

## Rx Only

**REF** 10015556

Μόνο για *In Vitro* διαγνωστική χρήση

Διαβάστε προσεκτικά αυτό το ένθετο στη συσκευασία του συστήματος Quantitative Microsphere System (QMS) πριν από τη χρήση. Ακολουθήστε ανάλογα τις οδηγίες στο ένθετο της συσκευασίας. Η αξιοπιστία των αποτελεσμάτων της ανάλυσης δεν εξασφαλίζεται σε περίπτωση αποκλίσεων από τις οδηγίες που περιγράφονται σε αυτό το ένθετο συσκευασίας.

## ΠΡΟΟΡΙΖΟΜΕΝΗ ΧΡΗΣΗ

Ο ανοσοπροσδιορισμός QMS Tacrolimus προορίζεται για τον ποσοτικό προσδιορισμό της τακρόλιμους σε ανθρώπινο ολικό αίμα σε αυτόματους αναλυτές κλινικής χημείας. Τα αποτελέσματα που λαμβάνονται χρησιμοποιούνται ως βοήθημα κατά τη διαχείριση ασθενών που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού, ήπατος και καρδιάς και λαμβάνουν θεραπεία τακρόλιμους. Αυτή η *in vitro* διαγνωστική συσκευή προορίζεται μόνο για κλινική εργαστηριακή χρήση.

## ΣΥΝΟΨΗ ΚΑΙ ΕΞΗΓΗΣΗ ΤΗΣ ΔΟΚΙΜΗΣ

Η τακρόλιμους (FK506, PROGRAF<sup>®</sup>) είναι ένα αντιβιοτικό μακρολίδης που προέρχεται από τον μύκητα *Streptomyces tsukubaensis* και διακρίνεται από ισχυρή ανοσοκατασταλτική δράση καθώς συνταγογραφείται σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού και ήπατος.<sup>1</sup> Η τακρόλιμους είναι ένας αναστολέας της καλσινευρίνης, η οποία είναι φωσφατάση και ενεργοποιεί τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων T.<sup>2-4</sup> Στις κυτταρικές διεργασίες, η τακρόλιμους δεσμεύει μια οικογένεια δεσμεινικών πρωτεϊνών που ονομάζονται FKBP (FK506 δεσμεινικές πρωτεΐνες) και στη συνέχεια σχηματίζει ένα πενταμερές σύμπλεγμα που περιλαμβάνει τακρόλιμους, FKBP, τις καλσινευρίνες Α και Β καθώς και καλμοδουλίνη.<sup>2,5</sup> Ο σχηματισμός του πενταμερούς οδηγεί σε αναστολή της δραστηριότητας της φωσφατάσης της καλσινευρίνης, στοιχείο απαραίτητο στην ενεργοποίηση των μεταγραφικών παραγόντων για μεταφορά στον πυρήνα των κυττάρων. Έτσι, η γονιδιακή έκφραση των T λεμφοκυττάρων μειώνεται, ειδικά για κυτταροκίνες όπως η IL-2, και προκαλείται μια ανοσοκατασταλτική δράση στους ασθενείς.<sup>2,5</sup>

Η κατανομή της τακρόλιμους μεταξύ ολικού αίματος και πλάσματος εξαρτάται από πολλούς παράγοντες, όπως ο αιματοκρίτης, η συγκέντρωση φαρμάκου και η συγκέντρωση πρωτεϊνών στο πλάσμα. Η αναλογία συγκέντρωσης στο ολικό αίμα προς συγκέντρωση στο πλάσμα ήταν κατά μέσο όρο 35 (εύρος 12 έως 67).<sup>6-7</sup> Η τακρόλιμους μεταβολίζεται σε μεγάλο βαθμό από το σύστημα του κυκλοζυμώματος P-450, κυρίως το CYP3A.<sup>8-11</sup> Το φάρμακο μεταβολίζεται σε τουλάχιστον 8 μεταβολίτες (M-I – M-VIII) μέσω διμεθυλίωσης και υδροξυλίωσης.<sup>12</sup> Ο μέσος χρόνος ημίσειας ζωής της τακρόλιμους *in vivo* εκτιμάται σε 48 ώρες.<sup>8-11</sup> Έχει αναφερθεί επίσης η ύπαρξη μεγάλης μεταβλητότητας στις συγκεντρώσεις τακρόλιμους στο ολικό αίμα, τόσο του ίδιου όσο και διαφορετικών ασθενών.<sup>13</sup> Συνιστάται προσεκτική και συχνή παρακολούθηση της τακρόλιμους.<sup>14</sup>

## ΑΡΧΕΣ ΤΗΣ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑΣ

Ο ανοσοπροσδιορισμός QMS Tacrolimus είναι ένας ομοιογενής θολομετρικός ανοσοπροσδιορισμός ενισχυόμενος μέσω σωματιδίων. Ο προσδιορισμός βασίζεται στον ανταγωνισμό μεταξύ του φαρμάκου στο δείγμα και του φαρμάκου που είναι επικαλυμμένο σε ένα μικροσωματίδιο για περιοχές δέσμησης αντισωμάτων του αντιδραστήριου του αντισώματος τακρόλιμους. Το αντιδραστήριο του επικαλυμμένου με τακρόλιμους μικροσωματιδίου συγκολλάται γρήγορα, εάν υπάρχει αντιδραστήριο του αντισώματος αντι-τακρόλιμους και δεν υπάρχει ανταγωνιστικό φάρμακο στο δείγμα. Ο ρυθμός της μεταβολής στην απορρόφηση μετράται φωτομετρικά στα 700 nm. Όταν προστεθεί ένα δείγμα που περιέχει τακρόλιμους, η αντίδραση συγκόλλησης αναστέλλεται μερικώς, επιβραδύνοντας το ρυθμό της μεταβολής στην απορρόφηση. Μπορεί να ληφθεί μια κλασική καμπύλη αναστολής συγκόλλησης συναρτήσει της συγκέντρωσης με το μέγιστο ρυθμό συγκόλλησης στη χαμηλότερη συγκέντρωση τακρόλιμους και ελάχιστο ρυθμό συγκόλλησης στην υψηλότερη συγκέντρωση τακρόλιμους.

## ΑΝΤΙΔΡΑΣΤΗΡΙΑ

### Κιτ αντιδραστηρίων

Το QMS Tacrolimus, **REF** 10015556, παρέχεται ως κιτ τριών υγρών και έτοιμων για χρήση αντιδραστηρίων, που περιλαμβάνει:

**REAGENT 1** 1 x 18 ml

**REAGENT 2** 1 x 12 ml

**EXT** Αντιδραστήριο εκχύλισης 1 x 50 ml (απαιτείται διάλυμα εργασίας, ανατρέξτε στη σ. 2, Προετοιμασία διαλύματος εξαγωγής)

### Δραστικά συστατικά

INGRED	Συστατικό	Συγκέντρωση
<b>REAGENT 1</b>	Μονοκλωνικό αντίσωμα αντι-τακρόλιμους (κουνελίου) Αζίδιο του νατρίου	<1,0% 0,09%
<b>REAGENT 2</b>	Μικροσωματίδια επικαλυμμένα με τακρόλιμους Αζίδιο του νατρίου	<0,3% 0,09%
<b>EXT</b>	Αζίδιο του νατρίου	0,09%

## ΧΕΙΡΙΣΜΟΣ ΚΑΙ ΦΥΛΑΞΗ ΑΝΤΙΔΡΑΣΤΗΡΙΩΝ

- **REAGENT 1**, **REAGENT 2** και **EXT** (Αντιδραστήριο εκχύλισης) έτοιμα για χρήση.
- Πριν από τη χρήση, αναποδογυρίστε αρκετές φορές αποφεύγοντας το σχηματισμό φυσαλίδων.
- Αφαιρέστε τις φυσαλίδες αέρα που μπορεί να υπάρχουν στη φύσιγγα του αντιδραστήριου. Εναλλακτικά, αφήστε το αντιδραστήριο να καθίσει στην κατάλληλη θερμοκρασία φύλαξης, ώστε να διαλυθούν οι φυσαλίδες. Για ελαχιστοποίηση της μείωσης του όγκου, μη χρησιμοποιείτε πιπέτα μεταφοράς για να αφαιρέσετε τις φυσαλίδες.
- Όταν αδειάσει η φύσιγγα του **REAGENT 1** ή του **REAGENT 2**, αντικαταστήστε και τις δύο φύσιγγες και επαληθεύστε τη βαθμονόμηση με τουλάχιστον ένα δείγμα από κάθε επίπεδο μαρτύρων σύμφωνα με τις καθιερωμένες απαιτήσεις ποιοτικού ελέγχου του εργαστηρίου σας. Εάν τα αποτελέσματα του ελέγχου δεν εμπίπτουν στο αποδεκτό εύρος τιμών, ενδέχεται να απαιτείται επαναβαθμονόμηση.
- Ανατρέξτε στο Φύλλο παραμέτρων συστήματος δοκιμής ειδικά για τον αναλυτή για συγκεκριμένες πληροφορίες για το σύστημα.
- Σε περίπτωση ακούσιας υπερχείλισης, καθαρίστε και απορρίψτε το υλικό, σύμφωνα με τις τυπικές διαδικασίες χειρισμού (TAX) του εργαστηρίου σας, αλλά και σύμφωνα με τους κανονισμούς της περιοχής και της πολιτείας σας.
- Αν η συσκευασία είναι κατεστραμμένη κατά την άφιξη, επικοινωνήστε με τον τεχνικό αντιπρόσωπο υποστήριξης (ανατρέξτε στην τελευταία σελίδα του παρόντος ενθέτου της συσκευασίας).



**ΠΡΟΣΟΧΗ:** Οι φυσαλίδες του αντιδραστήριου μπορούν να παρέμβουν στην ορθή ανίχνευση του επιπέδου αντιδραστήριου στη φύσιγγα, προκαλώντας ανεπαρκή αναρρόφηση του αντιδραστήριου και επηρεάζοντας τα αποτελέσματα.

Τα σφραγισμένα αντιδραστήρια είναι σταθερά έως την ημερομηνία λήξης, εφόσον φυλάσσονται σε θερμοκρασία μεταξύ 2 και 8 °C.

**Μην καταψύχετε τα αντιδραστήρια και μην τα εκθέτετε σε θερμοκρασίες άνω των 32 °C.**



## ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΕΙΣ ΚΑΙ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ

- Μόνο για *In Vitro* διαγνωστική χρήση. Τηρείτε τις συνήθεις προφυλάξεις που απαιτούνται για το χειρισμό όλων των εργαστηριακών αντιδραστηρίων.
- Μην αναμειγνύετε υλικά από διαφορετικούς αριθμούς παρτίδας κτ.
- Μη χρησιμοποιείτε τα κιτ αντιδραστηρίων μετά την πάροδο της ημερομηνίας λήξης.

**ΚΙΝΔΥΝΟΣ:** Ο ανοσοπροσδιορισμός QMS Tacrolimus περιέχει ≤3,0 % αλβουμίνη ανθρώπινου ορού (HSA) και ≤1,0 % αντίσωμα ανίχνευσης του δοκιμαζόμενου φαρμάκου (κουνελίου).

Το αντιδραστήριο εκχύλισης QMS Tacrolimus περιέχει ≤9,0 % θειικό ψευδάργυρο (ZnSO4).

H317 - Μπορεί να προκαλέσει αλλεργική δερματική αντίδραση.

H334 - Μπορεί να προκαλέσει αλλεργία ή συμπτώματα άσθματος ή δύσπνοια σε περίπτωση εισπνοής.

H318 - Προκαλεί σοβαρή οφθαλμική βλάβη.

H411 - Τοξικό για τους υδρόβιους οργανισμούς με μακροχρόνιες επιπτώσεις.

Αποφεύγετε να αναπνεύετε σταγονίδια/ ατμούς/ εκνεφώματα. Τα μολυσμένα ενδύματα εργασίας δεν πρέπει να βγαίνουν από το χώρο εργασίας. Να φοράτε προστατευτικά γάντια/ μέσα ατομικής προστασίας για τα μάτια / πρόσωπο. Σε περίπτωση ανεπαρκούς αερισμού, να φοράτε μέσα ατομικής προστασίας της αναπνοής. Σε περίπτωση επαφής με το δέρμα: Πλύνετε με άφθονο νερό και σαπούνι. ΣΕ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ ΕΙΣΠΝΟΗΣ: Εάν ο παθών έχει δύσπνοια, μεταφέρετέ τον στον καθαρό αέρα και αφήστε τον να ξεκουραστεί σε στάση που διευκολύνει την αναπνοή. Εάν παρατηρηθεί ερεθισμός του δέρματος ή εμφανιστεί εξάνθημα: Συμβουλευθείτε/Επισκεφθείτε γιατρό. Εάν παρουσιάζονται αναπνευστικά συμπτώματα: Καλέστε το ΚΕΝΤΡΟ ΔΗΛΗΤΗΡΙΑΣΕΩΝ ή ένα γιατρό. Πλύνετε τα μολυσμένα ενδύματα πριν τα ξαναχρησιμοποιήσετε. Διάθεση του περιεχομένου/περιέκτη σε τοποθεσία σύμφωνα με τους τοπικούς/περιφερειακούς/εθνικούς/διεθνείς κανονισμούς.

Να αποφεύγεται η ελευθέρωση στο περιβάλλον. Να φοράτε προστατευτικά γάντια/ μέσα ατομικής προστασίας για τα μάτια / πρόσωπο. ΣΕ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ ΕΠΑΦΗΣ ΜΕ ΤΑ ΜΑΤΙΑ: Ξεπλύνετε προσεκτικά με νερό για αρκετά λεπτά. Εάν υπάρχουν φακοί επαφής, αφαιρέστε τους, εφόσον είναι εύκολο. Συνεχίστε να ξεπλύνετε. Καλέστε αμέσως το Κέντρο Δηλητηριάσεων ή ένα γιατρό. Συλλέξτε την ουσία που χύθηκε. Διάθεση του περιεχομένου/περιέκτη σε τοποθεσία σύμφωνα με τους τοπικούς/περιφερειακούς/εθνικούς/διεθνείς κανονισμούς.



**ΠΡΟΣΟΧΗ:** Τα υλικά ανθρώπινης προέλευσης έχουν ελεγχθεί για HIV1 και 2, ηπατίτιδα Β και ηπατίτιδα C με μέθοδο αποδεκτή από την Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων των Η.Π.Α. (FDA) και τα ευρήματα ήταν αρνητικά. Ωστόσο, καθώς καμία μέθοδος ελέγχου δεν μπορεί να αποκλείσει τον πιθανό κίνδυνο μόλυνσης με απόλυτη βεβαιότητα, ο χειρισμός του υλικού πρέπει να γίνεται το ίδιο προσεκτικά με το χειρισμό ενός δείγματος ασθενούς. Σε περίπτωση έκθεσης, θα πρέπει να ακολουθούνται οι οδηγίες των αρμόδιων αρχών υγείας.

Τα αντιδραστήρια που χρησιμοποιούνται στα στοιχεία της ανάλυσης περιέχουν ≤0,09% αζίδιο του νατρίου. Αποφεύγετε την επαφή με το δέρμα και με τους βλεννογόνους υμένες. Ανατρέξτε στο SDS για επιπλέον προφυλάξεις, οδηγίες χειρισμού και θεραπείες για τυχαία έκθεση.

## ΣΥΛΛΟΓΗ ΚΑΙ ΧΕΙΡΙΣΜΟΣ ΔΕΙΓΜΑΤΩΝ

- Μπορούν να χρησιμοποιηθούν μόνο δείγματα ολικού αίματος που έχουν συλλεχθεί σε σωληνάρια που περιέχουν EDTA. Ακολουθήστε τις οδηγίες επεξεργασίας του κατασκευαστή για όλα τα σωληνάρια συλλογής. Η ακεραιότητα του δείγματος θα πρέπει να διασφαλίζεται από το χρόνο συλλογής έως τη διεξαγωγή της ανάλυσης. Τα δείγματα θα πρέπει να επισφραγίζονται με το χρόνο συλλογής του αίματος καθώς και με την τελευταία χορήγηση φαρμάκου.
- Τα δείγματα θα πρέπει να πωματίζονται και να αναλύονται εντός 7 ημερών όταν είναι αποθηκευμένα στους 2-8 °C ή εντός 6 μηνών όταν είναι αποθηκευμένα στους ≤ -20 °C.<sup>6,10-11</sup> Αποφεύγετε την επανειλημμένη κατάψυξη και απόψυξη. Μην προκαλείτε τη δημιουργία αφρού στα δείγματα.

## ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ

### Παρεχόμενα υλικά

- Κιτ αντιδραστηρίων QMS Tacrolimus, [REF] 10015556

### Υλικά που απαιτούνται, αλλά δεν παρέχονται

- Βαθμονομητές QMS Tacrolimus, [REF] 10015573, CAL A: 1 x 4 ml, CAL B-F: 1 x 2 ml έκαστο
- Προϊόντα ποιοτικού ελέγχου
  - Συνιστώμενα υλικά:
    - Μάρτυρες MORE Diagnostics Rap/Tac/CsA, ΧΑΜΗΛΟ, 280-Q: 4 x 4 ml έκαστο
    - ΜΕΣΑΙΟ, 280-1: 4 x 4 ml έκαστο
    - ΥΨΗΛΟ, 280-2: 4 x 4 ml έκαστο
  - Για άλλα εμπορικά διαθέσιμα προϊόντα ποιοτικού ελέγχου, καλέστε το Τμήμα τεχνικής υποστήριξης της Thermo Fisher Scientific
- Μεθανόλη, ποιότητας HPLC (καθαρότητας  $\geq 99,8\%$ )
- Σωληνάρια μικροφυγοκέντρισης με στρογγυλό πυθμένα
- Αυτόματος αναλυτής κλινικής χημείας

### Προετοιμασία δειγμάτων

Σημείωση: Ακολουθείτε για τους μάρτυρες τις οδηγίες και τις συστάσεις χειρισμού του ένθετου συσκευασίας κάθε προμηθευτή, εφόσον παρέχονται.

Αφήστε τους βαθμονομητές και τα δείγματα ασθενών να εξισορροπήσουν σε θερμοκρασία δωματίου πριν από την εκχύλιση. Οι βαθμονομητές θα πρέπει να αναμιχθούν για τουλάχιστον 15-20 λεπτά και τα δείγματα ασθενών θα πρέπει να αναμιχθούν σχολαστικά σε θερμοκρασία δωματίου πριν από τη χρήση. Αναμείξτε τους βαθμονομητές και τα δείγματα ασθενών με ήπια ανακίνηση (κατά πρότιμηση χρησιμοποιώντας αναδευτήρα). Αποφύγετε το σχηματισμό φυσαλίδων.

### Προετοιμασία διαλύματος εκχύλισης

- Προσθέστε ακριβώς 10 ml διαλύματος εκχύλισης σε θερμοκρασία δωματίου σε ένα καθαρό, στεγνό, αεροστεγές φιαλίδιο.
- Προσθέστε στο φιαλίδιο ακριβώς 40 ml μεθανόλης ποιότητας HPLC (καθαρότητας  $\geq 99,8\%$ ) και αναμείξτε ήπια. Επομένως το ως "Διάλυμα εκχύλισης Tacrolimus εργασίας". Καταγράψτε στην ετικέτα την τρέχουσα ημερομηνία και την ημερομηνία λήξης (2 εβδομάδες από την ημερομηνία παρασκευής). Φυλάξτε σε θερμοκρασία δωματίου.

### Διαδικασία εκχύλισης για δείγματα, βαθμονομητές και μάρτυρες

ΓΙΑ ΒΕΛΤΙΣΤΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ, ΑΚΟΛΟΥΘΗΣΤΕ ΤΑ ΠΑΡΑΚΑΤΩ ΒΗΜΑΤΑ ΜΕ ΑΚΡΙΒΕΙΑ. ΤΑ ΕΚΧΥΛΙΣΜΑΤΑ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΛΥΟΝΤΑΙ ΑΜΕΣΩΣ ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΕΚΧΥΛΙΣΗ.

- Προετοιμάστε και επισημάνετε σωληνάρια μικροφυγοκέντρισης με στρογγυλό πυθμένα για την εκχύλιση δειγμάτων, βαθμονομητών και μαρτύρων. Προετοιμάστε ένα σωληνάριο μικροφυγοκέντρισης για κάθε δείγμα.
- Χρησιμοποιήστε μια πιπέτα για να μετρήσετε ακριβώς 200 μl δείγματος, βαθμονομητή ή υλικού μάρτυρα στο επισημασμένο σωληνάριο μικροφυγοκέντρισης. Αναροφήστε το δείγμα με την πιπέτα, σκουπίστε απαλά το ρύγχος της πιπέτας στο χείλος του φιαλιδίου δείγματος για να απομακρύνετε την περίσσεια δείγματος και στη συνέχεια διανείμετε το δείγμα στο εσωτερικό τοίχωμα του σωληναρίου μικροφυγοκέντρισης. **Σημείωση:** Ελέγξτε το ρύγχος της πιπέτας για να βεβαιωθείτε ότι δεν περιέχει φυσαλίδες αέρα. Η παρουσία αέρα στο ρύγχος μπορεί να προκαλέσει ανακρίβεια.
- Χρησιμοποιήστε μια πιπέτα για να μετρήσετε ακριβώς 200 μl διαλύματος εκχύλισης στο σωληνάριο μικροφυγοκέντρισης. Κατά την προετοιμασία πολλαπλών δειγμάτων, συνιστάται η χρήση μιας επαναληπτικής πιπέτας για την αναρρόφηση και τη διανομή του διαλύματος εκχύλισης. Απομακρύνετε τυχόν φυσαλίδες αέρα από το ρύγχος της πιπέτας πριν από τη διανομή του διαλύματος εκχύλισης.
- Πωμάτιστε και περιδινίστε αμέσως το σωληνάριο μικροφυγοκέντρισης στη μέγιστη ταχύτητα για 15-30 δευτερόλεπτα. Επιθεωρήστε κάθε σωληνάριο για να βεβαιωθείτε ότι το μείγμα είναι ομοιογενές. Εάν εντοπίσετε κάποιο δείγμα που δεν έχει αναμυχθεί, ανακινήστε απαλά να ξεκολλήσει και επαναλάβετε την περιδίνιση.
- Αφήστε το μείγμα στο σωληνάριο μικροφυγοκέντρισης να παραμείνει σε θερμοκρασία δωματίου για 5-7 λεπτά.
- Τοποθετήστε το σωληνάριο μικροφυγοκέντρισης σε έναν μικροφυγοκεντρωτή και φυγοκεντρίστε για 5 λεπτά σε α.α.λ. ίσες με 15.000 – 16.000 xg.
- Μεταγγίστε το υπερκείμενο υγρό σε ένα δειγματοληπτικό κύπελλο (αποφύγετε το σχηματισμό φυσαλίδων) και ξεκινήστε τη μέτρηση αμέσως, για να ελαχιστοποιηθεί η εξάτμιση του δείγματος. Μη χτυπάτε το κύπελλο για να απομακρύνετε την τελευταία σταγόνα με τρόπο που θα μπορούσε να διασπάσει το ίζημα.
- Απορρίψτε τα εκχυλίσματα μετά την ανάλυση. Για τον εκ νέου έλεγχο των δειγμάτων απαιτούνται φρέσκα εκχυλίσματα.

**Σημείωση:** Περισσότερες συμβουλές και συστάσεις σχετικά με τα βήματα εκχύλισης των δειγμάτων για τον Ανοσοπροσδιορισμό QMS Tacrolimus διατίθενται και από το Τμήμα τεχνικής υποστήριξης της Thermo Fisher Scientific.

### Διαδικασία ανάλυσης

Για τη λεπτομερή περιγραφή του τρόπου εκτέλεσης και βαθμονόμησης μιας ανάλυσης, ανατρέξτε στο χειρίδιο χειρισμού του συγκεκριμένου οργάνου.

### Διαδικασία αραίωσης δειγμάτων

Χρησιμοποιήστε το QMS Tacrolimus CAL A (0,0 ng/ml) για να αραιώσετε χειροκίνητα δείγματα εκτός της γραμμικότητας του προσδιορισμού.

### Πρωτόκολλο χειροκίνητης αραίωσης

Μπορεί να διεξαχθεί χειροκίνητη αραίωση σε δείγματα ασθενών με αναφερόμενες συγκεντρώσεις τακρόλιμους μεγαλύτερες από 30 ng/ml σε αραίωση δείγματος 1:1 με QMS Tacrolimus CAL A (0,0 ng/ml) πριν από την εκχύλιση του δείγματος. Η αραίωση πρέπει να διεξάγεται, έτσι ώστε τα αποτελέσματα του αραιωμένου ελέγχου να είναι μεγαλύτερα από την ευαισθησία του προσδιορισμού 1 ng/ml. Η αναφερόμενη συγκέντρωση πρέπει να πολλαπλασιαστεί επί τον παράγοντα χειροκίνητης αραίωσης, έτσι ώστε να ληφθεί η τελική συγκέντρωση του δείγματος.

Τελική συγκέντρωση δείγματος = Αναφερόμενη συγκέντρωση x Συντελεστής χειροκίνητης αραίωσης

Συντελεστής χειροκίνητης αραίωσης = (Όγκος δείγματος + Όγκος CAL A) ÷ Όγκος δείγματος

### ΒΑΘΜΟΝΟΜΗΣΗ

Ο Ανοσοπροσδιορισμός QMS Tacrolimus πρέπει να βαθμονομηθεί με τη διαδικασία πλήρους βαθμονόμησης (6 σημείων). Για τη διεξαγωγή μιας πλήρους βαθμονόμησης, ελέγξτε τους βαθμονομητές QMS Tacrolimus A, B, C, D, E και F. Με τον Ανοσοπροσδιορισμό QMS Tacrolimus θα πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο βαθμονομητές QMS Tacrolimus. Δεν είναι δυνατή η λήψη ακριβών τιμών τακρόλιμους, εάν δεν χρησιμοποιηθεί το σετ βαθμονομητών QMS Tacrolimus, [REF] 10015573, κατά τη βαθμονόμηση του Ανοσοπροσδιορισμού QMS Tacrolimus.

Βαθμονόμηση απαιτείται με κάθε νέο αριθμό παρτίδας. Επαληθεύστε την καμπύλη βαθμονόμησης με τουλάχιστον ένα δείγμα από κάθε επίπεδο μαρτύρων σύμφωνα με τις καθιερωμένες απαιτήσεις ποιοτικού ελέγχου του εργαστηρίου σας. Εάν τα αποτελέσματα του ελέγχου δεν εμπίπτουν στο αποδεκτό εύρος, πρέπει να προβείτε σε διορθωτικές ενέργειες.

### Συχνότητα βαθμονόμησης

Συνιστάται επαναβαθμονόμηση

- Μετά από αλλαγή παρτίδας βαθμονομητών ή (κιτ) αντιδραστηρίων
- Μετά από εκτέλεση μηνιαίας συντήρησης του οργάνου
- Όπως απαιτείται βάσει των διαδικασιών ποιοτικού ελέγχου

### ΠΟΙΟΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

Όλες οι διαδικασίες ποιοτικού ελέγχου πρέπει να ακολουθούνται σύμφωνα με τους τοπικούς, πολιτειακούς ή/και ομοσπονδιακούς κανονισμούς ή τις απαιτήσεις εργαστηριακής πιστοποίησης.

Κατά περίπτωση, ανατρέξτε στις τυπικές διαδικασίες χειρισμού ή/και στο πρόγραμμα διασφάλισης ποιότητας του εργαστηρίου σας, για πρόσθετες απαιτήσεις ποιοτικού ελέγχου και πιθανές διορθωτικές ενέργειες.

Συνιστώμενες απαιτήσεις μαρτύρων για τον Ανοσοπροσδιορισμό QMS Tacrolimus:

- Σε κάθε εκχύλιση και ανάλυση δειγμάτων ασθενών θα πρέπει να αναλύεται τουλάχιστον ένα δείγμα από κάθε επίπεδο μαρτύρων.
- Αν απαιτείται πιο συχνή παρακολούθηση μαρτύρων, ακολουθήστε τις καθιερωμένες διαδικασίες ποιοτικού ελέγχου του εργαστηρίου σας.
- Όλες οι διαδικασίες ποιοτικού ελέγχου πρέπει να ακολουθούνται σύμφωνα με τις τοπικές, πολιτειακές ή/και τις ομοσπονδιακές κατευθυντήριες οδηγίες.
- Αν τα αποτελέσματα του ποιοτικού ελέγχου δεν εμπίπτουν στο αποδεκτό εύρος που ορίζει το εργαστήριο σας, οι τιμές του ασθενούς ενδέχεται να είναι αμφίβολες και δεν θα πρέπει να αναφέρονται. Θα πρέπει να προβείτε σε διορθωτικές ενέργειες.

### ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Οι μονάδες για τα αποτελέσματα του Ανοσοπροσδιορισμού QMS Tacrolimus αναφέρονται ως ng/ml.

Αναφορά αποτελεσμάτων: Τα εργαστήρια θα πρέπει να αναφέρουν ότι τα αποτελέσματα έχουν προκύψει βάσει της μεθόδου QMS Tacrolimus.

### Κωδικός σφάλματος αποτελεσμάτων:

Ορισμένα αποτελέσματα ενδέχεται να περιλαμβάνουν κωδικούς σφάλματος αποτελεσμάτων. Για την περιγραφή των κωδικών σφάλματος, ανατρέξτε στο εγχειρίδιο χειρισμού του συγκεκριμένου οργάνου.

### ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑΣ

- Οι συγκεντρώσεις τακρόλιμους σε ένα δεδομένο δείγμα οι οποίες προσδιορίζονται με αναλύσεις από διαφορετικούς κατασκευαστές μπορεί να ποικίλλουν λόγω διαφορών στις μεθόδους ανάλυσης και στην ειδικότητα των αντιδραστηρίων. Συνιστάται η συνεπής παρακολούθηση με μία ανάλυση.
- Οι ανοσοπροσδιορισμοί δεν είναι ειδικοί και παρουσιάζουν αλληλοδραστικότητα με τους μεταβολίτες. Εξαιτίας αυτού του φαινομένου, οι ανοσοπροσδιορισμοί μπορεί να οδηγήσουν σε υπερεκτίμηση της συγκέντρωσης τακρόλιμους (βλ. τμήμα Σύγκριση μεθόδων). Όταν εμποδίζεται η αποβολή της τακρόλιμους, μπορεί να δημιουργηθεί μεγαλύτερη συσσώρευση μεταβολιτών, η οποία καθιστά πιθανότερη την υπερεκτίμηση. Σε αυτές τις περιπτώσεις, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χρήσης μιας ειδικής ανάλυσης (π.χ. χρωματογραφική μέθοδος).
- Παρουσιάζονται παρεμβαλλόμενα ετερόφιλα αντισώματα σε χαμηλή συχνότητα στον πληθυσμό. Τα αντισώματα αυτά μπορεί να οδηγήσουν σε εσφαλμένα αποτελέσματα (συμπεριλαμβανομένων εσφαλμένων χαμηλών αποτελεσμάτων που προκαλούνται από τη συγκόλληση του αντιδραστηρίου μικροσωματιδίου).
- Τα ευρήματα του ελέγχου πρέπει να αξιολογούνται πάντα σε συνδυασμό με το ιατρικό ιστορικό, τις κλινικές εξετάσεις και άλλα ευρήματα του ασθενή. Όταν τα αποτελέσματα δεν συνάδουν με τα κλινικά στοιχεία, θα πρέπει να διεξάγονται πρόσθετοι έλεγχοι για την επιβεβαίωσή τους.
- Σχετικά με τις επιδράσεις των συγχορηγούμενων φαρμάκων και τα φάρμακα που μπορεί να αυξήσουν ή να μειώσουν τις συγκεντρώσεις τακρόλιμους, ανατρέξτε στο ένθετο συσκευασίας του PROGRAF.<sup>14</sup>

## ANAMENOMENES TIMES

Το βέλτιστο θεραπευτικό εύρος για την τακρόλιμους σε ολικό αίμα δεν έχει ακόμη καθιερωθεί με τη συγκεκριμένη ανάλυση. Τα θεραπευτικά εύρη για την τακρόλιμους μπορεί να ποικίλλουν ανάλογα με τους κλινικούς παράγοντες και τη μεθοδολογία που χρησιμοποιείται.

Δεδομένης της ετερογένειας της κλινικής κατάστασης του ασθενή, οι κλινικοί ιατροί θα πρέπει να ορίζουν το επιθυμητό θεραπευτικό εύρος διαχείρισης βάσει της εμπειρίας τους καθώς και άλλων κλινικών απαιτήσεων του ασθενή. Οι αλλαγές στο σχήμα αγωγής δεν θα πρέπει να βασίζονται αποκλειστικά στις τιμές της τακρόλιμους. Οι διαφορές στην ευαισθησία των ανοσοκατασταλτικών και νεφροτοξικών επιδράσεων της τακρόλιμους, η συγχρόνηση άλλων ανοσοκατασταλτικών, ο τύπος της μεταμόσχευσης, ο χρόνος μετά τη μεταμόσχευση και άλλοι παράγοντες συντελούν σε διαφορετικές απαιτήσεις για τα βέλτιστα επίπεδα τακρόλιμους στο αίμα.

Τα βέλτιστα εύρη μπορεί να διαφέρουν ανάλογα με τον έλεγχο που χρησιμοποιείται και πρέπει να καθιερώνονται κατά συνέπεια για κάθε εμπορικό έλεγχο. Οι τιμές που λαμβάνονται με διαφορετικές μεθόδους ανάλυσης δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν κατ' εναλλαγή λόγω των διαφορών στη μεθοδολογία και στην αλληλοδραστικότητα, ούτε πρέπει να εφαρμόζονται διορθωτικοί παράγοντες. Συνιστάται η σταθερή χρήση ενός προσδιορισμού για μεμονωμένους ασθενείς.

## ΕΙΔΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΑΠΟΔΟΣΗΣ

Παρακάτω παρουσιάζονται αντιπροσωπευτικά αποτελέσματα απόδοσης που λήφθηκαν με έναν εμπορικά διαθέσιμο αυτόματο αναλυτή κλινικής χημείας που χρησιμοποιεί τη θολομετρική ποσοτική ανάλυση. Εκτός αν σημειώνεται διαφορετικά, όλες οι αναλύσεις διεξήχθησαν σύμφωνα με τη διαδικασία ανάλυσης που περιγράφεται στο παρόν, με χρήση του αναλυτή Beckman AU680. Τα αποτελέσματα που προκύπτουν σε κάθε εργαστήριο μπορεί να διαφέρουν από αυτά τα δεδομένα. Για περισσότερα δεδομένα σχετικά με την απόδοση κάθε αναλυτή, ανατρέξτε στο πρωτόκολλο εφαρμογής του εκάστοτε αναλυτή ή καλέστε το Τμήμα τεχνικής υποστήριξης της Thermo Fisher Scientific για βοήθεια.

### Αναφερόμενο εύρος

Το αναφερόμενο εύρος για τον Ανοσοπροσδιορισμό QMS Tacrolimus είναι 1 ng/ml (ελάχιστη αναφερόμενη τιμή βάση της λειτουργικής ευαισθησίας) σε 30 ng/ml τακρόλιμους.

### Λειτουργική ευαισθησία (Όριο ποσοτικοποίησης)

Η λειτουργική ευαισθησία αντιπροσωπεύει τη χαμηλότερη συγκέντρωση τακρόλιμους που μπορεί να μετρηθεί με ακρίβεια 20% CV εντός της ανάλυσης. Η μελέτη διεξήχθη με τη χρήση δειγμάτων ολικού αίματος στα οποία εγχύθηκε τακρόλιμους σε εύρος από 0,5 έως 5,0 ng/ml για μία μέτρηση ανά κύκλο ανάλυσης, δύο φορές την ημέρα, για 30 ημέρες με συνολικά 60 σημεία δεδομένων. Στο ανώτερο όριο εμπιστοσύνης 95%, το Όριο ποσοτικοποίησης (LOQ) υπολογίστηκε σε 0,9 ng/ml, κάτι που υποστηρίζει το κατώτερο όριο προσδιορισμού του 1,0 ng/ml. Το παρατηρηθέν ποσοστό αποκατάστασης στα 0,9 ng/ml είναι 102,0%.

### Γραμμικότητα αραίωσης

Διεξήχθη μια μελέτη γραμμικότητας με αραίωση ενός δείγματος υψηλής συγκέντρωσης τακρόλιμους, με το Βαθμονομητή QMS Tacrolimus A με συγκεντρώσεις ομοιόμορφα κατανεμημένες ανά το εύρος του προσδιορισμού. Το ποσοστό αποκατάστασης προσδιορίστηκε μετά από διαίρεση της μετρηθείσας συγκέντρωσης τακρόλιμους με την αναμενόμενη συγκέντρωση. Οι αναμενόμενες συγκεντρώσεις προσδιορίστηκαν με χρήση της υψηλής συγκέντρωσης του ελέγχου επί των παραγόντων αραίωσης.

% υψηλού δείγματος	Αναμενόμενη συγκέντρωση (ng/ml)	Μετρηθείσα συγκέντρωση (ng/ml)	Αποκατάσταση (%)
100,0%	29,9	29,9	100,0%
90,0%	26,9	26,0	96,8%
80,0%	23,9	22,8	95,4%
70,0%	20,9	19,2	91,8%
60,0%	17,9	17,2	96,1%
50,0%	14,9	14,7	98,6%
40,0%	12,0	11,1	92,7%
30,0%	9,0	8,6	95,7%
20,0%	6,0	6,0	100,0%
10,0%	3,0	3,1	102,9%
5,0%	1,5	1,5	100,4%
3,3%	1,0	1,0	101,4%
2,8%	0,8	0,8	99,6%
0,0%	0,0	0,0	Δ/Α

Αναμενόμενη συγκέντρωση = % υψηλού δείγματος x Ύψηλή μετρηθείσα συγκέντρωση  
Αποκατάσταση (%) = (Μετρηθείσα συγκέντρωση ÷ Αναμενόμενη συγκέντρωση) x 100

## Αποκατάσταση

Στα αρνητικά δείγματα ολικού αίματος εγχύθηκαν γνωστές ποσότητες τακρόλιμους σε συγκεντρώσεις εντός του εύρους ανάλυσης. Οι συγκεντρώσεις τακρόλιμους των συγκεκριμένων δειγμάτων επαληθεύτηκαν με LC-MS/MS και ελέγχθηκαν με τον Ανοσοπροσδιορισμό QMS Tacrolimus. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται παρακάτω.

Αγνωριστικό δείγματος	n	Αναμενόμενη συγκέντρωση (ng/ml)	Μετρηθείσα συγκέντρωση (ng/ml)	Αποκατάσταση (%)
Δείγμα 1	21	2,7	2,7	101,8
Δείγμα 2	21	9,8	10,8	109,4
Δείγμα 3	21	18,0	17,7	98,2
Δείγμα 4	21	19,8	21,3	107,5
Δείγμα 5	21	27,0	27,1	100,4

Αποκατάσταση (%) = (Μετρηθείσα συγκέντρωση ÷ Αναμενόμενη συγκέντρωση) x 100

## Ακρίβεια

Η ακρίβεια αξιολογήθηκε με χρήση ενοποιημένων δειγμάτων ολικού αίματος ασθενών στα οποία είχε γίνει έγχυση. Η μελέτη διεξήχθη όπως περιγράφεται στο πρωτόκολλο CLSI EP5-A2.<sup>15</sup> Κάθε δείγμα αναλύθηκε εις διπλούν ανά κύκλο ανάλυσης, δύο φορές την ημέρα για 20 ημέρες. Υπολογίστηκαν η μέση τιμή, η τιμή εντός κύκλου ανάλυσης και η συνολική τιμή του CD και του ποσοστού CV. Παρακάτω παρουσιάζονται αντιπροσωπευτικά αποτελέσματα.

Δείγματα	n	Μέση τιμή (ng/ml)	Τιμή εντός κύκλου ανάλυσης		Συνολική τιμή	
			SD	%CV	SD	%CV
Δείγμα με έγχυση A	80	3,0	0,2	4,9%	0,2	7,1%
Δείγμα με έγχυση B	80	10,0	0,2	1,9%	0,4	3,6%
Δείγμα με έγχυση Γ	80	20,9	0,4	1,9%	1,1	5,0%
Δείγμα ασθενή A	80	3,2	0,1	4,1%	0,2	6,2%
Δείγμα ασθενή B	80	10,4	0,2	2,2%	0,4	3,6%
Δείγμα ασθενή Γ	80	24,2	0,5	2,1%	1,1	4,6%

## Σύγκριση μεθόδων

Διεξήχθησαν μελέτες συσχέτισης για τη σύγκριση του Ανοσοπροσδιορισμού QMS Tacrolimus και του Προσδιορισμού Abbott ARCHITECT<sup>®</sup> Tacrolimus με χρήση δύο μεθόδων LC-MS/MS (Σύστημα 1 και Σύστημα 2). Στις μελέτες χρησιμοποιήθηκαν δείγματα ανθρώπινου ολικού αίματος με EDTA, τα οποία συλλέχθηκαν από ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού, ήπατος και καρδιάς και λάμβαναν τακρόλιμους. Όλα τα ελεγχθέντα δείγματα ήταν δείγματα κατώτερης τιμής κυρίως από ενήλικες ασθενείς με το χρόνο μετά τη μεταμόσχευση για τα δείγματα κυρίως > 9 μηνών. Οι ασθενείς που εξετάστηκαν λάμβαναν φαρμακευτικά σχήματα τακρόλιμους είτε ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με άλλα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα, κυρίως μυκοφαινόλη μοφετίλ (MMF), μυκοφαινόλικ οξύ (MPA) ή κορτικοστεροειδή. Τα αποτελέσματα από την ανάλυση παλινδρόμησης Deming<sup>16</sup> μεταξύ των διαφορετικών μεθόδων παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα.

Μέθοδος σύγκρισης	n	Κλίση (95% ΔΕ*)	Τομή (95% ΔΕ)	Συντελεστής συσχέτισης (R)
LC-MS/MS Σύστημα 1	383	1,111 (1,084 έως 1,137)	0,53 (0,31 έως 0,76)	0,972
LC-MS/MS Σύστημα 2	232	1,130 (1,092 έως 1,167)	0,71 (0,42 έως 1,01)	0,967
Προσδιορισμός Abbott ARCHITECT Tacrolimus	208	1,126 (1,071 έως 1,181)	-0,03 (-0,63 έως 0,56)	0,937

\* Διάστημα εμπιστοσύνης (CI)

Εύρος δειγμάτων QMS Tacrolimus: 1,0 έως 30,8 ng/ml

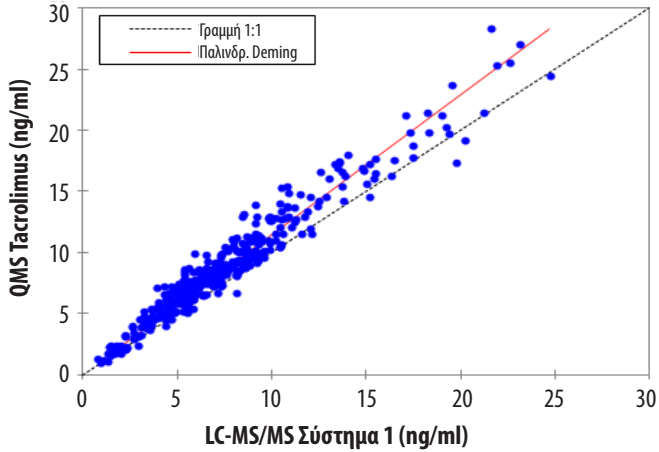
Εύρος δειγμάτων LC-MS/MS: 0,8 έως 29,5 ng/ml

Εύρος δειγμάτων ARCHITECT Tacrolimus: 2,4 έως 28,1 ng/ml

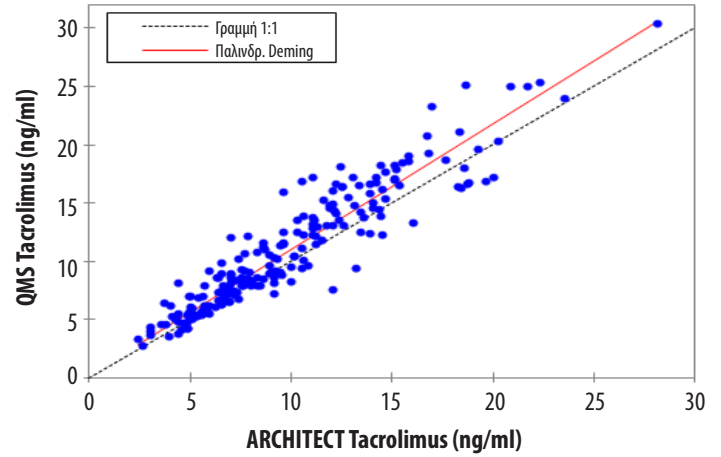
Διάγραμμα διασποράς για τα αποτελέσματα από τη σύγκριση του QMS Tacrolimus με το LC-MS/MS Σύστημα 1 για τα συνδυασμένα δείγματα ασθενών μετά από μεταμόσχευση νεφρού, ήπατος και καρδιάς.

Διάγραμμα διασποράς για τα αποτελέσματα από τη σύγκριση του QMS Tacrolimus με το Abbott ARCHITECT Tacrolimus για τα συνδυασμένα δείγματα ασθενών μετά από μεταμόσχευση νεφρού και ήπατος.

**QMS Tacrolimus έναντι LC-MS/MS Σύστημα 1**



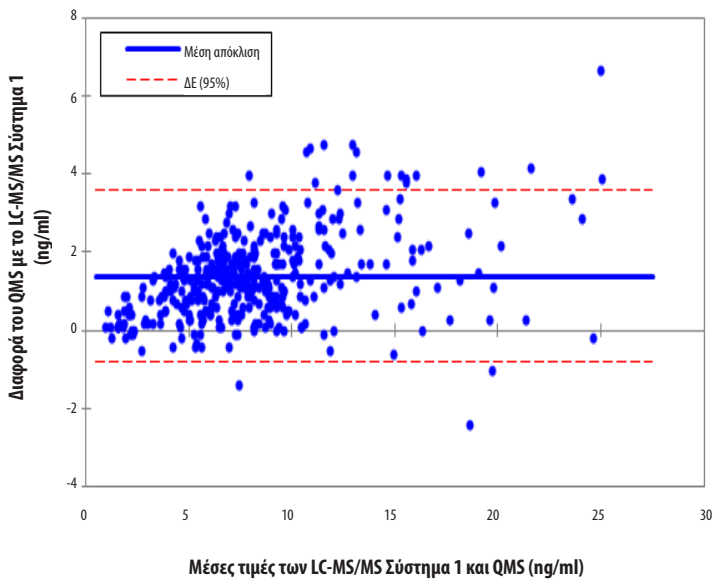
**QMS Tacrolimus έναντι ARCHITECT Tacrolimus**



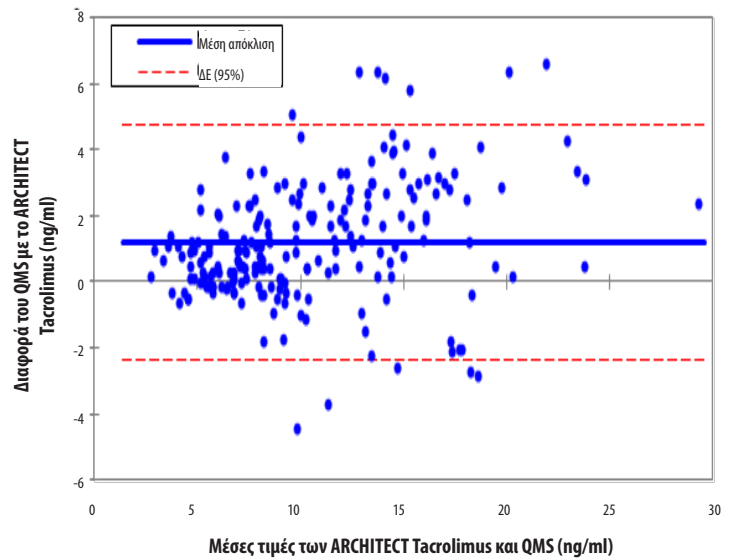
Διάγραμμα απόκλισης Bland-Altman<sup>17</sup> για τα αποτελέσματα από τη σύγκριση του QMS Tacrolimus με το LC-MS/MS Σύστημα 1 για τα συνδυασμένα δείγματα ασθενών μετά από μεταμόσχευση νεφρού, ήπατος και καρδιάς. Η μέση απόκλιση υπολογίζεται ως η μέση διαφορά μεταξύ των αποτελεσμάτων του Ανοσοπροσδιορισμού QMS Tacrolimus και του LC-MS/MS Σύστημα 1.

Διάγραμμα απόκλισης Bland-Altman<sup>17</sup> για τα αποτελέσματα από τη σύγκριση του QMS Tacrolimus με τον Προσδιορισμό Abbott ARCHITECT Tacrolimus για τα συνδυασμένα δείγματα ασθενών μετά από μεταμόσχευση νεφρού και ήπατος. Η μέση απόκλιση υπολογίζεται ως η μέση διαφορά μεταξύ των αποτελεσμάτων του Ανοσοπροσδιορισμού QMS Tacrolimus και του ARCHITECT Tacrolimus.

**Διαφορά του QMS Tacrolimus με το LC-MS/MS**



**Διαφορά του QMS Tacrolimus με το ARCHITECT Tacrolimus**



## Ειδικότητα

Οι μελέτες ειδικότητας διεξήχθησαν με τη χρήση του πρωτοκόλλου CLSI EP7-A2 ως κατευθυντήρια οδηγία.<sup>18</sup> Ελέγχθηκε η αλληλοδραστικότητα για τους διαθέσιμους κύριους μεταβολίτες της τακρόλιμους. Ελέγχθηκαν και άλλα φάρμακα που συγχρησιμοποιούνται συνήθως με την τακρόλιμους, έτσι ώστε να καθορισθεί εάν αυτές οι ενώσεις επηρεάζουν την ποσοτικοποίηση της τακρόλιμους με τη χρήση του Ανοσοπροσδιορισμού QMS Tacrolimus.

Η αλληλοδραστικότητα των μεταβολικών υπολογίστηκε με τη χρήση του παρακάτω τύπου:

$$\text{Αλληλοδραστικότητα (\%)} = \frac{\text{Μετρηθείσα συγκέντρωση} - \text{Αναμενόμενη συγκέντρωση}}{\text{Συγκέντρωση αλληλοδραστικής ουσίας}} \times 100$$

## Αλληλοδραστικότητα με τους μεταβολίτες της τακρόλιμους

Η αλληλοδραστικότητα του Ανοσοπροσδιορισμού QMS Tacrolimus με τους κύριους μεταβολίτες της τακρόλιμους παρουσιάζεται στον παρακάτω πίνακα. Οι ενώσεις που ελέγχθηκαν προστέθηκαν σε δείγματα ανθρώπινου ολικού αίματος που περιείχαν δύο συγκεντρώσεις του φαρμάκου τακρόλιμους και ο έλεγχος πραγματοποιήθηκε εις τριπλούν. Υπολογίστηκε το ποσοστό αλληλοδραστικότητας.

Μεταβολίτες της τακρόλιμους	Συγκέντρωση μεταβολίτη (ng/ml)	Αναμενόμενη συγκέντρωση (ng/ml)	Μετρηθείσα συγκέντρωση (ng/ml)	Αποκατάσταση (%)	Αλληλοδραστικότητα (%)
M-I (13-0-διμεθυλ)	20	5,8	7,6	131,0	9,2
	20	13,3	14,8	111,3	7,7
M-II (31-0-διμεθυλ)	20	5,7	5,9	103,5	0,7
	20	13,2	13,1	99,2	-0,5
M-III (15-0-διμεθυλ)	20	5,3	6,0	113,2	3,8
	20	12,4	13,0	104,8	2,7
M-IV (12-υδροξύ)	3,5	14,6	18,7	128,1	117,1
	3,3	21,2	27,0	127,4	174,8
	20	5,0	6,1	122,0	5,7
	20	12,0	14,1	117,5	10,5
M-VII (13,15-0-δεσμεθυλ)	20	5,4	7,3	135,2	9,3
	20	13,4	14,7	109,7	6,7
M-VII (13,15-0-δεσμεθυλ) + M-VI (13,31-0-δεσμεθυλ)	20	5,4	5,8	107,4	2,2
	20	13,4	13,8	103,0	2,0

Αποκατάσταση (%) = (Μετρηθείσα συγκέντρωση ÷ Αναμενόμενη συγκέντρωση) x 100

Η παρατηρηθείσα αλληλοδραστικότητα με το μεταβολίτη της τακρόλιμους M-IV ήταν ≤ 174,8%. Οι μεταβολίτες M-V και M-VIII της τακρόλιμους δεν αξιολογήθηκαν για προσδιορισμό πιθανής αλληλοδραστικότητας.

Τα δείγματα ασθενών που λάμβαναν τακρόλιμους περιέχουν χαμηλές συγκεντρώσεις τακρόλιμους σε σύγκριση με το αρχικό φάρμακο, με περίπου 6% M-I, 15% M-II, 6% M-III και σχεδόν αμελητέο ποσοστό M-IV.<sup>9,12,19</sup>

## Παρεμβαλλόμενες ουσίες

Διεξήχθησαν μελέτες παρεμβολής με τη χρήση του πρωτοκόλλου CLSI EP7-A2 ως κατευθυντήρια οδηγία.<sup>18</sup> Ο Ανοσοπροσδιορισμός QMS Tacrolimus ελέγχθηκε με φάρμακα συγχρησιμοποιούμενα με την τακρόλιμους και κοινά φάρμακα για να διαπιστωθεί εάν υπάρχει πιθανή παρεμβολή. Οι ενώσεις που ελέγχθηκαν προστέθηκαν σε δείγματα ανθρώπινου ολικού αίματος που περιείχαν περίπου 5 και 12 ng/ml από το φάρμακο τακρόλιμους και ο έλεγχος πραγματοποιήθηκε με τον Ανοσοπροσδιορισμό QMS Tacrolimus. Η αποκατάσταση της συγκέντρωσης τακρόλιμους άνω του σφάλματος 10% θεωρήθηκε ως παρεμβολή στην ανάλυση. Οι ενώσεις που ελέγχθηκαν στις συγκεντρώσεις που αναγράφονται στον παρακάτω πίνακα δεν παρουσίασαν παρεμβολή στην ανάλυση. Η μέση ποσοστιαία αποκατάσταση της τακρόλιμους κυμάνθηκε από 91% έως 109%.

Ένωση	αποκατάσταση (ng/ml)	Ένωση	αποκατάσταση (ng/ml)
Ακεταμινοφαίνη	200.000	Θειική καναμικίνη Β	100.000
Ακυκλική γουανασίνη / Ακυκλοβίρη	1.000.000	Κετοκοναζόλη	100.000
Αλλοπουρινόλη	50.000	Λαβεταλόλη	17.100
Θειική αμικασίνη	150.000	Λιδοκαΐνη	100.000
Αμφοτερικίνη Β	100.000	Λίθιο	35.000
Αμικιλλίνη	100.000	Λοβαστατίνη	20.000
Αpresoline / Υδραλαζίνη	100.000	Μεθυλπρεδνιζολόνη	100.000
Ατενολόλη	40.000	Μετοκλοπραμίδη	100.000
Αζθειοπρίνη	100.000	Μινοξιδίλη	60.000
Αζθρομικίνη	5.000	Θειική μορφίνη	100.000
Βρωμοκρυπτίνη / 2-βρωμο-α-εργοκρυπτίνη	8.000	Μυκοφαινολικό οξύ	100.000
Καρβαμαζεπίνη	120.000	N-ακετυλο-προκαΐναμίδη	120.000

## Συνέχεια πίνακα

Ένωση	αποκατάσταση (ng/ml)	Ένωση	αποκατάσταση (ng/ml)
Κεφαζολίνη	150.000	Ναδολόλη	1.200
Κεφτριαξόνη	500.000	Ναπροξένη	100.000
Κεφαλοσπορίνη Γ	100.000	Νικαρδιπίνη	500
Χλωροπρομαζίνη	50.000	Νικοτίνη	20.000
Χλωραμφενικόλη	250.000	Νιφεδιπίνη	100.000
Χλωροδιαζεποξείδη	20.000	Πενικιλίνη G	100.000
Χλωροκίνη	1.500	Πεντοβαρβιτάλη	100.000
Σιμετιδίνη	100.000	Φαινοβαρβιτάλη	150.000
Σιπροφλοξασίνη	7.400	Φαινυτοΐνη	100.000
Κλαριθρομικίνη	5.000	Πραζοσίνη	100.000
Κλονιδίνη	100	Πρεδνιζολόνη	100.000
Κολχικίνη	90	Πρεδνιζόνη	100.000
Κορτιζόνη	1.200	Πριμιδόνη	100.000
Κυκλοσπορίνη / Κυκλοσπορίνη Α	10.000	Προβουκόλη	600.000
Διαζεπάμη	20.000	Προκαΐναμίδη	100.000
Διγτοξίνη	100.000	Προπυφαιίνη	4.000
Δογοξίνη	10.000	Προπρανολόλη	40.000
Διλτιαζέμη	60.000	Κινιδίνη	100.000
Δισοπυραμίδη	100.000	Ρανιτιδίνη	200.000
Ερυθρομικίνη	200.000	Ριφαμπίνη / Ριφαμικίνη	100.000
Αιθουσουξιδίδη	300.000	Σαλικυλικό οξύ	500.000
Εβερολίμη	100	Σιρόλιμους (Ραπαμικίνη)	300
Φαμοτιδίνη	10.000	Σπεκτινομικίνη	100.000
Φλουκοναζόλη	100.000	Στρεπτομικίνη	100.000
Φλουκουτσίνη / 5-φλουοροκουτσίνη	40.000	Σουλφαμεθοξαζόλη	150.000
Φουροσεμίδη	100.000	Θεοφυλλίνη	250.000
Γκανισκλοβίρη	1.000.000	Τικλοδιπίνη	150.000
Γεμφιβροζίλη	100.000	Τομπραμικίνη	100.000
Γενταμικίνη	120.000	Τριαμετέρνη	100.000
Υδροχλωροθειαζίδη	40.000	Τριμεθοπρίμη	40.000
Υδροκορτιζόνη	100.000	Βαλπροϊκό οξύ	500.000
Ιβουπροφαίνη	400.000	Βανκομικίνη	100.000
Ιτρακοναζόλη	100.000	Βεραπαμίλη	100.000
Θειική καναμικίνη Α	100.000		

Οι παρακάτω πιθανώς παρεμβαλλόμενες ενδογενείς ουσίες, κατά τον έλεγχο με τον Ανοσοπροσδιορισμό QMS Tacrolimus στις αναφερόμενες συγκεντρώσεις επέδειξαν αποκατάσταση από 92% έως 108%.

Πιθανώς παρεμβαλλόμενη ουσία	Συγκέντρωση
Λευκοματίνη	12 g/dl
Χολερυθρίνη	60 mg/dl
Χοληστερόλη	500 mg/dl
Κρεατινίνη	5 mg/dl
Τριγλυκερίδια	1.500 mg/dl
Ουρικό οξύ	20 mg/dl
IgG γ-σφαιρίνη	12 g/dl
Ρευματοειδής παράγοντας	500 IU/ml
HAMA*	400 ng/ml
Αιματοκρίτης	12% - 64%

\*HAMA = ανθρώπινα αντι-μυϊκά αντισώματα

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Kino T, Hatanaka H, Miyata S, et al. FK-506, a novel immunosuppressant isolated from a streptomyces II. Immunosuppressive effect of FK-506 *in vitro*. *J Antibiotics* 1987; 40:1256-1265.
2. Bierer BE, Jin YJ, Fruman DA, et al. FK506 and rapamycin: molecular probes of T-lymphocyte activation. *Transplant Proc* 1991;23:2850-2855.
3. Schreiber SL. Chemistry and biology of the immunophilins and their immunosuppressive ligands. *Science* 1991;251:283-287.
4. Thomson AW, Bonham CA, and Zeevi A. Mode of action of tacrolimus (FK506): molecular and cellular mechanisms. *Ther Drug Monit* 1995;17:584-591.
5. Griffith JP, Kim JL, Kim EE, et al. X-ray structure of calcineurin inhibited by the immunophilin-immunosuppressant FKBP12-FK506 complex. *Cell* 1995;82:507-522.
6. Jusko WJ, Thomson AW, Fung J, et al. Consensus document; therapeutic monitoring of tacrolimus (FK-506). *Ther Drug Monit* 1995;17:606-614.
7. Physicians' Desk Reference, 58th ed. Thomson PDR at Montvale, NJ. 2004; PROGRAF®: 1323-1327.
8. Lhoest GJ, Maton N, Latinne D, et al. 15-desmethyl FK-506 and 15,31-desmethyl FK-506 from human liver microsomes: isolation, identification (by fast atom bombardment mass spectrometry and NMR), and evaluation of *in vitro* immunosuppressive activity. *Clin chem.* 1994;40:740-744.
9. Gonschior AK, Christians U, Winkler M, et al. Tacrolimus (FK506) metabolite patterns in blood from liver and kidney transplant patients. *Clin Chem.* 1996;42:1426-1432.
10. Alak AM. Measurement of tacrolimus (FK506) and its metabolites: a review of assay development and application in therapeutic drug monitoring and pharmacokinetic studies. *Ther Drug Monit.* 1997;19:338-351.
11. Jusko WJ. Analysis of tacrolimus (FK506) in relation to therapeutic drug monitoring. *Ther Drug Monit.* 1995;17:596-601.
12. Christians U, Pokaiyavanichkul T, Chan L, Tacrolimus, Applied Pharmacokinetics and Pharmacodynamics: Principals of Therapeutic Drug Monitoring. 4th Edition. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA 2005: 529-562.
13. Staatz CE, Willis C, Taylor PJ, and Tett SE. Population pharmacokinetics of tacrolimus in adult kidney transplant recipients. *Clin Pharmacol Ther.* 2002;72:660-669.
14. PROGRAF® [package insert]. Deerfield, IL: Astellas Pharma US, Inc.; 2012.
15. Tholen DW, Kallner A, Kennedy JW, et al. NCCLS. Evaluation of Precision Performance of Quantative Measurement Methods; Approved Guideline-Second Edition. NCCLS document EP5-A2 [ISBN 1-56238-542-9]. NCCLS, Wayne, PA, 2004.
16. Deming WE. Statistical adjustment of data. New York: Wiley, 1943. (Dover Publications edition, 1985; Dover Publications, New York)
17. Bland JM, Altman DG. "Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement". *Lancet* 327 (8476) 1986: 307-310.
18. McEnroe RJ, Burritt MF, Powers DM, et al. Clinical and Laboratory Standards Institute. Interference Testing in Clinical Chemistry; Approved Guideline – Second Edition. CLSI document EP7-A2 [ISBN 1-56238-584-4]. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA, 2005.
19. Mancinelli LM, Frassetto L, Floren LC, Dressler D, Carrier S, Bekersky I, Benet L, and Christians U. The pharmacokinetics and metabolic disposition of tacrolimus: A comparison across ethnic groups. *Clin Pharmacol Ther.* 2001; 69:24-31.

## Γλωσσάριο:

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



**Κατασκευαστής:**  
Microgenics Corporation  
46500 Kato Road  
Fremont, CA 94538 USA  
Αριθμός Η.Π.Α. χωρίς χρέωση: 800-626-0690



**Εξουσιοδοτημένος αντιπρόσωπος στην Ε.Ε.:**  
B-R-A-H-M-S GmbH  
Neuendorfstrasse 25  
16761 Hennigsdorf, Germany

## Εξυπηρέτηση πελατών

Αριθμός Η.Π.Α. χωρίς χρέωση: 1-800-232-3342  
Άλλες χώρες: Επικοινωνήστε με τον τοπικό αντιπρόσωπο της Microgenics.

Το Bio-Rad Lyrhocheck® αποτελεί σήμα κατατεθέν της Bio-Rad®.  
Οι μάρκες MORE Diagnostics αποτελούν ιδιοκτησία της MORE Diagnostics, Inc.  
Το ARCHITECT αποτελεί σήμα κατατεθέν της Abbott Laboratories®.  
Όλα τα άλλα εμπορικά σήματα αποτελούν ιδιοκτησία της Thermo Fisher Scientific Inc. και των θυγατρικών της.  
© 2018 Thermo Fisher Scientific Inc. Με την επιφύλαξη κάθε νόμιμου δικαιώματος.



Για ενημερώσεις του ένθετου μεταβείτε:  
[www.thermofisher.com/diagnostics](http://www.thermofisher.com/diagnostics)

10015557-15-EL  
2023 12

**thermo**  
scientific