BSA),  $\leq 2,0\%$  w/w natriumazide. Vloeibare reagens bevat  $\leq 1,0\%$  bovine serum,  $\leq 0,3\%$  natriumazide,  $\leq 0,1\%$  medicijnspecifiek antilichaam en  $\leq 2,0\%$  antisera (geit).  
H317 - Kan een allergische huidreactie veroorzaken.  
H334 - Kan bij inademing allergie- of astmasymptomen of ademhalingsmoeilijkheden veroorzaken.  
EUH032 - Vormt zeer giftige gassen in contact met zuren.

Voorom inademing van stof/nevel/damp/spuitnevel. Verontreinigde werkkleding mag de werkruimte niet verlaten. 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 ademhalingsmoeilijkheden: 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.

## Preparatie van reagentia

Raadpleeg het instrument specifieke toepassingsblad voor de assayparameters. Prepareer de volgende oplossingen met gekoelde (2–8 °C) reagentia en buffers. Haal de kit onmiddellijk vóór de preparatie van de werkoplossingen uit de gekoelde opslagruimte.

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).

Prepareer reagentia in de volgende volgorde om mogelijke contaminatie tot het minimum te beperken.

**R2 enzymdonoroplossing:** Sluit fles 2a (ED-reagens) met een van de bijgevoegde adapters aan op fles 2 (ED-reconstitutiebuffer). Meng de fles door hem voorzichtig om te keren en zorg dat al het gelyofiliseerde materiaal van fles 2a in fles 2 is overgebracht. **Zorg dat er geen schuim ontstaat.** Koppel fles 2a en de adapter los van fles 2 en werp ze weg. Breng een dop aan op de gevulde fles 2 en laat deze ongeveer 5 minuten bij kamertemperatuur (15–25 °C) staan. Meng de fles nogmaals voorzichtig en schrijf de reconstitutedatum op het etiket van de fles. Plaats de fles rechtstreeks in het reagensvak van de analyzer of in de gekoelde (2–8 °C) opslagruimte en laat hem 15 minuten vóór gebruik staan.

**R1 enzymacceptoroplossing:** Sluit fles 1a (EA-reagens) met een van de bijgevoegde adapters aan op fles 1 (EA-reconstitutiebuffer). Meng de fles door hem voorzichtig om te keren en zorg dat al het gelyofiliseerde materiaal van fles 1a in fles 1 is overgebracht. **Zorg dat er geen schuim ontstaat.** Koppel fles 1a los van de adapter en werp hem weg. Breng een dop aan op de gevulde fles 1 en laat deze ongeveer 5 minuten bij kamertemperatuur (15–25 °C) staan. Meng de fles nogmaals voorzichtig en schrijf de reconstitutedatum op het etiket van de fles. Plaats de fles rechtstreeks in het reagensvak van de analyzer of in de gekoelde (2–8 °C) opslagruimte en laat hem 15 minuten vóór gebruik staan.

Er zijn twee (2) lege kleinere trapeziumvormige flessen meegeleverd voor het geval dat 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.

**Opmerking 1:** De in deze kit geleverde onderdelen dienen voor gebruik als één geheel. Meng geen onderdelen van verschillende kitpartijen van de CEDIA<sup>®</sup> MPA-assay of andere CEDIA-kits.

**Opmerking 2:** Vermijd kruiscontaminatie van reagentia door de juiste reagensdoppen op de juiste reagensflessen te plaatsen. De R2 oplossing (ED-reagens) moet geeloranje van kleur zijn. Een rode of paarsrode kleur duidt aan dat het reagens gecontamineerd is en weggegooid moet worden.

**Opmerking 3:** De R1 en R2 oplossingen moeten de opslagtemperatuur hebben van het reagensvak van de analyzer voordat de assay wordt uitgevoerd. Raadpleeg het blad voor de specifieke toepassing van de analyzer voor aanvullende informatie.

**Opmerking 4:** Om de stabiliteit van het gereconstitueerde EA-reagens te garanderen, moet het reagens worden beschermd tegen langdurige continue blootstelling aan helder licht.

## Opslag

Bewaar de onderdelen bij de juiste temperatuur. **NIET INVRIEZEN.** Voor informatie over de stabiliteit van de ongeopende onderdelen raadpleegt u de etiketten op de doos of de fles voor de uiterste gebruiksdatum.

**R1 oplossing:** 60 dagen gekoeld bij 2–8 °C

**R2 oplossing:** 60 dagen gekoeld bij 2–8 °C

## Monstername en verwerking

Gebruik Na<sub>2</sub>EDTA- of K<sub>2</sub>EDTA-plasmamonsters. Voorzichtigheid is geboden om de integriteit van het specimen in stand te houden vanaf het tijdstip van monstername totdat de assay wordt uitgevoerd. Specimens moeten worden gelabeld met zowel de tijd van monstername als de laatste toediening van het geneesmiddel. Specimens moeten van een dop worden voorzien en binnen 14 dagen getest als ze bij 2–8 °C (acceptatiecriteria van +/- 10% recuperatie) worden bewaard of binnen 5 maanden als ze bij  $\leq -20$  °C worden bewaard<sup>4,13</sup>. Voorkom herhaaldelijk invriezen en ontdooien. Zorg dat monsters niet gaan schuimen.

**Barcodegebruik:** De labels van reagentia bevatten een specifieke systeembarcode 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.

## Testprocedure

### Kalibratie

De CEDIA MPA-assay produceert een standaardcurve bij gebruik van de juiste CEDIA MPA-kalibrators. Valideer de testkalibratie alvorens specimens van patiënten te testen door controle(s) te testen met recuperatiebereiken die voor de CEDIA MPA-assay zijn vastgesteld.

**NB:** In elke CEDIA MPA-kalibratorkit is er een waardetoekenningskaart voor de kalibrator meegeleverd. Voordat u een nieuwe kit gebruikt, controleert u de chemische parameters om u ervan te vergewissen dat de concentraties van de kalibrator overeenstemmen met de op de waardetoekenningskaart afgedrukte waarden.

### Kalibratiefrequentie

Herkalibratie verdient aanbeveling

- Zoals vereist overeenkomstig de kwaliteitscontroleprocedures van uw laboratorium, en
- Na over te zijn gegaan op een andere fles met reagens
- Na op een andere partij (kit) kalibrators of reagentia te zijn overgegaan
- Na uitvoering van het maandelijks onderhoud van het instrument

### Meetbereik

Het meetbereik voor de CEDIA MPA-assay is 0,3 tot 10 µg/ml.

### Monsters buiten het bereik

Specimens die als > 10 µg/ml gekwantificeerd worden, kunnen als 'concentratie > 10 µg/ml' worden gerapporteerd of kunnen worden verdund, met één deel oorspronkelijk monster en één deel negatieve kalibrator, en opnieuw worden getest. De waarde die bij opnieuw testen wordt verkregen, moet als volgt zijn berekend:

$$\text{Werkelijke waarde} = 2 \times \text{verdunde waarde}$$

Specimens met een resultaat van minder dan de functionele gevoeligheid van de assay moeten als < 0,3 µg/ml worden gerapporteerd.

### Kwaliteitscontrole en kalibratie

Elk laboratorium moet zijn eigen regelmaat voor kwaliteitscontrole vaststellen. Volgens goede laboratoriumpraktijken moeten er iedere dag ten minste twee concentraties (bijv. lage en hoge medische beslissingspunten) op kwaliteitscontrole worden getest wanneer monsters van patiënten worden getest en telkens wanneer een kalibratie wordt uitgevoerd. Controleer de controlewaarden op trends of verschuivingen. Als trends of verschuivingen worden waargenomen of als de controle zich niet binnen het gespecificeerde bereik herstelt, neemt u alle operationele parameters opnieuw door. Neem contact op met de technische ondersteuning van Microgenics voor verdere hulp en aanbevelingen voor een geschikt controlemateriaal. Alle vereisten voor kwaliteitscontrole moeten worden nagekomen overeenkomstig de plaatselijke, provinciale, landelijke en/of Europese voorschriften of accreditatievereisten.

**NB:** Beoordeel de doelstellingen en bereiken van de controle na op een andere partij (kit) reagentia te zijn overgegaan.

### Beperkingen – Stoffen die interferentie veroorzaken

Er zijn geen prestatiekenmerken voor de CEDIA® MPA-assay voor andere lichaamsvloeistoffen dan menselijk plasma vastgesteld.

**Acceptatiecriteria:** Met betrekking tot onderstaande informatie over interferentie werd de prestatie acceptabel geacht (geen significante interferentie) als de recuperatie van MPA bij aanvankelijke concentraties van < 3 µg/ml of ± 10% van aanvankelijke concentraties van > 3 µg/ml ± 0,3 µg/ml bedroeg.

**Icterus (geelzucht):** geen significante interferentie van ongeconjugeerde bilirubine tot een concentratie van 20 mg/dl.

**Lipemie:** geen significante interferentie van triglyceriden tot een concentratie van 1600 mg/dl en van cholesterol tot 400 mg/dl.

**Totaal eiwit:** geen significante interferentie van totaal eiwit tot 10 g/dl.

**Reumafactor:** geen significante interferentie van reumafactor tot een concentratie van 2000 IE/ml.

**Hemoglobine:** geen significante interferentie van hemoglobine tot een concentratie van 1000 mg/dl.

**EDTA-concentratie:** aanbevolen werd plasmamonsters die in het buisje met EDTA-antistollingsmiddel verzameld waren, op MPA te testen<sup>15</sup>. Er werd geen significante interferentie waargenomen bij de normale hoeveelheid monsters die in de VACUTAINER® (met paarse afsluitdop) waren verzameld. Als het verzamelde monster echter minder dan 1/3 van het buisje vult, veroorzaakt de resulterende hoge EDTA-concentratie een relatieve overschatting van de MPA-concentratie.

**Andere antistollingsmiddelen:** hoewel plasma dat EDTA-antistollingsmiddel bevat de geprefereerde matrix is voor de meting van MPA, is heparine op interferentie getest. Er is geen significante interferentie van dit antistollingsmiddel gevonden. Voor alle antistollingsmiddelen geldt dat geen van de verzamelde monsters minder dan 1/3 van het buisje voor de CEDIA MPA-assay mag vullen, omdat dit vaak een hogere recuperatie van MPA geeft.

**Antistoffen voor E. coli [β]-galactosidase:** de incidentie van patiënten met antistoffen voor E. coli [β]-galactosidase is uitermate gering. Sommige monsters die dergelijke antistoffen bevatten, kunnen echter ten onrechte hoge concentraties MPA produceren, wat mogelijk niet consistent is met het klinische profiel van de patiënt. Als u vermoedt dat dit het geval is, neemt u voor hulp contact op met de technische dienst van Microgenics.

### Beperkingen – Verschil en variatie in de assay

Verschiedende immunoassays kunnen variabele resultaten voor hetzelfde monster opleveren vanwege assay-specifieke variaties in de kruisreactiviteit met metaboliëten. Patiënten met een gestoorde klaring (bijv. nierinsufficiëntie) kunnen de meeste variatie vertonen. Bij dergelijke patiënten kan gebruik van deze assay ondersteund worden met een chromatografische methode die specifiek voor MPA is. Gezien de mogelijke bias of scatter in de vergelijking tussen de CEDIA MPA-assay en HPLC voor detectie van MPA in specimens is het belangrijk dat elk laboratorium zijn therapeutisch bereik vaststelt op grond van zijn eigen patiëntenpopulatie.

## Beperking – Kruisreactiviteit met AcMPAG

De assay heeft een kruisreactiviteit van 158% met AcMPAG, wat een positieve bias kan veroorzaken in vergelijking met methoden zoals LC-MS/MS, die geen kruisreactiviteit hebben. De bias ten opzichte van LCMS voor een monster van een individuele patiënt is deels gerelateerd aan de concentratie van het AcMPAG in dat bepaalde monster.

## Te verwachten waarden

Het optimale therapeutische bereik voor MPA in plasma is niet volledig vastgesteld. Voorts kunnen de optimale bereiken van de concentratie van MPA in patiënten variëren afhankelijk van de specifieke assay en kruisreactiviteit met metaboliëten (zie onderstaand gedeelte over kruisreactiviteit voor waargenomen kruisreactiviteit met deze assay). Daarom moeten er optimale bereiken voor elke commerciële test worden vastgesteld en kunnen bereiken die met andere assaymethoden zijn verkregen niet onderling verwisselbaar worden gebruikt; evenmin mogen correctiefactoren worden toegepast. Laboratoria moeten identificatie van de in patiëntenverslagen gebruikte assay opnemen om de interpretatie van resultaten te vergemakkelijken.

Optimale bereiken zijn afhankelijk van het type transplantatie en gelijktijdig toegediende geneesmiddelen, evenals de klinische gesteldheid van de patiënt, individuele verschillen in gevoeligheid voor immunosuppressieve en toxische gevolgen van MPA, de tijd na de transplantatie en een aantal andere factoren. Individuele MPA-waarden kunnen niet als enige indicator worden gebruikt om veranderingen in het behandelingschema aan te brengen en elke patiënt moet klinisch grondig worden geëvalueerd voordat er veranderingen in behandelingschema's worden aangebracht. Elke instelling moet de optimale bereiken vaststellen op grond van de specifieke assay die gebruikt wordt en andere factoren die relevant zijn voor haar patiëntenpopulatie.

Voorbeelden van literatuur waarin de waargenomen optimale bereiken voor MPA worden besproken, zijn in het literatuurgedeelte opgenomen<sup>16-20</sup>. In deze literatuur dient te worden gelet op kenmerken zoals de specifieke assays, specifieke klinische eigenschappen en bemonsteringstijden.

## Specifieke prestatie-eigenschappen

Typische prestatiegegevens voor de CEDIA MPA-assay op de Hitachi 917 analyzer zijn hieronder gegeven<sup>10</sup>. De in individuele laboratoria verkregen resultaten kunnen afwijken van deze gegevens. Voor aanvullende specifieke prestatiegegevens van analyzer raadpleegt u het specifieke toepassingsprotocol van de analyzer of neemt u voor hulp contact op met de technische ondersteuning van Microgenics.

## Precisie

Er zijn within-run en total-run precisieonderzoeken (reproduceerbaarheidsonderzoeken) uitgevoerd met gebruikmaking van specimens van transplantatiepatiënten die MFF, met MPA gespiket plasma en controles krijgen. Groep 2 bestond uit specimens van transplantatiepatiënten en groep 1 en 3 waren MPA-negatieve plasmaspecimens die met MPA waren gespiket. Alle monsters werden in 11 dagen tijd in in totaal 21 runs met het gemiddelde protocol van CLSI (EPSA) getest. Voor elke run werd een kalibratie uitgevoerd. De resultaten zijn in onderstaande tabel gegeven.

Within en total precisie van de assay (reproduceerbaarheid)

Monster	N	Gemiddelde	Within-run		Total-run	
			SD	CV%	SD	CV%
Patiëntengroep 1	126	1,0	0,06	5,6	0,08	7,7
Patiëntengroep 2	126	2,4	0,07	2,8	0,09	4,0
Patiëntengroep 3	126	6,0	0,09	1,5	0,14	2,3
Controle 1	126	1,1	0,06	5,5	0,10	9,5
Controle 2	126	2,7	0,06	2,2	0,13	4,8
Controle 3	126	5,9	0,12	2,0	0,20	3,3

## Lineariteit

Ter beoordeling van de lineariteit van de assay werd een hoog patiëntenplasmamonster verdund met een MPA-vrij plasmamonster om een serie monsters over het dynamische bereik van de assay te produceren. Elk monster werd in replicaten van 5 getest en de gemiddelde waarde werd als meetresultaat gebruikt. Het percentage recuperatie werd bepaald door de waargenomen MPA-concentratie te delen door de verwachte concentratie. De verwachte concentraties werden bepaald met behulp van de hoogste geteste concentratie maal een verdunningsfactor.

Verdunde monsters	Te verwachten waarde (µg/ml)	Gemetende waarde (µg/ml)	Recuperatie (%)
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	-

## Recuperatie

Ter beoordeling van de recuperatie van de assay werd MPA aan normaal MPA-vrij plasma en MPA bevattende specimens van transplantatiepatiënten toegevoegd. Het monster werd in 21 replicaten voor de matrix van het normale plasma en 5 replicaten voor de matrix van het transplantatiemonster getest. De recuperatie werd berekend door de waargenomen concentratie van elk monster te delen door de verwachte concentratie van toegevoegd MPA plus MPA dat oorspronkelijk in de monsters aanwezig was.

### MPA-vrij plasma

Te verwachten waarde (µg/ml)	Gemeten waarde (µg/ml)	Recuperatie (%)
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 van transplantatiepatiënten

Te verwachten waarde (µg/ml)	Gemeten waarde (µg/ml)	Recuperatie (%)
<b>Patiënt 1</b>		
0,5	0,5	-
1,0	1,0	100
2,5	2,6	104
<b>Patiënt 2</b>		
2,4	2,4	-
3,4	3,3	97
6,9	6,8	99

## Specificiteit

Voor de kruisreactiviteitstest werden verschillende concentraties van MPA-glucuronidemetabolieten aan MPA bevattend plasma toegevoegd. De geschatte kruisreactiviteit van de stoffen werd met behulp van de formule berekend en de resultaten zijn in onderstaande tabel weergegeven.

$$\frac{(\text{concentratie gemeten} - \text{concentratie controle}) \times 100\%}{\text{concentratie geteste kruisreactieve stoffen}}$$

### Kruisreactiviteit met MPA-metabolieten

Stof	Geteste concentratie (µg/ml)	Kruisreactiviteit (%)
7-O-glucuronide MPA (MPAG)	1000	0,0
Acylglucuronide MPA (AcMPAG)	10,0	164,0
	3,0	170,0
	1,8	144,4
	0,9	177,8
	0,3	133,3
	Gemiddelde	158

**NB:** Vanwege de kruisreactiviteit met AcMPAG in de CEDIA MPA-assay is te verwachten dat er een mogelijke positieve bias tussen de CEDIA MPA-assay en LC-MS/MS zal zijn.

Andere immunosuppressieve stoffen werden op kruisreactiviteit met de assay getest. De hieronder vermelde stoffen vertoonden geen kruisreactiviteit bij de geteste concentratie in de CEDIA MPA-assay.

Stoffen	Geteste concentratie, µg/ml
Sirolimus	0,3
Tacrolimus	0,3
Ciclosporine	10

Veelvoorkomende geneesmiddelen werden in het MPA-vrije plasma op kruisreactiviteit met de assay getest. De hieronder vermelde stoffen vertoonden geen kruisreactiviteit bij de geteste concentratie in de CEDIA MPA-assay.

Stoffen	Geteste concentratie, µg/ml
Paracetamol	100
N-acetylprocaïnamide	100
Acyclovir	100
Amikacine	100
Amfotericine B	50
Ampicilline	100
Azathioprine	100
Carbamazepine	100
Chlooramfenicol	100
Cimetidine	100
Ciprofloxacine	100
Digoxine	10
Digitoxine	10
Disopyramide	100
Erytromycine	100
Fluconazol	100
Flucytosine	100
Furosemide	100
Ganciclovir	100
Gentamicine	100
Hydrocortison	100
Itraconazol	100
Kanamycine A	100
Kanamycine B	100
Ketoconazol	100
Lidocaïne	100
Methylprednisolon	100
Morfine	100
Penicilline	100
Fenobarbital	100
Fenytoïne	100
Prazosine	100
Prednisolon	100
Prednison	100
Procaïnamide	100
Quinidine	100
Rifampicine	60
Natriumsalicylaat	50
Spectinomycine	100
Streptomycine	100
Theofylline	100
Tobramycine	100
Triamtereen	100
Valproïnezuur	100
Vancomycine	100
Verapamil	100

## Minimaal detecteerbare dosis

De minimaal detecteerbare dosis (LDD, least detectable dose) wordt gedefinieerd als de laagste concentratie die met een 95% betrouwbaarheidsinterval van nul kan worden gedifferentieerd. Eenentwintig specimens MPA-negatief plasma werden op de minimaal detecteerbare dosis (LDD) getest en de LDD bedroeg 0,2 µg/ml.

## Functionele gevoeligheid

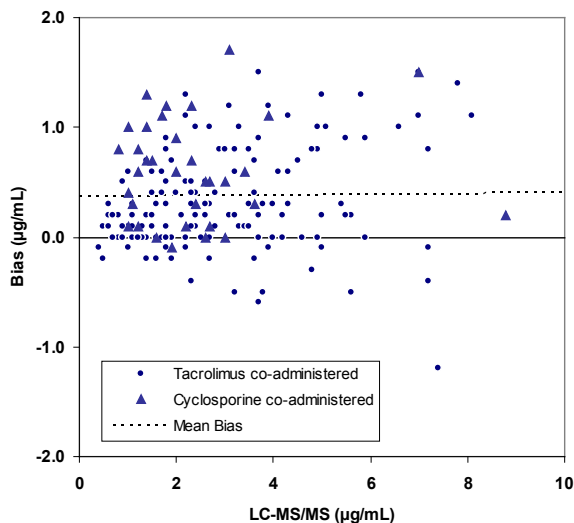
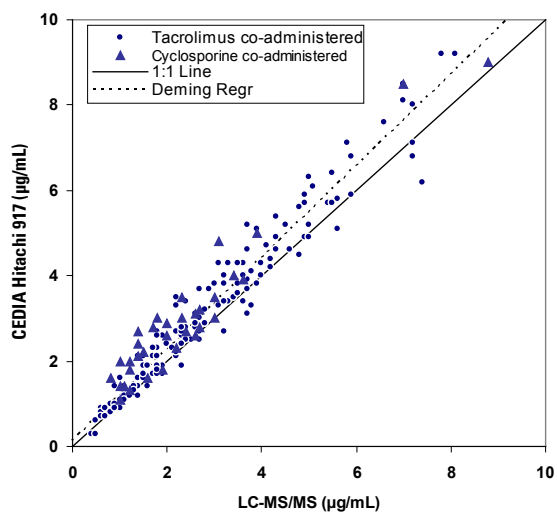
De functionele gevoeligheid, gedefinieerd als de laagste concentratie van het geneesmiddel die een variatiecoëfficiënt (CV%) van < 20% geeft, is 0,3 µg/ml voor de CEDIA MPA-assay. Bij deze concentratie is er een bias van ongeveer 0,01 µg/ml, een recuperatie van 104% en een CV van 17,6%.

## Vergelijking van methoden

In totaal werden er 188 pre-dosis monsters van volwassen transplantatiepatiënten die met mycophenolaatmofetil of mycophenolaatnatrium behandeld werden, getest in een methodevergelijkingsonderzoek waarbij LC-MS/MS als referentiemethode werd gebruikt. De onderstaande tabel geeft een samenvatting van de resultaten van het onderzoek en geeft een afzonderlijke analyse per type transplantatie en een gezamenlijke analyse met gebruikmaking van EP Evaluator. In de kolom voor de regressiemethode worden de resultaten voor helling en intercept gepresenteerd met 95% betrouwbaarheidsintervallen tussen haakjes.

Monster	N	Regressiemethode	r	
Plasma hart	96	Kleinste-kwadraten-helling Kleinste-kwadraten-intercept	1,114 (1,061 tot 1,166) 0,20 (0,05 tot 0,36)	0,9743
		Deming-helling Deming-intercept	1,147 (1,094 tot 1,200) 0,12 (-0,04 tot 0,28)	
Plasma nier	92	Kleinste-kwadraten-helling Kleinste-kwadraten-intercept	1,127 (0,974 tot 1,080) 0,16 (-0,03 tot 0,36)	0,9711
		Deming-helling Deming-intercept	1,060 (1,006 tot 1,113) 0,06 (-0,13 tot 0,25)	
Plasma alle	188	Kleinste-kwadraten-helling Kleinste-kwadraten-intercept	1,054 (1,015 tot 1,092) 0,22 (0,09 tot 0,34)	0,9698
		Deming-helling Deming-intercept	1,089 (1,051 tot 1,128) 0,12 (-0,01 tot 0,25)	

Aan de meerderheid van de patiënten werd tacrolimus gelijktijdig toegediend (n=153), in onderstaande grafische voorstelling als cirkels weergegeven. Aan de overige patiënten werd ciclosporine gelijktijdig toegediend (n=34), in onderstaande grafische voorstelling als driehoeken weergegeven.



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

## Literatuur

- 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.
- 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.

## Verklarende woordenlijst

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



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



EC REP

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



Ga voor de meest recente bijsluiters naar:  
[www.thermoscientific.com/diagnostics](http://www.thermoscientific.com/diagnostics)

## Andere landen:

Neem contact op met uw Thermo Fisher Scientific-vertegenwoordiger.

CEDIA is een gedeponeerd handelsmerk van Roche Diagnostics.

10009470-11-NL  
2017 09

**Thermo**  
SCIENTIFIC