

Rx Only

REF 10015556

Endast för *in vitro*-diagnostisk användning

Bipacksedeln till detta kvantitativa mikrosfärsystem (QMS, Quantitative Microsphere System) måste läsas noga före användning. Anvisningarna i bipacksedeln måste följas. Analysresultatens tillförlitlighet kan inte garanteras om anvisningarna i denna bipacksedel inte följs.

AVSEDD ANVÄNDNING

QMS Tacrolimus Immunoassay är avsedd för kvantitativ bestämning av takrolimus i humant helblod på automatiserade analysinstrument för klinisk kemi. Analysresultaten används i behandlingen av patienter som genomgått organtransplantation av njure, lever eller hjärta och får behandling med takrolimus. Denna produkt för *in vitro*-diagnostisk användning är endast avsedd för användning på kliniskt laboratorium.

SAMMANFATTNING OCH FÖRKLARING AV TESTET

Takrolimus (FK506, PROGRAF[®]) är ett makrolidantibiotikum som utvinns ur svampen *Streptomyces tsukubaensis*, som har en potent immunhämmande funktion vid förskrivning till patienter som har genomgått njur- eller levertransplantation.¹ Takrolimus är en kalcineurinhämmare som är en naturlig fosfat och aktiverar tillväxten av T-celler.^{2,4} På cellnivå binder takrolimus en familj proteinbindare som kallas FKBP:er (FK506-bindande proteiner) och bildar sedan ett pentamerkomplex som består av takrolimus, FKBP, kalcineurin A och B samt kalmodulin.^{2,5} Pentamerbildningen resulterar i att kalcineurinet fosfatasaktivitet hämmas, vilket krävs för att aktivera transkriptionsfaktorerna för transport in i cellkärnan. På så sätt försvagas T-lymfocyternas genuttryck specifikt för cytokiner som IL-2, vilket resulterar i en immunförsvarsnedsättande effekt hos patienterna.^{2,5}

Distributionen av takrolimus mellan helblod och plasma beror på flera faktorer, till exempel hematokrit, läkemedelskoncentration och proteinkoncentrationen i plasma. Kvoten för koncentrationen i helblod jämfört med plasma var i genomsnitt 35 (ett intervall från 12 till 67).^{6,7} Takrolimus metaboliseras i stor omfattning av cytokrom P-450-familjen, i huvudsak CYP3A.⁸⁻¹¹ Läkemedlet metaboliseras till minst 8 metaboliter (M-I till M-VIII) genom demetylering och hydroxylering.¹² Den genomsnittliga halveringstiden för takrolimus *in vivo* uppskattas till 48 timmar.⁸⁻¹¹ Det har också rapporterats stora variationer hos en och samma patient samt mellan patienter när det gäller takrolimuskoncentrationen i helblod.¹³ Noggrann och regelbunden övervakning av takrolimus rekommenderas.¹⁴

ANALYSMETODENS PRINCIPER

QMS Tacrolimus Immunoassay är en homogenpartikelförstärkt turbidimetrisk immunanalys. Analysen bygger på att läkemedlet i provet konkurrerar med det mikropartikelbelagda läkemedlet om bindningsställena på takrolimus-antikroppsreagenset. Det takrolimus-belagda mikropartikelreagenset agglutinerar snabbt vid förekomst av anti-takrolimus-antikroppsreagens och vid frånvaro av konkurrerande läkemedel i provet. Absorbansens förändringshastighet mäts fotometriskt vid 700 nm. När ett prov som innehåller takrolimus tillsätts hämmas agglutinationsreaktionen delvis, vilket minskar absorbansens förändringshastighet. En koncentrationsberoende klassisk agglutinationshämningsskurva kan fås med maximal agglutinationshastighet vid lägsta takrolimus-koncentration och lägsta agglutinationshastighet vid högsta takrolimus-koncentration.

REAGENS

Reagenskit

QMS Tacrolimus, **REF** 10015556, levereras som ett kit med tre flytande, färdigberedda reagens som innehåller:

REAGENT 1 1 x 18 mL

REAGENT 2 1 x 12 mL

EXT Extraktionsreagens 1 x 50 mL (arbetslösning krävs, se sid. 2, Beredning av extraktionslösning)

Reaktiva ingredienser

INGRED	Beståndsdel	Koncentration
REAGENT 1	Monoklonal antikropp mot takrolimus (kanin) Natriumazid	<1,0 % 0,09 %
REAGENT 2	Takrolimus-belagda mikropartiklar Natriumazid	<0,3 % 0,09 %
EXT	Natriumazid	0,09 %

REAGENSANVÄNDNING OCH FÖRVARING

- **REAGENT 1**, **REAGENT 2**, och **EXT** (extraktionsreagens) färdigberett
- Vänd reagenset upp och ned flera gånger före användning så att det inte bildas luftbubblor.
- Ta bort eventuella luftbubblor i reagenspatronen. Alternativt kan man låta reagenset stå i rätt förvaringstemperatur tills luftbubblorna försvinner. I syfte att minimera volymförlusten får luftbubblorna inte tas bort med överföringspipett.
- När antingen **REAGENT 1**- eller **REAGENT 2**-patronen tar slut ska båda patronerna bytas ut och kalibreringen kontrolleras med minst ett prov med vardera kontrollnivå i enlighet med laboratoriets fastställda krav på kvalitetskontroll. Om kontrollresultaten ligger utanför det godkända området kan omkalibrering behövas.
- Systemspecifik information finns i det analysinstrumentspecifika analysystemparameterbladet.
- Om det förekommer spill ska materialet rengöras och kasseras i enlighet med laboratoriets standardrutiner samt lokala och nationella riktlinjer.
- Om förpackningen är skadad vid leverans ska du kontakta vår tekniska support (se baksidan av den här bipacksedeln).

⚠ VIKTIGT! Luftbubblor i reagenset kan inverka på påvisningen av reagensnivå i patronen så att reagensaspirationen blir otillräcklig, vilket kan påverka resultatet. ^{20°C} ^{8°C} Öppnade reagens är stabila fram till och med utgångsdatum vid förvaring i 2 till 8 °C.

Reagens får inte frysas eller utsättas för temperaturer över 32 °C.

⚠ VARNINGAR OCH FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER

- Endast för *in vitro*-diagnostisk användning. Lakta normala försiktighetsåtgärder som krävs vid hantering av alla laboratoriereagens.
- Blanda inte material från kit med olika partinummer.
- Använd inte reagenskit efter att de har passerat utgångsdatum.

FARA: QMS Tacrolimus Immunoassay innehåller ≤3,0 % humant serumalbumin (HSA) och ≤1,0 % specifika antikroppar (kanin).

QMS Tacrolimus Extraction reagent innehåller ≤9,0 % zinksulfat (ZnSO₄).

H317 - Kan orsaka allergisk hudreaktion.

H334 - Kan orsaka allergi- eller astmasymtom eller andningssvårigheter vid inandning.

H318 - Orsakar allvarliga ögonskador.

H411 - Giftigt för vattenlevande organismer med långtidseffekter.

Undvik att inandas dimma eller ånga. Nedstänkta arbetskläder får inte avlägsnas från arbetsplatsen. Använd skyddshandskar/ögonskydd/ansiktsskydd. Använd andningsskydd vid otillräcklig ventilation. Vid hudkontakt: Tvätta med mycket tvål och vatten. **VID INANDNING:** Vid andningsbesvär, flytta personen till frisk luft och se till att han eller hon vilar i en ställning som underlättar andningen. Vid hudirritation eller utslag: Sök läkarhjälp. Vid besvär i luftvägarna: Kontakta GIFTINFORMATIONSCENTRAL eller läkare. Nedstänkta kläder ska tvättas innan de används igen. Innehållet/behållaren lämnas till avfallsanläggning i enlighet med lokala/regionala/nationella/internationella bestämmelser.

Undvik utsläpp till miljön. Använd skyddshandskar/ögonskydd/ansiktsskydd. **VID KONTAKT MED ÖGONEN:** Skölj försiktigt med vatten i flera minuter. Ta ur eventuella kontaktlinser om det går lätt. Fortsätt att skölja. Kontakta giftinformationscentral eller läkare. Samla upp spill. Innehållet/behållaren lämnas till avfallsanläggning i enlighet med lokala/regionala/nationella/internationella bestämmelser.

⚠ VIKTIGT! Material av humant ursprung har testats med FDA-godkända metoder och visats vara negativt för HIV1 och 2, hepatit B och hepatit C. Ingen testmetod kan dock utesluta risk för infektion med absolut säkerhet och därför måste materialet hanteras lika försiktigt som ett patientprov. Om någon utsätts för en smittorisk ska ansvarig hälsomyndighets direktiv följas.

Reagens som används i analyskomponenterna innehåller ≤0,09 % natriumazid. Undvik kontakt med hud och slemhinnor. Ytterligare försiktighetsåtgärder, hanteringsanvisningar och information om åtgärder vid oavsiktlig exponering finns i säkerhetsdatabladet.

PROVTAGNING OCH HANTERING

- Endast helblodsprover som har tagits med EDTA-rör får användas. Följ tillverkarens bruksanvisning för alla provtagningsrör. Var noga med att bevara provets integritet mellan tidpunkten för provtagning och fram till dess att analysen utförs. Prover ska märkas med tidpunkten då blodprovet togs samt senaste läkemedelsadministrering.
- Prover ska förslutas och analyseras inom 7 dagar vid förvaring i 2–8 °C eller inom 6 månader vid förvaring i ≤ -20 °C.^{6,10-11} Undvik att frysa och tina proverna upprepade gånger. Undvik skumbildning i proverna.

METOD

Material som medföljer

- QMS Tacrolimus Reagent Kit, [REF] 10015556

Material som behövs men inte medföljer

- QMS Tacrolimus Calibrators, [REF] 10015573, CAL A: 1 x 4 mL, CAL B-F: 1 x 2 mL vardera
- Kvalitetskontrollprodukter
 - Material som rekommenderas:
 - MORE Diagnostics Rap/Tac/CsA Controls, LÅG, 280-Q: 4 x 4 mL vardera
 - MELLAN, 280-1: 4 x 4 mL vardera
 - HÖG, 280-2: 4 x 4 mL vardera
 - Vid behov av andra kommersiellt tillgängliga kvalitetskontrollprodukter ber vi dig kontakta teknisk support för Thermo Fisher Scientific
- Metanol, HPLC-kvalitet (≥ 99,8 % renhet)
- Mikrocentrifugrör med rund botten
- Automatiserat analysinstrument för klinisk kemi

Provberedning

Obs! Följ tillverkarens specifika anvisningar och hanteringsrekommendationer i kontrollernas bipacksedel, om sådan medföljer.

Se till att kalibratorer och patientprover når rumstemperatur innan de extraheras. Kalibratorer ska blandas i minst 15–20 minuter och patientprover ska blandas noga i rumstemperatur före användning. Blanda kalibratorer och patientprover noga genom att försiktigt vända dem (en plattskak är att föredra). Undvik att det bildas bubblor.

Beredning av extraktionslösning

1. Tillsätt exakt 10 mL rumstempererat extraktionsreagens till en ren, torr och lufttät flaska.
2. Tillsätt exakt 40 mL metanol av HPLC-kvalitet (≥ 99,8 % renhet) till flaskan och blanda försiktigt. Märk innehållet som "Takrolimus arbetsextraktionslösning". Anteckna aktuellt datum och utgångsdatum (2 veckor från beredningsdagen) på etiketten. Förvara i rumstemperatur.

Extraktionsmetod för prover, kalibratorer och kontroller

FÖLJ STEGEN NEDAN EXAKT SOM DET STÅR FÖR OPTIMALA RESULTAT. EXTRAKT MÅSTE KÖRAS DIREKT EFTER EXTRAKTION.

1. Förbered och märk mikrocentrifugrör med rund botten för extraktion av prover, kalibratorer och kontroller. Förbered ett mikrocentrifugrör för varje prov.
2. Använd en pipett och mät upp exakt 200 µL av ett prov, en kalibrator eller en kontroll i ett märkt mikrocentrifugrör. Aspirera provet med pipetten och torka försiktigt av pipettspetsen mot provflaskans kant för att avlägsna eventuellt överflödigt prov. Dispensera sedan provet mot mikrocentrifugrörets insida. **Obs!** Kontrollera pipettspetsen för att se till att det inte finns några luftbubblor i spetsen. Luft i spetsen kan leda till inexakta resultat.
3. Använd en pipett och mät upp exakt 200 µL extraktionslösning i ett mikrocentrifugrör. Vid beredning av flera prover rekommenderas en repeteringspipett för aspiration och dispensering av extraktionslösningen. Ta bort eventuella luftbubblor i pipettspetsen innan extraktionslösningen dispenseras.
4. Förslut med lock och blanda mikrocentrifugröret på en vortexapparat direkt vid maxhastighet i 15–30 sekunder. Inspektera varje rör för att se om blandningen är homogen. Om ett oblandat prov upptäcks ska det tas bort och köras på vortexapparaten igen.
5. Låt blandningen i mikrocentrifugröret stå i rumstemperatur i 5–7 minuter.
6. Sätt mikrocentrifugröret i en centrifug och centrifugera i minst 5 minuter vid en varvfrekvens som motsvarar 15 000–16 000 x g.
7. Häll upp supernatanten i en provbägare (undvik bubblor) och kör analysen direkt för att minimera avdunstningen från provet. Knacka inte på bägaren för att få ut den sista droppen eftersom detta kan störa pelleten.
8. Kassera extrakten efter analysen. Om proverna ska testas på nytt behövs en ny extraktion.

Obs! Ytterligare tips och rekommendationer angående provextraktion för QMS Tacrolimus Immunoassay kan erhållas från Thermo Fisher Scientifics tekniska support.

Analysprocedur

En detaljerad beskrivning av hur en analys utförs och kalibreras finns i den instrumentspecifika drifhandboken.

Förfarande för provspädning

Använd QMS Tacrolimus CAL A (0,0 ng/mL) för att manuellt späda prover som ligger utanför analysens linearitetsområde.

Protokoll för manuell spädning

Manuell spädning kan utföras på patientprover med takrolimuskoncentrationer som har rapporterats överstiga 30 ng/mL genom att man späder provet 1:1 med QMS Tacrolimus CAL A (0,0 ng/mL) innan provet extraheras. Spädningen måste utföras på så vis att det utspädda testresultatet är högre än analyskänsligheten på 1 ng/mL. Den rapporterade koncentrationen måste multipliceras med den manuella spädningfaktorn så att man får den slutliga provkoncentrationen.

Slutlig provkoncentration = rapporterad koncentration x manuell spädningfaktor

Manuell spädningfaktor = (provvolym + CAL A-volym) ÷ provvolym

KALIBRERING

QMS Tacrolimus Immunoassay måste kalibreras med en fullständig kalibrering (6 punkter). Utför en fullständig kalibrering genom att testa QMS Tacrolimus-kalibratorerna A, B, C, D, E och F. Endast QMS Tacrolimus-kalibratorer ska användas med QMS Tacrolimus Immunoassay. Det går inte att göra en exakt kvantitativ bestämning av takrolimus om inte QMS Tacrolimus Calibrators set, [REF] 10015573, används vid kalibreringen av QMS Tacrolimus Immunoassay.

Kalibrering behövs för varje nytt partinummer. Kontrollera kalibreringskurvan med minst ett prov av vardera kontrollnivå enligt laboratoriets fastställda krav på kvalitetskontroll. Om kontrollresultaten ligger utanför det godkända området ska korrigerande åtgärder vidtas.

Kalibreringsfrekvens

Omkalibrering rekommenderas

- Efter byte av kalibrator- eller reagensparti (kit)
- Efter utförd månadsunderhåll på analysinstrumentet
- Vid behov efter kvalitetskontrollprocedurer

KVALITETSKONTROLL

Alla krav på kvalitetskontroll ska följas i enlighet med lokala, regionala och/eller nationella föreskrifter och myndighetskrav.

Ytterligare krav på kvalitetskontroller och möjliga korrigerande åtgärder finns vid behov i laboratoriets standardrutin(er) och/eller kvalitetssäkringsplan.

Rekommenderade kontrollkrav för QMS Tacrolimus Immunoassay:

- Minst ett prov av vardera kontrollnivå ska köras varje gång patientprover extraheras och analyseras.
- Om kontrollövervakningen måste utföras oftare ska laboratoriets fastställda rutiner för kvalitetskontroll följas.
- Alla krav på kvalitetskontroll ska följas i enlighet med lokala, regionala och/eller nationella riktlinjer.
- Om kvalitetskontrollens resultat inte faller inom det godkända område som fastställts av laboratoriet kan patientens värden vara tvivelaktiga och ska inte rapporteras. Korrigerande åtgärder ska vidtas.

RESULTAT

Resultatenheterna för QMS Tacrolimus Immunoassay rapporteras som ng/mL.

Rapportering av resultat: Laboratorier ska rapportera att resultaten har erhållits med QMS Tacrolimus-metoden.

Felkoder för resultat:

En del resultat kan innehålla resultatfelkoder. En beskrivning av felkoderna finns i den instrumentspecifika drifhandboken.

METODENS BEGRÄNSNINGAR

- Takrolimuskoncentrationerna i ett visst patientprov som bestäms genom analyser från olika tillverkare kan variera på grund av skillnader i analysmetoder och reagensspecifitet. Konsekvent övervakning med en analysmetod rekommenderas.
- **Immunanalyser är ospecifika och korsreagerar med metaboliter. På grund av detta kan takrolimuskoncentrationen överskattas i immunanalyser (se avsnittet Metodjämförelse). När elimineringen av takrolimus sätts ned kan metaboliter ansamlas i större omfattning, vilket kan leda till en större överskattning. I sådana fall ska man överväga att använda en specifik analys (t.ex. kromatografi).**
- Interfererande heterofila antikroppar förekommer i låg frekvens hos populationen. Dessa antikroppar kan leda till felaktiga resultat (bland annat falskt låga resultat som orsakas av agglutination av mikropartikelreagenset).
- Testresultaten ska alltid bedömas tillsammans med patientens sjukdomshistoria, kliniska undersökningar och andra fynd. När resultaten inte stämmer med kliniska evidens ska ytterligare tester göras för att bekräfta resultaten.

- Se bipacksedeln till PROGRAF angående effekter av samadministrerade läkemedel samt läkemedel som kan öka eller minska takrolimuskoncentrationerna.¹⁴

FÖRVÄNTADE VÄRDEN

Optimalt terapeutiskt intervall för takrolimus i helblod har inte fastställts med den här analysen. De terapeutiska intervallen för takrolimus kan variera beroende på kliniska faktorer och den metod som används.

På grund av patienternas olikartade kliniska tillstånd ska läkare fastställa önskat terapeutiskt intervall baserat på egen erfarenhet samt varje patients kliniska behov. Ändringar i behandlingsregimer ska inte enbart baseras på takrolimusvärdet. Skillnader när det gäller känsligheten för takrolimus immunhämmande och nefrotoxiska effekter, samtidig administrering av andra immunhämmande medel, typen av transplantation, tid efter transplantationen och ett antal andra faktorer bidrar till att det finns olika krav angående optimala takrolimusnivåer i blodet.

De optimala intervallen kan variera beroende på vilket test som används och de ska därför fastställas för varje kommersiellt test. Värden som erhålls med olika analysmetoder är inte utbytbara mot varandra på grund av skillnader i metod och korsreaktivitet. Korrektionsfaktorer ska inte heller tillämpas. Konsekvent användning av en analys för en och samma patient rekommenderas.

PRESTANDA

Representativa prestandaresultat som erhållits med en kommersiellt tillgänglig automatiserad analysator för klinisk kemi som använder turbidimetrisk kvantitativ analys visas nedan. Ominnet anges alla analyser utförts i enlighet med analysproceduren som beskrivs här med hjälp av analysatorn Beckman AU680. Resultat som erhålls i enskilda laboratorier kan variera från dessa data. Ytterligare analysatorspecifik prestandainformation finns i det analysatorspecifika tillämpningsprotokollet. Du kan även ringa Thermo Fisher Scientifics tekniska support för att få hjälp.

Rapporterbart intervall

Det rapporterbara intervallet för QMS Tacrolimus Immunoassay är 1 ng/mL (minsta rapporterbara värde baserat på funktionell känslighet) till 30 ng/mL takrolimus.

Funktionell känslighet (Kvantifieringsgräns)

Den funktionella känsligheten motsvarar den lägsta takrolimuskoncentrationen som kan uppmätas med en precision på 20 % CV mellan analyser. Studien genomfördes med helblodsprover som spikades med mellan 0,5 och 5,0 ng/mL takrolimus för en mätning per körning, två gånger om dagen i 30 dagar med totalt 60 datapunkter. Vid den övre konfidensgränsen på 95 % beräknades kvantifieringsgränsen till 0,9 ng/mL, vilket ger stöd för den lägre analysgränsen på 1,0 ng/mL. Det observerade procentuella utbytet vid 0,9 ng/mL är 102,0 %.

Linjäritet vid spädning

Linjäritetsstudier utfördes genom att ett patientprov med hög koncentration av takrolimus späddes med QMS Tacrolimus-kalibrator A till jämnt spridda koncentrationer inom analysintervallet. Det procentuella utbytet fastställdes genom att den uppmätta takrolimuskoncentrationen dividerades med den förväntade koncentrationen. De förväntade koncentrationerna fastställdes genom att den höga koncentrationen som testades multiplicerades med en spädningfaktor.

% högt prov	Förväntad koncentration (ng/mL)	Uppmätt koncentration (ng/mL)	Utbyte (%)
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	Ej relevant

Förväntad koncentration = % högt prov x hög uppmätt koncentration

Utbyte (%) = (uppmätt koncentration ÷ förväntad koncentration) x 100

Utbyte

Negativa helblodsprover spikades med kända mängder takrolimus i olika koncentrationer inom analysintervallet. Takrolimuskoncentrationerna i dessa prover verifierades med LC-MS/MS och testades med QMS Tacrolimus Immunoassay. Resultaten visas nedan.

Prov-ID	n	Förväntad koncentration (ng/mL)	Uppmätt koncentration (ng/mL)	Utbyte (%)
Prov 1	21	2,7	2,7	101,8
Prov 2	21	9,8	10,8	109,4
Prov 3	21	18,0	17,7	98,2
Prov 4	21	19,8	21,3	107,5
Prov 5	21	27,0	27,1	100,4

Utbyte (%) = (uppmätt koncentration ÷ förväntad koncentration) x 100

Precision

Precisionen utvärderades med poolade helblodsprover och spikade prover. Studien genomfördes enligt beskrivningen i CLSI-protokoll EP5-A2.¹⁵ Varje prov analyserades i duplikat per körning, två gånger om dagen i 20 dagar. Medelvärde, standardavvikelse och variationskoefficient (%) inom körningen och totalt beräknades. De representativa resultaten visas nedan.

Prover	n	Medelvärde (ng/mL)	Inom körning		Total körning	
			SD	Variationskoefficient (%)	SD	Variationskoefficient (%)
Spikat prov A	80	3,0	0,2	4,9 %*	0,2	7,1 %
Spikat prov B	80	10,0	0,2	1,9 %	0,4	3,6 %
Spikat prov C	80	20,9	0,4	1,9 %	1,1	5,0 %
Patientprov A	80	3,2	0,1	4,1 %	0,2	6,2 %
Patientprov B	80	10,4	0,2	2,2 %	0,4	3,6 %
Patientprov C	80	24,2	0,5	2,1 %	1,1	4,6 %

Metodjämförelse

Korrelationsstudier utfördes för att jämföra QMS Tacrolimus Immunoassay med två LC-MS/MS-metoder (System 1 och System 2) och Abbott ARCHITECT[®] Tacrolimus Assay. I studierna användes humana EDTA-helblodsprover från patienter som genomgått transplantation av njure, lever eller hjärta och som behandlas med takrolimus. Alla testade prover togs strax före en administrering till i huvudsak vuxna patienter som i allmänhet genomgått en transplantation för mer än 9 månader sedan. Patienterna som testades ordinerades en läkemedelskur bestående av Takrolimus, antingen uteslutande eller tillsammans med andra immunsuppressiva läkemedel, främst Mykofenolatmofetil (MMF), Mykofenolsyra (MPA) eller Kortikosteroider. Resultaten av Deming-regressionsanalysen¹⁶ mellan de olika metoderna visas i tabellen nedan.

Jämförelsemetod	n	Lutning (95 % KI*)	Skärningspunkt (95 % KI)	Korrelationskoefficient (R)
LC-MS/MS System 1	383	1,111 (1,084 till 1,137)	0,53 (0,31 till 0,76)	0,972
LC-MS/MS System 2	232	1,130 (1,092 till 1,167)	0,71 (0,42 till 1,01)	0,967
Abbott ARCHITECT Tacrolimus Assay	208	1,126 (1,071 till 1,181)	-0,03 (-0,63 till 0,56)	0,937

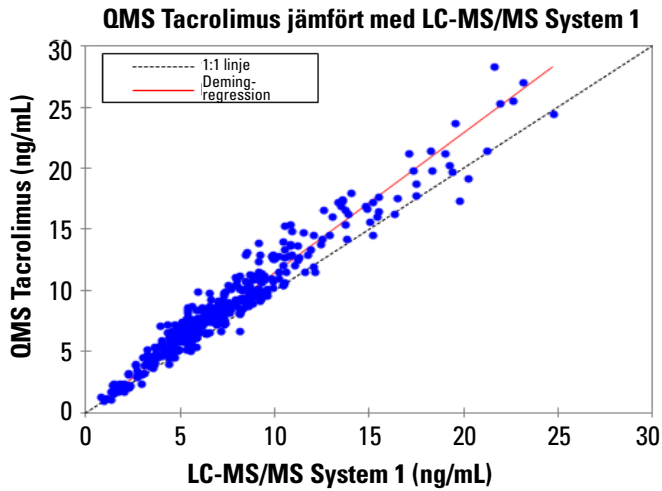
*Konfidensintervall (KI)

Provintervall för QMS Tacrolimus: 1,0 till 30,8 ng/mL

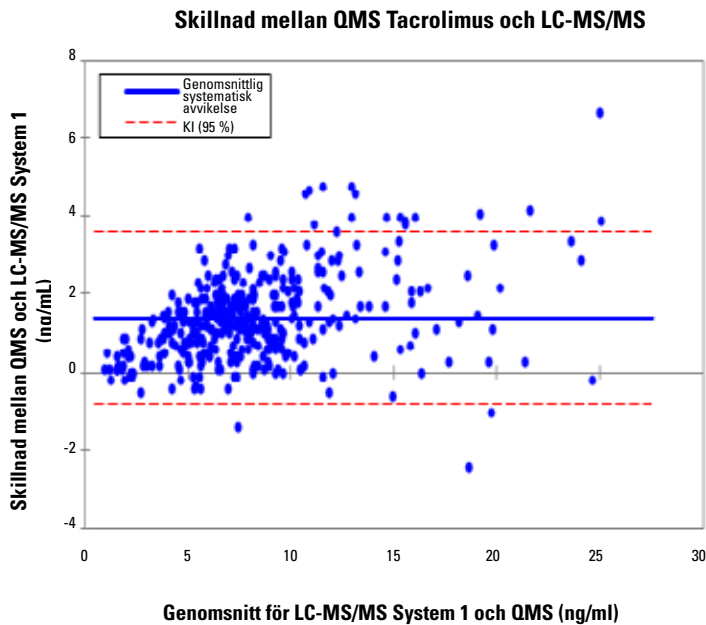
Provintervall för LC-MS/MS: 0,8 till 29,5 ng/mL

Provintervall för ARCHITECT Tacrolimus: 2,4 till 28,1 ng/mL

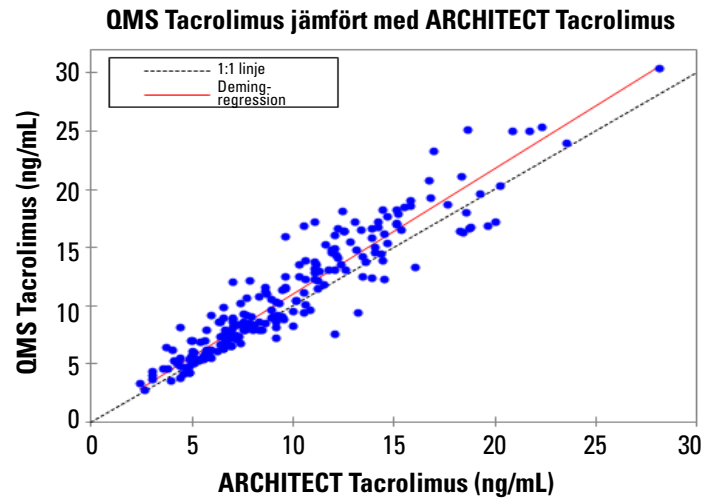
Spridningsdiagram för resultat från QMS Tacrolimus jämfört med LC-MS/MS System 1 för kombinerade prover från transplantation av njure, lever och hjärta.



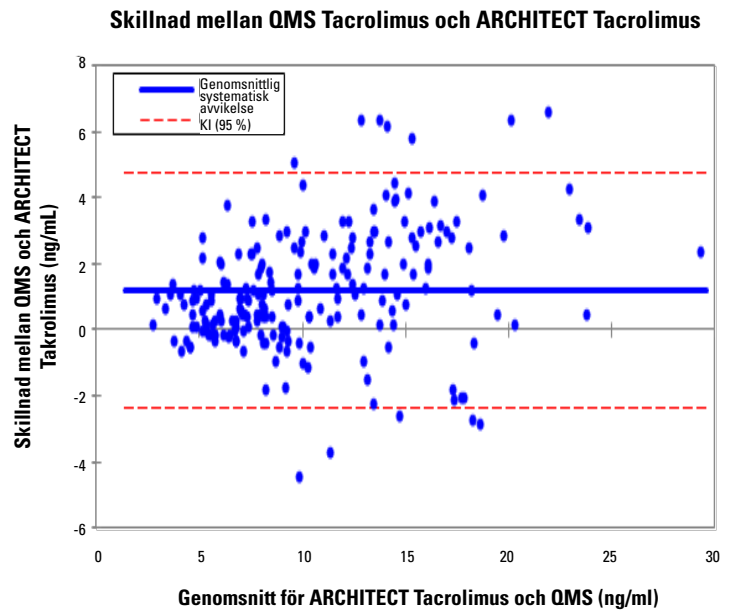
Bland and Altman-diagram för systematiska fel¹⁷ för resultat från QMS Tacrolimus jämfört med LC-MS/MS System 1 för kombinerade prover från transplantation av njure, lever och hjärta. Den genomsnittliga systematiska avvikelsen beräknas som den genomsnittliga skillnaden mellan resultaten från QMS Tacrolimus Immunoassay och LC-MS/MS System 1.



Spridningsdiagram för resultat från QMS Tacrolimus jämfört med Abbott ARCHITECT Tacrolimus för kombinerade prover från transplantation av njure och lever.



Bland and Altman-diagram för systematiska fel¹⁷ för resultat från QMS Tacrolimus jämfört med Abbott ARCHITECT Tacrolimus-analys för kombinerade prover från transplantation av njure och lever. Den genomsnittliga systematiska avvikelsen beräknas som den genomsnittliga skillnaden mellan resultaten från QMS Tacrolimus Immunoassay och ARCHITECT Tacrolimus.



Specificitet

Specificitetsstudier utfördes med CLSI-protokoll EP7-A2 som riktlinje.¹⁸ Korsreaktiviteten testades för de tillgängliga huvudsakliga metaboliterna av takrolimus. Andra läkemedel som ges rutinmässigt med takrolimus testades för att fastställa om dessa föreningar påverkar kvantifieringen av takrolimus vid användning av QMS Tacrolimus Immunoassay.

Korsreaktiviteten för metaboliterna beräknades med följande formel:

$$\text{Korsreaktivitet (\%)} = \frac{\text{uppmätt koncentration} - \text{förväntad koncentration}}{\text{Koncentration av korsreagerande ämne}} \times 100$$

Korsreaktivitet med metaboliter av takrolimus

Korsreaktiviteten för QMS Tacrolimus Immunoassay med huvudsakliga metaboliter av takrolimus presenteras i följande tabell. De föreningar som testades tillsattes i humana blodprover som innehöll två koncentrationer av takrolimusläkemedlet och testades i tre replikat. Den procentuella korsreaktiviteten beräknades.

Metaboliter av takrolimus	Metabolit-koncentration (ng/mL)	Förväntad koncentration (ng/mL)	Uppmätt koncentration (ng/mL)	Utbyte (%)	Korsreaktivitet (%)
M-I (13-O-demetyl)	20	5,8	7,6	131,0	9,2
	20	13,3	14,8	111,3	7,7
M-II (31-O-demetyl)	20	5,7	5,9	103,5	0,7
	20	13,2	13,1	99,2	-0,5
M-III (15-O-demetyl)	20	5,3	6,0	113,2	3,8
	20	12,4	13,0	104,8	2,7
M-IV (12-hydroxi)	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-O-didemetyl)	20	5,4	7,3	135,2	9,3
	20	13,4	14,7	109,7	6,7
M-VII (13,15-O-didemetyl) + M-VI (13,31-O-didemetyl)	20	5,4	5,8	107,4	2,2
	20	13,4	13,8	103,0	2,0

Utbyte (%) = (uppmätt koncentration ÷ förväntad koncentration) x 100

Den observerade korsreaktiviteten för takrolimusmetabolit M-IV var ≤ 174,8 %. Takrolimusmetabolit M-V och M-VIII har inte utvärderats i syfte att fastställa eventuell korsreaktivitet.

Patientproverna med takrolimus innehåller låga koncentrationer av takrolimusmetaboliter i jämförelse med huvudläkemedlet, med cirka 6 % M-I, 15 % M-II, 6 % M-III och nästintill odetekterbar mängd M-IV.^{9,12,19}

Störande substanser

Interferensstudier utfördes med CLSI-protokoll EP7-A2 som riktlinje.¹⁸ QMS Tacrolimus Immunoassay testades med läkemedel som samadministreras med takrolimus och andra vanliga läkemedel för att upptäcka eventuell interferens. De föreningar som testades tillsattes till humana blodprover som innehöll cirka 5 och 12 ng/mL av takrolimusläkemedlet och testades med QMS Tacrolimus Immunoassay. Ett utbyte av takrolimuskoncentration med ett felaktigt resultat på över 10 % betraktades interferera med analysen. Föreningarna som testades i koncentrationerna i listan i tabellen nedan uppvisade inte någon interferens med analysen. Det genomsnittliga procentuella utbytet av takrolimus varierade mellan 91 % och 109 %.

Förening	Koncentration (ng/mL)	Förening	Koncentration (ng/mL)
Acetaminofen	200 000	Kanamycin B-sulfat	100 000
Acikloguanisin/aciklovir	1 000 000	Ketokonazol	100 000
Allopurinol	50 000	Labetalol	17 100
Amikacinsulfat	150 000	Lidokain	100 000
Amfotericin B	100 000	Litium	35 000
Ampicillin	100 000	Lovastatin	20 000
Apresolin/hydralazin	100 000	Metylprednisolon	100 000
Atenolol	40 000	Metoklopramid	100 000
Azatioprin	100 000	Minoxidil	60 000
Azitromycin	5 000	Morfinsulfat	100 000
Bromokriptin/2-bromo- α -ergokryptin	8 000	Mykofenolsyra	100 000
Karbamazepin	120 000	N-acetylprokainamid	120 000

Tabell forts.

Förening	Koncentration (ng/mL)	Förening	Koncentration (ng/mL)
Cefazolin	150 000	Nadolol	1 200
Ceftriaxon	500 000	Naproxen	100 000
Cefalosporin C	100 000	Nikardipin	500
Klorpromazin	50 000	Nikotin	20 000
Kloramfenikol	250 000	Nifedipin	100 000
Klordiazepoxid	20 000	Penicillin G	100 000
Klorokin	1 500	Pentobarbital	100 000
Cimetidin	100 000	Fenobarbital	150 000
Ciprofloxacin	7 400	Fenytoin	100 000
Klaritromycin	5 000	Prazosin	100 000
Klonidin	100	Prednisolon	100 000
Kolkicin	90	Prednison	100 000
Kortison	1 200	Primidon	100 000
Ciklosporin/ciklosporin A	10 000	Probukol	600 000
Diazepam	20 000	Prokainamid	100 000
Digitoxin	100 000	Propoxyfen	4 000
Digoxin	10 000	Propranolol	40 000
Diltiazem	60 000	Kinidin	100 000
Disopyramid	100 000	Ranitidin	200 000
Erytromycin	200 000	Rifampin/rifampicin	100 000
Etosuximid	300 000	Salicylsyra	500 000
Everolimus	100	Sirolimus (Rapamycin)	300
Famotidin	10 000	Spektinomycin	100 000
Flukanazol	100 000	Streptomycin	100 000
Flucytosin/5-fluorocytosin	40 000	Sulfametoxazol	150 000
Furosemid	100 000	Teofyllin	250 000
Ganciklovir	1 000 000	Tiklopidin	150 000
Gemfibrozil	100 000	Tobramycin	100 000
Gentamicin	120 000	Triamteren	100 000
Hydroklortiazid	40 000	Trimetoprim	40 000
Hydrokortisol	100 000	Valproinsyra	500 000
Ibuprofen	400 000	Vankomycin	100 000
Itrakonazol	100 000	Verapamil	100 000
Kanamycin A-sulfat	100 000		

När följande potentiellt interfererande endogena föreningar testades med QMS Tacrolimus Immunoassay vid angivna koncentrationer uppvisade de ett utbyte mellan 92 % och 108 %.

Potentiellt störande substans	Koncentration
Albumin	12 g/dL
Bilirubin	60 mg/dL
Kolesterol	500 mg/dL
Kreatinin	5 mg/dL
Triglycerid	1 500 mg/dL
Urinsyra	20 mg/dL
IgG-gammaglobulin	12 g/dL
Reumatoid faktor	500 IU/mL
HAMA*	400 ng/mL
Hematokrit	12 % – 64 %

*HAMA = humana antimusantikroppar

BIBLIOGRAFI

1. Kino T, Hatanaka H, Miyata S, et al. FK-506, a novel immunosuppressant isolated from a streptomycetes 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.

Ordlista:

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



Tillverkare:
Microgenics Corporation
46500 Kato Road
Fremont, CA 94538 USA
Avgiftsfritt inom USA: 800-626-0690



Auktoriserad EU-representant:
B-R-A-H-M-S GmbH
Neuendorfstrasse 25
16761 Hennigsdorf, Germany

Kundtjänst

Avgiftsfritt inom USA: 1-800-232-3342
Övriga länder: Kontakta din lokala Microgenics-representant.

Bio-Rad Lyphocheck® är ett registrerat varumärke som tillhör Bio-Rad®.
MORE Diagnostics Controls tillhör MORE Diagnostics, Inc.
ARCHITECT är ett registrerat varumärke som tillhör Abbott Laboratories®.
Alla andra varumärken tillhör Thermo Fisher Scientific Inc. och dess dotterbolag.
© 2018 Thermo Fisher Scientific Inc. Med ensamrätt.



Uppdateringar av bipacksedeln finns på:
www.thermofisher.com/diagnostics

10015557-12-SV
2021 01

thermo
scientific