

IVD Til in vitro-diagnostisk bruk

Rx Only

REF 100276

Tiltent bruk

CEDIA® mykofenolsyreanalysen (MPA) er in vitro-diagnostisk utstyr som skal brukes til kvantitativ måling av mykofenolsyre i humant plasma ved bruk av automatiske kliniske kjemiske analyseapparater, som et hjelpemiddel i mykofenolsyrebehandling hos nyre- og hjertetransplantatpasienter.

Sammendrag og forklaring av testen

Mykofenolsyre (MPA), som metaboliseres fra prodrug mykofenolatmofetil (MMF, CellCept®) eller mykofenolatrium, er i utstrakt bruk for forebygging av avvisning hos pasienter som får nyre-, hjerte- eller levertransplantasjoner¹⁻⁵. Etter administrasjon blir MMF og mykofenolatrium raskt og omfattende absorbert og hydrolysert til MPA^{1,4}. Biokjemisk er MPA en effektiv og spesifikk hemmer av inosinmonofosfatdehydrogenase (IMPDH), et enzym for de novo-purinsyntesen som brukes av B- og T-lymfocytter^{1,6}. MPAs hemming av IMPDH undertrykker B- og T-celleproliferasjon grunnet deres avhengighet av de novo-purinsyntesen, noe som derved resulterer i immunsuppresjon. I klinisk relevante konsentrasjoner er MPA omtrent 97 % bundet til humant serumalbumin med en lav dissosiasjonskonstant på 13 µM^{3, 7,8}. Hos pasienter metaboliseres MPA videre av UDP-glukuronosyltransferase hovedsakelig til MPAG, fenolglukuronid av MPA, som er farmakologisk inaktiv¹⁻³ og, i mindre grad, til acylglukuronid av MPA (AcMPAG). Det er stor variasjon fra pasient til pasient i forholdet mellom AcMPAG og MPA^{9,11}, som kan påvirkes av koadministrerte medikamenter, prøvetakingstidspunkt og andre faktorer. Molarforholdet mellom AcMPAG og MPA basert på AUC er vist å være ca. 17-20 % av Tedesco-Silva et al. (26-31 % etter vekt)⁹ og ca. 10 % av Shipkova et al. (13-17 % etter vekt)¹⁰. Et forhold på 5,7-15,4 % er observert av Kuypers et al.¹¹. Overvåking av MPA kan være viktig for effektiv bruk av legemidlet og for å minimere bivirkninger hos pasienter^{1,4}.

CEDIA MPA-analysen bruker rekombinant DNA-teknologi (US Patent nr. 4708929) til å produsere et unikt homogent enzym-immunanalyse-system¹². Analysen er basert på enzymet β-galaktosidase, som er genetisk fremstilt i to inaktive fragmenter som kalles enzymdonor (ED) og enzymakseptor (EA). Disse fragmentene gjenforbindes spontant til å danne et fullt aktivt enzym, som i analyseformatet splitter et substrat og genererer en fargeendring som kan måles spektrofotometrisk.

I analysen konkurrerer analytten i prøven med analytt konjugert til ED av β-galaktosidase for begrensede antall antistoffbindingssteder. Hvis det finnes analytt i prøven, bindes det til antistoffet slik at ED-konjugatet er fritt til å danne aktive enzymer med EA. Hvis det ikke finnes analytt i prøven, bindes antistoffet til analytt konjugert til ED, noe som hemmer gjenforbindelse av ED til EA, og det dannes ikke noe aktivt enzym. Mengden av aktivt enzym som ble dannet, og resulterende absorbansendringer er direkte proporsjonal med mengden av legemiddel som finnes i prøven.

Reagenser/kalibratører

- 1 EA-rekonstitusjon:** Inneholder TES {N-[Tris (hydroksymetyl) metyl]-2-aminoetan-sulfonsyre}, polyklonale anti-MPA-antistoffer, stabilisator og konserveringsmiddel (1 x 26 ml).
- 1a EA-reagens:** Inneholder 0,118 g/l enzymakseptor (mikrobiell), buffersalter og konserveringsmiddel (lyofilisert).
- 2 ED-rekonstitusjonsbuffer:** Inneholder kaliumfosfat, detergent og konserveringsmiddel (1 x 11 ml).
- 2a ED-reagens:** Inneholder 58 µg/l MPA-konjugert enzymdonor (mikrobiell), 3,0 g/l klorofenolrødt-β-D-galaktopyranosid, stabilisatorer og konserveringsmiddel (lyofilisert).

Ytterligere materialer som følger med:

To (2) tomme 20 ml flasker.

Ekstra materialer som er nødvendig (men ikke medfølger):

REF	Beskrivelse av settet
100277	CEDIA® mykofenolsyrekalibratorsett
100278	MAS® mykofenolsyrekontroll 1-sett
100279	MAS mykofenolsyrekontroll 2-sett
100280	MAS mykofenolsyrekontroll 3-sett

Automatisk klinisk kjemisk analyseapparat

⚠ Forholdsregler og advarsler

Utvis normale forholdsregler som kreves for håndtering av alle laboratoriereagenser.

FORSIKTIG: Materialer av human opprinnelse, som brukes i sammensetningen av MAS MPA-kontrollene, ble testet for HIV 1 og HIV 2, hepatitt B og hepatitt C med metoder godkjent av FDA, og funnene var negative. Men siden ingen testmetode kan utelukke mulig risiko for infeksjon med absolutt sikkerhet, må materialet håndteres som om det var smittefarlig, i samsvar med OSHSA-standardene for blodbårne patogener. I tilfelle av eksponering skal forskriftene fra de ansvarlige helsemyndigheter følges.

FARE: Pulverreagens inneholder ≤6 % w/w bovint albumin serum (BSA), ≤2,0 % w/w natriumazid. Flytende reagens inneholder ≤1,0 % bovint serum, ≤0,3 % natriumazid, ≤0,1 % legemiddelspesifikt antistoff og ≤2,0 % antisera (geit).

H317 - Kan utløse en allergisk hudreaksjon.

H334 - Kan gi allergi eller astmasymptomer eller pustevansker ved innånding.

H373 - Ved kontakt med syre utvikles meget giftig gass.

Unngå å puste inn støv/tåke/damp/sprut. Tilsølte arbeidsklær må ikke fjernes fra arbeidsplassen. Benytt vernehansker/vernebriller/ansiktsskjerm. Ved utilstrekkelig ventilasjon skal åndedrettsvern benyttes. VED HUDKONTAKT: Vask med mye såpe og vann. VED INNÅNDING: Hvis det blir tungt å puste, skal offeret bæres ut i frisk luft og legges i en hvilestilling som gjør det komfortabelt å puste. Ved hudirritasjon eller utslett: Søk legehjelp. Ved symptomer i luftveiene: Kontakt et GIFTINFORMASJONSSENTER eller lege. Tilsølte klær må vaskes før de brukes på nytt. Innhold/beholder skal avhendes i henhold til lokale/regionale/nasjonale/internasjonale bestemmelser.

Tillaging av reagens

Se de spesifikke instrumentenes bruksspesifikasjoner for analyseparametrene. Forbered følgende løsninger ved hjelp av kjølte (2–8 °C) reagenser og buffere. Ta settet ut av kjøleskapet umiddelbart før de aktive løsningene skal klargjøres.

Hvis du søler ved et uhell, må du gjøre rent og kaste materialet i samsvar med laboratoriets standardprosedyrer og lokale og nasjonale bestemmelser.

Hvis emballasjen er skadet ved mottak, må du kontakte representanten for teknisk støtte (se baksiden av dette pakningsvedlegget).

Lag til reagenser i følgende rekkefølge for å minimere mulig kontaminasjon.

R2 enzymdonoroppløsning: Kople flaske 2a (ED-reagens) til flaske 2 (ED-rekonstitusjonsbuffer) ved å bruke en av de vedlagte adapterne. Bland forsiktig ved å snu flasken opp ned, og vær sikker på at alt det lyofiliserte materialet fra flaske 2a blir overført til flaske 2. **Unngå skumdannelse.** Frakople flaske 2a og adapter fra flaske 2 og kast. Kork flaske 2 og la den stå i ca. 5 minutter ved romtemperatur (15–25 °C). Bland forsiktig på nytt, og skriv rekonstitusjonsdatoen på flaskeetiketten. Plasser flasken direkte i reagensrommet i analyseapparatet, eller sett den til kjøling (2–8 °C) og la stå i 15 minutter før bruk.

R1 enzymakseptoroppløsning: Kople flaske 1a (EA-reagens) til flaske 1 (EA-rekonstitusjonsbuffer) ved å bruke en av de vedlagte adapterne. Bland forsiktig ved å snu flasken opp ned, og vær sikker på at alt det lyofiliserte materialet fra flaske 1a blir overført til flaske 1. **Unngå skumdannelse.** Løse flaske 1a fra adapteren og kast den. Kork flaske 1 og la den stå i ca. 5 minutter ved romtemperatur (15–25 °C). Bland forsiktig på nytt, og skriv rekonstitusjonsdatoen på flaskeetiketten. Plasser flasken direkte i reagensrommet i analyseapparatet, eller sett den til kjøling (2–8 °C) og la stå i 15 minutter før bruk.

Hvis analysatoren din ikke er stor nok for flaske 1, følger det med to (2) tomme og mindre trapesformede flasker. Hell over fra den større flaske 1 til hver av de to mindre flaskene slik at volumet fordeles jevnt i de to flaskene.

Merknad 1: Komponentene som er levert i dette settet, er beregnet til bruk som en hel enhet. Ikke bland komponenter fra forskjellige settpartier av CEDIA® MPA-assayet eller andre CEDIA-sett.

Merknad 2: Unngå krysskontaminasjon av reagenser ved å tilpasse reagenskorkene til den riktige reagensflasken. R2-oppløsningen (ED-reagenset) bør ha en guloransje farge. En mørkerød eller purpurrød farge indikerer at reagenset er blitt kontaminert og må kastes.

Merknad 3: R1- og R2-oppløsningene må være ved samme lagringstemperatur som reagensrommet til analyseapparatet for analyse utføres. Se det analyseapparatspesifikke applikasjonsarket for ytterligere informasjon.

Merknad 4: For å sikre stabiliteten til rekonstituert EA-reagens, må det beskyttes mot langvarig, kontinuerlig eksponering for sterkt lys.

Oppbevaringsforhold

Oppbevar komponenter ved riktig temperatur. **MÅ IKKE FRYSES.** For stabilitet av de uåpnede komponenter, se utløpsdatoen på etikettene på esken eller flasken.

R1-oppløsning: 60 dager i kjøleskap eller ved 2–8 °C

R2-oppløsning: 60 dager i kjøleskap eller ved 2–8 °C

Innsamling og håndtering av prøver

Bruk plasmaprøver i Na₂-EDTA eller K₂-EDTA. Vær forsiktig for å ivareta prøvens integritet fra prøvetaking til analysering. Prøver skal merkes med både tidspunktet for blodprøvetaking samt tidspunktet for siste administrasjon av medikament. Prøver skal korkes og analyseres innen 14 dager når de oppbevares ved 2–8 °C (akseptkriterier for +/- 10 % gjenfinning) eller innen 5 måneder når de oppbevares ved ≤ -20 °C¹³. Unngå gjentatt frysing og tining. Sørg for at det ikke dannes skum i prøver.

Bruk av strekkoder: Reagensetiketter har en dedikert systemtrekkode som de fleste analysatorer vil ignorere hvis den ikke gjenkjennes. Hvis analysatoren genererer en feilkode, må du dekke til strekkoden med farget teip. Kontakt teknisk støtte for bistand ved behov.

Analyseprosedyre

Kalibrering

CEDIA MPA-analysen produserer en standardkurve ved bruk av de relevante CEDIA MPA-kalibratorene. For pasientprøver analyseres, må analysekalibreringen valideres ved å teste kontrollen(e) med gjenfinningsområdene som er etablert for CEDIA MPA-analysen.

Merknad: Et tilordningskort for kalibratorverdier er inkludert i hvert CEDIA MPA-kalibratorsett. For et nytt sett tas i bruk, kontrollerer de kjemiske parametrene for å sikre at kalibratorkonsentrasjonene samsvarer med verdiene som står på verditilordningskortet.

Kalibreringsfrekvens

Rekalibrering anbefales

- Etter behov, i henhold til laboratoriets kvalitetskontrollprosedyrer, og
- Etter å ha byttet reagensflasker
- Etter å ha byttet kalibrator- eller reagensparti (sett)
- Etter utførelse av månedlig instrumentvedlikehold

Rapporterbart område

Det rapporterbare området for CEDIA MPA-analysen er 0,3 til 10 µg/ml.

Prøver utenfor området

Prøver som kvantifiserer > 10 µg/ml, kan rapporteres som "konsentrasjon > 10 µg/ml" eller fortynnes i forholdet én del original prøve til én del negativ kalibrator, og reanalyseres. Verdien som finnes ved reanalysering, skal utledes på følgende måte:

$$\text{Faktisk verdi} = 2 \times \text{fortynnet verdi}$$

Prøver med et resultat under den funksjonelle sensitiviteten for analysen, skal rapporteres som < 0,3 µg/ml.

Kvalitetskontroll og kalibrering

Hvert laboratorium bør etablere sin egen kontrollfrekvens. I henhold til god laboratoriepraksis skal minst to konsentrasjoner (f.eks. lavt og høyt punkt for medisinsk avgjørelse) av kvalitetskontroller testes hver dag det analyseres pasientprøver og hver gang det utføres kalibrering. Overvåk kontrollverdiene for eventuelle trender eller endringer. Hvis det oppdages trender eller endringer, eller hvis kontrollen ikke restitueres innenfor det angitte området, må alle driftsparametere granskes. Kontakt Microgenics Teknisk bruker støtte for ytterligere assistanse og anbefalinger om egnet kontrollmateriale. Alle pålagte kvalitetskontroller bør utføres i samsvar med lokale, nasjonale og/eller føderale forskrifter eller godkjenningsskrav.

Merknad: Revurder kontrollmål og områder etter utskifting av reagensparti (sett).

Begrensninger - Interfererende substanser

Ytelseskaraktistikker for CEDIA[®] MPA-analysen er ikke etablert for andre kroppsvæsker enn humant plasma.

Akseptkriterier: Vedrørende interferensinformasjonen under ble ytelsen ansett som akseptabel (ingen signifikant interferens) når MPA-gjenfinning var ± 0,3 µg/ml ved startkonsentrasjoner på < 3 µg/ml eller ± 10 % av startkonsentrasjoner på > 3 µg/ml.

Ikterus (gulsott): Ingen signifikant interferens fra ikke-konjugert bilirubin opp til en konsentrasjon på 20 mg/dl.

Lipemi: Ingen signifikant interferens fra triglyserider opp til en konsentrasjon på 1600 mg/dl og fra kolesterol opp til 400 mg/dl.

Totalt protein: Ingen signifikant interferens fra totalt protein opp til 10 g/dl.

Revmatoidfaktor: Ingen signifikant interferens fra revmatoidfaktor opp til en konsentrasjon på 2000 IU/ml.

Hemoglobin: Ingen signifikant interferens fra hemoglobin opp til en konsentrasjon på 1000 mg/dl.

EDTA-konsentrasjon: Plasmaprøver innsamlet i rør med EDTA-antikoagulant ble anbefalt for MPA-testing¹⁵. Ingen signifikant interferens ble observert med den normale mengden prøver som var tatt i VACUTAINER[®] (purpurfarget propp). Men hvis prøven som er tatt, fyller mindre enn 1/3 av røret, vil den resulterende høye EDTA-konsentrasjonen føre til en relativ overestimert av MPA-konsentrasjonen.

Andre antikoagulanter: Selv om plasma som inneholder EDTA-antikoagulant, er den foretrukne matrisen for MPA-måling, ble også heparin testet for interferens. Ingen signifikant interferens ble funnet fra denne antikoagulant. For alle antikoagulanter: ingen prøver som er tatt, bør fylle mindre enn 1/3 av røret for CEDIA MPA-analysen, siden dette ofte gir høyere gjenfinning av MPA.

Antistoffer mot E. coli β-galaktosidase: Forekomsten av pasienter med antistoffer mot E. coli β-galaktosidase er ekstremt lav. Men enkelte prøver som inneholder slike antistoffer, kan produsere feilaktig høye konsentrasjoner av MPA, noe som kanskje ikke stemmer med pasientens kliniske profil. Hvis du mistenker dette, vennligst kontakt Microgenics Teknisk bruker støtte for assistanse.

Begrensninger - Analyseforskjeller og variasjon

Forskjellige immunologiske analyser kan gi varierende resultater for samme prøve grunnet analyse-spesifikke variasjoner i kryssreaktivitet for metabolitter. Pasienter med svekket clearance (f.eks. nyreinsuffisiens) kan utvise størst variasjon. For slike pasienter kan bruk av denne analysen understøttes med en kromatografisk metode som er spesifikk for MPA. Grunnet potensiell bias eller spredning ved sammenligning av CEDIA MPA-analysen og HPLC for deteksjon av MPA i prøver er det viktig at hvert laboratorium etablerer sitt eget terapeutiske område basert på egen pasientpopulasjon.

Begrensninger - Kryssreaktivitet med AcMPAG

Analysen har en kryssreaktivitet på 158 % med AcMPAG, noe som kan føre til et positivt bias sammenlignet med metoder som LC-MS/MS, som ikke har kryssreaktivitet. Bias i forhold til LCMS for eventuelle individuelle pasientprøver er delvis relatert til konsentrasjonen av AcMPAG i den bestemte prøven.

Forventede verdier

Det optimale terapeutiske området for MPA i plasma er ikke fastslått. I tillegg kan optimale MPA-konsentrasjonsområder for pasienter variere avhengig av den spesifikke analysen og dens kryssreaktivitet med metabolitter (se avsnittet Kryssreaktivitet under, for informasjon om observert kryssreaktivitet med denne analysen). Derfor bør det etableres optimale områder for hver kommersielt tilgjengelige test, og verdier som finnes med ulike analysemetoder, kan ikke brukes om hverandre. Korreksjonsfaktorer skal heller ikke brukes. Laboratorier bør identifisere analysen som brukes, i pasientrapporter, for å bidra til tolkning av resultater.

Optimale områder avhenger av transplantattypen og koadministrerte legemidler, samt pasientens kliniske status, individuelle forskjeller i sensitivitet til immunsuppressive og toksiske effekter av MPA, hvor lang tid som er gått etter transplantasjon, og flere andre faktorer. Individuelle MPA-verdier kan ikke brukes som eneste indikator for å endre behandlingsregime, og hver pasient bør få en grundig, klinisk evaluering før det foretas endringer i behandlingsregimer. Hver institusjon bør etablere optimale områder basert på den spesifikke analysen som brukes, og andre faktorer som er relevante for pasientpopulasjonen.

Referansene inkluderer eksempler på litteratur som drøfter optimale områder for MPA¹⁶⁻²⁰. Man bør notere seg faktorer som de spesifikke analysene, spesifikke kliniske egenskaper og prøvetakingstidspunkt i disse referansene.

Spesifikke ytelsesegenskaper

Typiske ytelsesdata for CEDIA MPA-analysen på 917-analyseapparatet vises nedenfor.¹⁰ Resultatene som oppnås i de enkelte laboratoriene, kan avvike fra disse dataene. For flere ytelsesdata spesifikke for analyseapparatet, se applikasjonsprotokollen for det aktuelle analyseapparatet, eller ring Microgenics Teknisk bruker støtte for assistanse.

Presisjon

Det ble utført presisjonsstudier innen serie og totalt for serie (reproduserbarhet) ved bruk av prøver fra transplantatpasienter ved å ta MMF, plasma tilsatt MPA og kontroller. Prøvesamling 2 besto av prøver fra transplantatpasienter, og prøvesamling 1 og 3 var MPA-negative plasmaprøver beriket med MPA. Alle prøver ble analysert i til sammen 21 serier over 11 dager ved bruk av den modifiserte protokollen fra CLSI (EP5A). Kalibrering ble utført for hver serie. Resultatene vises i tabellen under.

Presisjon innen serie og totalt for analysen (reproduserbarhet)

Prøve	N	Gjennomsnitt	Innen serie		Totalt for serie	
			SD	CV%	SD	CV%
Pasientprøvesamling 1	126	1,0	0,06	5,6	0,08	7,7
Pasientprøvesamling 2	126	2,4	0,07	2,8	0,09	4,0
Pasientprøvesamling 3	126	6,0	0,09	1,5	0,14	2,3
Kontroll 1	126	1,1	0,06	5,5	0,10	9,5
Kontroll 2	126	2,7	0,06	2,2	0,13	4,8
Kontroll 3	126	5,9	0,12	2,0	0,20	3,3

Linearit

For å vurdere analysen linearity, ble en høy plasmaprøve fra en pasient fortynnet ved bruk av en MPA-fri plasmaprøve for å produsere en serie med prøver over analysens dynamiske område. Hver prøve ble testet i repetisjoner på 5, og gjennomsnittsverdien ble brukt som måleresultat. Den prosentvise gjenfinningen ble bestemt ved å dividere den observerte MPA-konsentrasjonen på forventet konsentrasjon. De forventede konsentrasjonene ble bestemt ved å bruke den høyeste konsentrasjonen som ble testet, multiplisert med en fortynningsfaktor.

Fortynnete prøver	Forventet verdi (µg/ml)	Målt verdi (µg/ml)	Gjenfinning (%)
Nivå 1	9,8	9,8	-
Nivå 2	7,4	7,4	100
Nivå 3	4,9	4,9	100
Nivå 4	3,4	3,3	97
Nivå 5	2,5	2,3	92
Nivå 6	1,0	0,9	90
Nivå 7	0,5	0,4	80
Nivå 8	0,0	0,0	-

Gjenfinning

For å vurdere analysens gjenfinning, ble MPA tilsatt i normalt MPA-fritt plasma og prøver fra transplantatpasienter som inneholdt MPA. Prøven ble testet i 21 repetisjoner for normal plasmamatriks og i 5 repetisjoner for transplantatprøvematriks. Gjenfinningen ble beregnet ved å dividere den observerte konsentrasjonen for hver prøve med forventet konsentrasjon av tilsatt MPA pluss MPA som opprinnelig var til stede i prøvene.

MPA-fritt plasma

Forventet verdi (µg/ml)	Målt verdi (µg/ml)	Gjenfinning (%)
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

Tx pasientplasma

Forventet verdi (µg/ml)	Målt verdi (µg/ml)	Gjenfinning (%)
Pasient 1		
0,5	0,5	-
1,0	1,0	100
2,5	2,6	104
Pasient 2		
2,4	2,4	-
3,4	3,3	97
6,9	6,8	99

Spesifisitet

Forskjellige konsentrasjoner av MPA-glukuronidmetabolitter ble tilsatt i plasma som inneholdt MPA, for kryssreaktivitetstesting. Estimert kryssreaktivitet av forbindelsene ble beregnet med formelen og resultatene som vises i tabellen under.

$$\frac{(\text{målt konsentrasjon} - \text{kontrollkonsentrasjon}) \times 100 \%}{\text{kryssreaktantkonsentrasjon som ble testet}}$$

Kryssreaktivitet med MPA-metabolitter

Forbindelse	Testet konsentrasjon (µg/ml)	Kryssreaktivitet (%)
7-O-glukuronid-MPA (MPAG)	1000	0,0
Acylglukuronid-MPA (AcMPAG)	10,0	164,0
	3,0	170,0
	1,8	144,4
	0,9	177,8
	0,3	133,3
		Gjennomsnitt 158

Merknad: Grunnet kryssreaktiviteten til AcMPAG i CEDIA MPA-analysen antas det at det vil være et potensielt positivt bias mellom CEDIA MPA-analysen og LC-MS/MS.

Andre immunsuppressive medikamenter ble testet for kryssreaktivitet med analysen. Forbindelsene som vises under, viste ingen kryssreaktivitet ved den testede konsentrasjonen i CEDIA MPA-analysen.

Forbindelser	Testet konsentrasjon, µg/ml
Sirolimus	0,3
Takrolimus	0,3
Ciklosporin	10

Vanlige legemidler ble testet i MPA-fritt plasma for kryssreaktivitet med analysen. Forbindelsene som vises under, viste ingen kryssreaktivitet ved den testede konsentrasjonen i CEDIA MPA-analysen.

Forbindelser	Testet konsentrasjon, µg/ml
Paracetamol	100
N-acetylprokainamid	100
Acyklovir	100
Amikacin	100
Amfotericin B	50
Ampicillin	100
Azatioprin	100
Karbamazepin	100
Kloramfenikol	100
Cimetidin	100
Ciprofloksacin	100
Digoksin	10
Digitoksin	10
Disopyramid	100
Erytromycin	100
Flukonazol	100
Flucytosin	100
Furosemid	100
Gancyklovir	100
Gentamicin	100
Hydrokortison	100
Itrakonazol	100
Kanamycin A	100
Kanamycin B	100
Ketokonazol	100
Lidokain	100
Metylprednisolon	100
Morfin	100
Penicillin	100
Fenobarbital	100
Fenytoin	100
Prazosin	100
Prednisolon	100
Prednison	100
Prokainamid	100
Quinidin	100
Rifampicin	60
Natriumsalicylat	50
Spektinomycin	100
Streptomycin	100
Teofyllin	100
Tobramycin	100
Triamteren	100
Valproinsyre	100
Vankomycin	100
Verapamil	100

Minste detekterbare dose

LDD er definert som den laveste konsentrasjonen som kan differensieres fra null med 95 % konfidens. 21 MPA-negative plasmaprøver ble testet for minste detekterbare dose (LDD), og LDD er 0,2 µg/ml.

Funksjonell sensitivitet

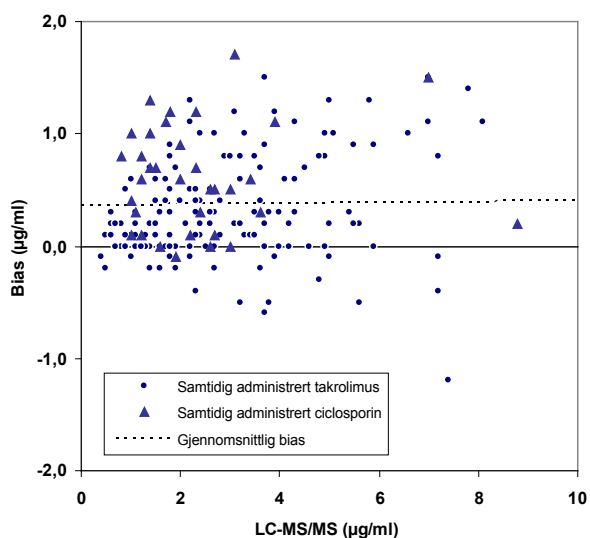
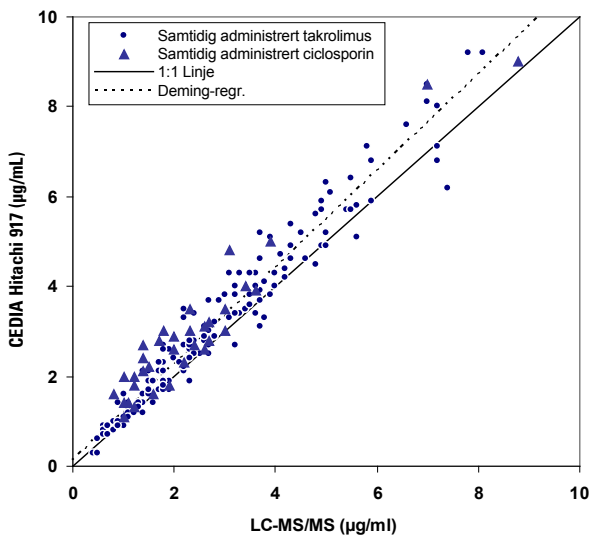
Den funksjonelle sensitiviteten, som defineres som den laveste legemiddelkonsentrasjonen som gir en variasjonskoeffisient (CV %) på < 20 %, er 0,3 µg/ml for CEDIA MPA-analysen. Ved denne konsentrasjonen er det ca. 0,01 µg/ml bias, 104 % gjenfinning og 17,6 % CV.

Metodesammenligning

Til sammen 188 pre-doseprøver fra voksne transplantatpasienter som fikk behandling med mykofenolatmofetil eller mykofenolatrium, ble testet i en metodesammenligningsstudie som brukte LC-MS/MS som referansemetode. Tabellen under oppsummerer studieresultatene og viser separat analyse etter transplantattype og samlet ved bruk av EP-evalueringer. I kolonnen Regresjonsmetode vises slope og interseptresultater med 95 % konfidensintervaller i parentes.

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

De fleste pasientene fikk koadministrert takrolimus (n=153), som vises som sirkler i grafene under. De andre fikk koadministrert ciklosporin (n=34), som vises som trekanter i grafene under.



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

Referanser

- 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.

Ordliste:


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

 Microgenics Corporation
 46500 Kato Road
 Fremont, CA 94538 USA
 Teknisk kundestøtte i USA
 og Teknisk kundestøtte:
 1-800-232-3342



EC REP

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

 Oppdaterte vedlegg finnes på:
www.thermoscientific.com/diagnostics

Andre land:

Vennligst kontakt din Thermo Fisher Scientific-representant.

CEDIA er et registrert varemerke for Roche Diagnostics.

10009470-11-NO
 2017 09

Thermo
 SCIENTIFIC