

REF			SYSTEM
07251246190	07251246500	300	cobas e 801

Română

Informații despre sistem

Denumire scurtă	ACN (număr de cod aplicație)
CSA	10109

Scopul utilizării

Test imunologic pentru determinarea cantitativă in vitro a nivelurilor de ciclosporină în sânge integral uman. Testul este utilizat ca adjuvant în managementul pacienților cu transplant de inimă, ficat, rinichi, plămâni și măduvă osoasă cărora li se administrează terapie cu ciclosporină.

Metoda imunochimică cu electrochemiluminiscență „ECLIA” este destinată pentru a fi folosită pe analizorul de imunologie **cobas e 801**.

Prezentare generală

Ciclosporina este un undecapeptid ciclic de origine fungică și un agent imunosupresiv cu potențial ridicat. Introducerea ciclosporinei în transplantul renal uman la sfârșitul anilor 1970 a fost o evoluție importantă în medicina transplanturilor și a îmbunătățit substanțial rata de supraviețuire a pacienților și a grefelor la pacienții care au primit, de exemplu, transplanturi de inimă, rinichi, ficat, pancreas, plămân sau măduvă osoasă.^{1,2,3}

Ciclosporina a fost primul medicament identificat cu acțiune specifică și reversibilă de inhibare a activării și proliferării limfocitelor și reprezintă prototipul unei clase de medicamente numite inhibitori ai calcineurinei.⁴

Se consideră că principalul mecanism prin care ciclosporina își exercită acțiunea imunosupresoare este inhibarea activării și proliferării celulelor T. La nivel intracelular, ciclosporina se leagă de ciclofilina A și de ciclofilina B și acești compuși inhibă apoi activitatea enzimatică a calcineurinei.^{3,5,6}

Inhibarea calcineurinei limitează defosforilarea și translocarea nucleară a factorului nuclear al celulelor T activate (NFAT), ceea ce reglează transcrierea diferitelor citokine, inclusiv-2, IL-4, TNF-α și interferon-γ, limitând astfel activarea și proliferarea limfocitelor.^{7,8,9,10,11,12}

Ciclosporina are un potențial lipofilic ridicat și absorbția din tractul gastrointestinal este incompletă și variabilă. Aproximativ 90 % din ciclosporina din plasmă se leagă de proteine.¹³

Biodisponibilitatea și metabolismul ciclosporinei sunt influențate în mare parte de activitatea izozimelor CYP3A4 și CYP3A5 din grupul citocrom P450, precum și a pompei de eflux glicoproteina p, care prezintă o variabilitate semnificativă inter- și intraindividual din punct de vedere al expresiei și funcției.^{14,15,16}

Ciclosporina prezintă o variabilitate farmacocinetică semnificativă inter- și intra-pacient, precum și reacții adverse potențial severe cauzate de doze care nu sunt nici prea mici, nici prea mari. Concentrațiile inadecvate de ciclosporină pot cauza rețelul organului transplantat. Nivelele ridicate pot cauza reacții adverse severe. Reacția adversă cea mai semnificativă și cea mai cunoscută a tratamentului cu ciclosporină este nefrotoxicitatea, care se poate manifesta atât prin reacții acute reversibile, cât și prin reacții cronice ireversibile.^{3,17} Utilizarea ciclosporinei este asociată, de asemenea, cu disfuncția renală, tremor, hirsutism, hipertensiune și hiperplazie gingivală.¹³

De aceea, aplicația de monitorizare a terapiei medicamentoase (TDM) și dozarea cu concentrație controlată pentru a menține nivelul de expunere al fiecărui pacient la medicament în cadrul unei ferestre terapeutice restrânse este în mod evident necesară și face parte din practica clinică standard de mulți ani.^{18,19,20}

Eficiența monitorizării este maximă atunci când există o măsurare care înlocuiește cu succes expunerea totală la medicament (măsurată ca zona de sub curba timp-concentrație AUC 0-12). Avantajele monitorizării concentrațiilor de ciclosporină pe baza concentrațiilor minime (C₀) înainte de administrarea dozei comparativ cu concentrațiile la două ore (C₂) de la administrare sunt încă un subiect de discuție, fiind necesare mai multe studii multicentru pentru a demonstra beneficiul clinic al monitorizării C₂.^{18,21}

Procedura de măsurare

Precipitarea manuală:

Înainte de măsurare cu testul Elecsys Cyclosporine, probele, calibratorii și controalele trebuie **tratate** în prealabil cu Elecsys ISD Sample Pretreatment.

Reactivul provoacă liza celulelor, extrage ciclosporina și precipită în mare parte proteinele sanguine. Probele **tratate** în prealabil sunt centrifugate și o alicotă din supernatantul rezultat ce conține ciclosporină este apoi analizată folosind testul Elecsys Cyclosporine.

Principiul competiției. Durata totală a testului: 18 minute.

- prima incubare: 12 μl din proba pretrată sunt incubati cu un anticorp biotinitat specific ciclosporinei și cu un derivat al ciclosporinei marcat cu complex de ruteniu ^{a)}. În funcție de concentrația analitului din probă și de formarea complexului imun respectiv, situl marcat de legare al anticorpului este ocupat parțial de analit din probă și parțial de hapten rutenilat.
- a 2-a incubare: După adăugarea microparticulelor învelite în streptavidină, complexul se leagă de faza solidă prin interacțiunea biotinei cu streptavidina.
- Amestecul de reacție este aspirat în celula de măsurare unde microparticulele sunt captate magnetic pe suprafața electrodului. Substanțele nelegate sunt apoi îndepărtate cu ProCell II M. Aplicarea unei tensiuni electrice induce apoi emisia chemiluminescență care este măsurată cu un fotomultiplicator.
- Rezultatele sunt determinate printr-o curbă de calibrare specifică instrumentului, generată prin calibrarea în 2 puncte și o curbă etalon furnizată prin **cobas link**.

a) tris(2,2'-bipiridil)ruteniu(II)-complex (Ru(bpy)₃²⁺)

Reactivi - soluții de lucru

Pachetul **cobas e** este etichetat ca CSA.

- M Microparticule învelite în streptavidină, 1 flacon, 12.4 ml:
Microparticule învelite în streptavidină 0.72 mg/ml; conservant.
- R1 Anti-ciclosporină Ab-biotină, 1 flacon, 19.7 ml:
Anticorp monoclonal biotinitat anti-ciclosporină (șoarece) 25 μg/l;
soluție tampon fosfat 50 mmol/l, pH 6.0; conservant.
- R2 Ciclosporină~Ru(bpy)₃²⁺, 1 flacon, 19.7 ml:
Ciclosporină marcată cu complex de ruteniu 5 μg/l; soluție tampon fosfat 50 mmol/l, pH 6.0; conservant.

Precauții și avertismente

A se utiliza pentru diagnosticul in vitro.

Luați măsurile de precauție normale necesare pentru manipularea tuturor reactivilor de laborator.

Eliminarea tuturor deșeurilor trebuie să se facă respectând normele în vigoare.

Fișa cu date de securitate poate fi pusă la dispoziția utilizatorului de specialitate, la cerere.

Acest kit conține componente clasificate în felul următor, în conformitate cu Regulamentul nr. 1272/2008 (CE):

hidroclorură de 2 -metil-2 H-izotiazol-3 -onă

EUH 208 Poate provoca reacții alergice.

Etichetele privind siguranța aplicate produsului respectă îndrumările GHS UE.

Evitați formarea de spumă în cazul tuturor reactivilor și tipurilor de probe (specimene, calibratori și controale).

Manevrarea reactivilor

Reactivii din kit au fost puși împreună într-o unitate gata de utilizat și nu pot fi separați.

Toate informațiile necesare pentru operarea corectă sunt disponibile via **cobas link**.

Depozitare și stabilitate

A se depozita la 2-8 °C.

Nu congelați.

Depozitați pachetul **cobas e vertical** pentru a asigura disponibilitatea completă a microparticulelor în timpul amestecării automate dinainte de utilizare.

Stabilitate:	
nedeschis la 2-8 °C	până la data expirării indicată
pe analizorul cobas e 801	16 săptămâni

Recoltarea și pregătirea specimenelor

Numai speciile din lista de mai jos au fost acceptate după testare.

Sânge integral K₂-EDTA și K₃-EDTA.

Specimenele recoltate în eprubete EDTA pot fi depozitate timp de până la 5 zile la 15-25 °C sau 7 zile la 2-8 °C înainte de a fi testate. Dacă testarea este amânată cu peste 7 zile, depozitați la congelator la temperaturi de -20 °C (± 5 °C) sau mai mici timp de până la 6 luni. Congelați doar o singură dată. Specimenele trebuie amestecate bine după decongelare pentru a asigura consecvența rezultatelor.

Tipurile de probe menționate au fost testate cu o selecție de eprubete de recoltare care erau disponibile pe piață la momentul testării, adică nu au fost testate toate eprubetele disponibile, ale tuturor producătorilor. Sistemele de recoltare a probelor de la diferiți producători pot conține materiale variate care în unele cazuri pot influența rezultatele testelor. Atunci când procesați probele în eprubete primare (sisteme de recoltare a probelor), urmați instrucțiunile producătorului de eprubete.

Agitați bine speciile după decongelare manual sau pe un amestecător cu role sau un agitator de tip rocker. Verificați vizual speciile. Dacă se observă depunerea unei pelicule sau stratificarea, continuați să amestecați până când speciile sunt vizibil omogene.

Nu folosiți probe inactivate la căldură.

Nu folosiți probe și controale stabilizate cu azidă.

Asigurați-vă că ați adus probele și calibratori la temperatura de 20-25 °C înainte de utilizare.

Acordați o atenție deosebită la manevrarea specimenelor de la pacienți, pentru a preveni contaminarea încrucișată. Se recomandă utilizarea pipetelor sau a vârfurilor de pipetă de unică folosință.

Proble tratate în prealabil pot fi depozitate în eprubete închise timp de până la 4 ore la 20-25 °C.

Datorită efectelor de evaporare, probele pretratate trebuie analizate/măsurate în 30 minute de la deschiderea tuburilor și încărcarea probelor în analizor. Evitați pauzele între încărcare și măsurare pentru a asigura stabilitatea de 30 minute a probelor tratate în prealabil.

Pentru retestare este necesară repetarea procedurii de pretratere manuală.

Materialele furnizate

Consultați secțiunea „Reactivi - soluții de lucru” pentru reactivi.

Materialele necesare (nefurnizate)

- [REF] 05889073190, ISD Sample Pretreatment, 1 x 30 ml
- [REF] 05889022190, Cyclosporine CalSet, pentru 6 x 1.0 ml
- [REF] 05889081190, PreciControl ISD, pentru 3 x 3.0 ml
- [REF] 11776576322, CalSet Vials, 2 x 56 flacoane goale cu-capac aplicat
- [REF] 07299001190, Diluent Universal, solvent pentru probă 45.2 ml
- Echipament general de laborator
- Pipete de precizie (pentru manevrarea reactivilor ISD Sample Pretreatment utilizați doar pipete cu deplasare pozitivă)
- Eprubete pentru microcentrifugă (capacitate 2.0 ml)
- Microcentrifugă (minim 10000 g)
- Mixer de omogenizare
- Amestecător cu role sau agitator de tip rocker
- Analizorul **cobas e 801**

Materiale suplimentare pentru analizorul **cobas e 801**:

- [REF] 06908799190, ProCell II M, soluție de sistem 2 x 2 l
- [REF] 04880293190, CleanCell M, 2 x 2 l soluție de spălare a celulei de măsurare
- [REF] 07485409001, Reservoir Cup, 8 cupe pentru furnizarea soluțiilor ProCell II M și CleanCell M
- [REF] 06908853190, PreClean II M, soluție de spălare 2 x 2 l

- [REF] 05694302001, Tavă pentru Assay Tip/Assay Cup, 6 magazine x 6 organizatoare x 105 vârfuri de analiză și 105 cupe de analiză, 3 saci pentru eliminare deșeuri
- [REF] 07485425001, Liquid Flow Cleaning Cup, 2 cupe adaptor pentru furnizarea soluției ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean unității Liquid Flow Cleaning Detection Unit
- [REF] 07485433001, PreWash Liquid Flow Cleaning Cup, 1 cupă adaptor pentru furnizarea soluțiilor ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean unității Liquid Flow Cleaning PreWash Unit
- [REF] 11298500316, ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, 5 x 100 ml soluție de spălare a sistemului

Pretratere manuală pentru specime

Urmați pașii de mai jos pentru a trata în prealabil calibratori, serurile de control și/ sau speciile. **Observațiile tehnice din prezentul document reprezintă o parte esențială a instrucțiunilor și trebuie citite cu atenție înainte de finalizarea fiecărui pas.** Urmați pașii de la 1 la 7 pentru a trata în prealabil calibratori, controalele și/ sau speciile.

Pași	Observații tehnice
1. Stabilizați toți reactivii, calibratori, controalele și speciile la 20-25 °C. Amestecați ușor, dar bine, toți calibratori, serurile de control și speciile chiar înainte de utilizare.	Nu utilizați un agitator rotativ. Lichidele pot fi amestecate manual sau pe un amestecător cu role sau un agitator de tip rocker. Calibratori și controalele sunt un hemolizat de sânge integral și pot fi puțin diferite ca aspect față de probele de sânge integral.
2. Etichetați câte o eprubetă pentru microcentrifugă pentru fiecare calibrator, ser de control și/ sau specimen ce urmează a fi tratat în prealabil.	fără
3. Utilizând o pipetă de precizie, transferați 300 µl din fiecare calibrator, ser de control și/ sau specimen în eprubeta pentru microcentrifugă etichetată corespunzător.	Utilizați un vârf de pipetă nou pentru fiecare calibrator, ser de control și/ sau specimen.
4. Folosind o pipetă de precizie, adăugați 300 µl din reactivul ISD de pretratere a probei în fiecare eprubetă de centrifugare. Așezați imediat capacul pe fiecare eprubetă și continuați imediat cu pasul 5.	Notă: ISD Sample Pretreatment este extrem de volatil. Păstrați recipientul bine închis atunci când nu îl utilizați pentru a preveni evaporarea.
5. Amestecați fiecare eprubetă pentru microcentrifugă într-un agitator rotativ timp de minim 10 secunde. Nerespectarea acestui pas poate cauza apariția unui supernatant de culoare roșie. A se consulta Pasul 6, observația tehnică.	Notă: Nerespectarea instrucțiunii de a amesteca fiecare eprubetă într-un agitator rotativ imediat după adăugarea reactivului ISD Sample Pretreatment determină rezultate eronate ale testului. Amestecul de probă și reactiv trebuie să fie complet omogen imediat după utilizarea agitatorului rotativ. Este necesară verificarea vizuală a acestora.

Pași	Observații tehnice
6. Centrifugați proba timp de minim 4 minute într-o microcentrifugă (≥ 10000 g).	Probele centrifugate trebuie să conțină granule bine definite și un supernatant transparent. Supernatantul nu trebuie să fie tulbure sau să aibă o culoare roșiatică. Dacă supernatantul este roșiatic, aruncați-l și înlocuiți cu o probă extrasă recent.
7. Transferați fiecare supernatant direct într-o fiolă adecvată și închideți imediat fiecare fiolă cu un capac. Probele sunt gata pentru a fi analizate.	Probele tratate în prealabil pot fi depozitate în eprubete închise timp de până la 4 ore la 20-25 °C. Rețineți: Datorită efectelor de evaporare, probele pretratate trebuie analizate/măsurate în 30 minute de la deschiderea tuburilor și încărcarea probelor în sistem. Evitați pauzele între încărcare și măsurare pentru a asigura stabilitatea de 30 minute a probelor pretratate. Aceasta este asigurată de procesarea probelor de ciclosporină în modul lot: Pe baza timpului mediu de procesare a probei în sistem, se pot încărca simultan în analizor maxim 35 probe de ciclosporină pe fiecare celulă de măsurare calibrată.

Testarea

Pentru o efectuare optimă a testului, urmați instrucțiunile din acest document pentru analizorul respectiv. Consultați manualul de utilizare corespunzător pentru instrucțiuni privind testele specifice analizorului. Resuspensia microparticulelor are loc automat înainte de utilizare.

Așezați pachetul **cobas e** rece (depozitat la 2-8 °C) pe gestionarul de reactiv. Evitați formarea de spumă. Sistemul reglează automat temperatura reactivilor și deschiderea/închiderea pachetului **cobas e**.

Calibrarea

Trasabilitatea: Această metodă a fost standardizată în conformitate cu standarde de referință trasabile față de materialele de referință ciclosporină prin greutate.

Curba etalon predefinită este adaptată la analizor prin utilizarea CalSet relevant.

Cyclosporine CalSet trebuie pretratată chiar înainte de calibrare.

Frecvența calibrării: Calibrarea trebuie efectuată o singură dată per lot de reactiv folosind reactiv proaspăt (adică nu mai mult de 24 ore de când pachetul **cobas e** a fost înregistrat în analizor).

Intervalul de calibrare poate fi extins pe baza verificării acceptabile a calibrării efectuată de laborator.

Repetarea calibrării este recomandată după cum urmează:

- după 12 săptămâni atunci când folosiți același lot de reactiv
- după 28 zile atunci când folosiți același pachet **cobas e** pe analizor
- după cum este necesar: de exemplu, când rezultatele de la testarea de control sunt în afara limitelor specificate

Controlul calității

Pentru controlul calității folosiți PreciControl ISD.

PreciControl ISD trebuie pretratată chiar înainte de măsurare.

Pe lângă acestea, se pot folosi și alte materiale de control adecvate.

Controalele pentru diferite intervale de concentrație ar trebui procesate individual cel puțin o dată la 24 ore atunci când testul este în folosință, o dată per pachet **cobas e** și după fiecare calibrare.

Intervalele și limitele de control trebuie adaptate la cerințele individuale ale fiecărui laborator. Valorile obținute trebuie să se încadreze în limitele definite. Fiecare laborator trebuie să stabilească măsuri corective de luat în cazul în care valorile se situează în afara limitelor definite.

Dacă este necesar, repetați determinările pentru probele respective.

Respectați reglementările guvernamentale aplicabile și îndrumările locale pentru controlul calității.

Calcul

Analizorul calculează automat concentrația de analit a fiecărei probe (în ng/ml, nmol/l sau în µg/l).

Factori de conversie:

$$\text{ng/ml} \times 1.0 = \mu\text{g/l}$$

$$\text{ng/ml} \times 0.832 = \text{nmol/l}$$

Limitări - interferență

S-a testat efectul următoarelor substanțe endogene și a următorilor compuși farmaceutici asupra performanței testului. Interferențele au fost testate până la concentrațiile menționate și nu s-a observat niciun impact asupra rezultatelor.

Substanțe endogene

Compus	Concentrație testată
Albumină	≤ 12.0 g/dl
Bilirubină	≤ 1026 µmol/l sau ≤ 60.0 mg/dl
Biotină	≤ 123 nmol/l sau ≤ 30.0 ng/ml
Colesterol	≤ 500 mg/dl
HAMA	≤ 50.0 µg/ml
Hematocrit	15-60 %
IgG	≤ 12.0 g/dl
Intralipid	≤ 1500 mg/dl
Factori reumatoizi	până la 500 UI/ml
Acid uric	≤ 20.0 mg/dl

Principii: Pentru concentrații 30.0-90.0 ng/ml, deviația este ≤ 18.0 ng/ml. Pentru concentrații > 90.0 ng/ml, deviația este ≤ 20 %.

Nu ar trebui recoltate probe de la pacienții care primesc tratament cu doze mari de biotină (adică > 5 mg/zi), timp de minim 8 ore după ultima administrare de biotină.

Substanțe farmaceutice

Testele in vitro au fost efectuate pe 16 substanțe farmaceutice de uz curent. Nu s-a constatat nicio interferență cu testul.

Au mai fost testate următoarele medicamente speciale. Nu s-a constatat nicio interferență cu testul.

Medicamente speciale

Medicament	Concentrație testată
Aciclovir	3.2 µg/ml
Amfotericină B	5.8 µg/ml
Ciprofloxacină	7.4 µg/ml
K ₂ -EDTA	6 mg/ml
K ₃ -EDTA	6 mg/ml
Eritromicină	20 mg/dl
Everolimus	60 ng/ml
Fluconazol	30 µg/ml
Flucitozină	40 µg/ml
Ganciclovir	1000 µg/ml
Gentamicină	12 mg/dl

Medicament	Concentrație testată
Itraconazol	10 µg/ml
Kanamicină	100 µg/ml
Ketoconazol	50 µg/ml
Lidocaină	6 mg/dl
Glucuronid de MPA (acid micofenolic)	1800 µg/ml
Acid micofenolic	500 µg/ml
Nitrofurantoin	6 µg/ml
Fenobarbital	15 mg/dl
Sirolimus	60 ng/ml
Spectinomicină	100 µg/ml
Sulfometoxazol	200 µg/ml
Tacrolimus	60 ng/ml
Tobramicină	2 mg/dl
Trimetoprim	40 µg/ml
Vancomicină	6 mg/dl

În cazuri rare poate apărea interferența datorată titrurilor extrem de mari de anticorpi, anticorpii specifici analiților, streptavidinei sau ruteniului. Aceste efecte sunt diminuate printr-un design de test adecvat.

În scopuri de diagnosticare, rezultatele trebuie evaluate întotdeauna împreună cu antecedentele medicale ale pacientului, cu examinarea clinică și cu alte constatări.

Limite și intervale

Intervalul de măsurare

30.0-2000 ng/ml (definit prin limita de detecție și maximul curbei etalon). Valorile inferioare limitei de detecție sunt exprimate ca < 30.0 ng/ml. Valorile care depășesc intervalul de măsurare sunt exprimate ca > 2000 ng/ml.

Limitele inferioare de măsurare

Limita de blanc, Limita de detecție și Limita de cuantificare

Limita de blanc = 20.0 ng/ml

Limita de detecție = 30.0 ng/ml

Limita de cuantificare = 50.0 ng/ml

Limita de Blanc, Limita de Detecție și Limita de Cuantificare au fost măsurate în concordanță cu cerințele EP17-A2 ale CLSI (Institutul de standarde clinice și de laborator).

Limita de blanc este valoarea de la percentila a 95-a de la $n \geq 60$ determinări pentru probe fără analit din mai multe serii independente. Limita de blanc corespunde concentrației inferioare celei găsite în probele fără analit cu o probabilitate de 95 %.

Limita de detecție se calculează pe baza Limitei de blanc și a deviațiilor standard ale probelor cu concentrație joasă. Limita de detecție corespunde celei mai mici concentrații de analit care poate fi detectată (valoare superioară Limitei de blanc cu o probabilitate de 95 %).

Limita de cuantificare este definită ca fiind cantitatea minimă de analit dintr-o probă care poate fi măsurată cu precizie cu o eroare relativă totală permisă de ≤ 20 %.

Diluție

Probele cu concentrații de ciclosporină ce depășesc intervalul de măsurare pot fi diluate 1:3 manual cu Diluent Universal înainte de procedura de pretratare manuală. Concentrația probei diluate trebuie să fie > 500 ng/ml.

După diluția manuală, înmulțiți rezultatul cu factorul de diluție.

Valori așteptate

Nu există un interval terapeutic stabil pentru ciclosporină în sângele integral. Complexitatea stării clinice, diferențele individuale privind sensibilitatea la efectele imunosupresive și nefrotoxice ale ciclosporinei, administrarea simultană a imunosupresoarelor, tipul transplantului, perioada scursă după transplant și o serie de alți factori determină cerințe diferite privind nivelele optime de ciclosporină în sânge. Valorile individuale ale ciclosporinei nu pot fi utilizate ca indicator unic pentru efectuarea

modificărilor în regimul de tratament. Fiecare pacient trebuie supus unor investigații clinice amănunțite înainte de ajustarea tratamentului și fiecare utilizator al testului trebuie să își stabilească propriile intervale pe baza experienței sale clinice.

Aceste intervale variază în funcție de testul comercial de diagnosticare in vitro utilizat. Intervalele vor fi stabilite pentru fiecare test comercial utilizat în parte.

Datele specifice de funcționalitate

Mai jos sunt prezentate date reprezentative de performanță privind analizorul. Rezultatele obținute în laboratoare individuale pot diferi.

Precizie

Precizia a fost calculată folosind reactivii Elecsys, probe și controale într-un protocol (EP05-A3) al CLSI (Institutul pentru standarde clinice și de laborator): 2 procesări pe zi în duplicat, timp de 21 zile ($n = 84$). Au fost obținute următoarele rezultate:

Analizorul cobas e 801					
		Repetabilitate		Precizie intermediară	
Probă	Medie ng/ml	SD ng/ml	CV %	SD ng/ml	CV %
HSP ^{b)} 1	36.2	1.33	3.7	2.22	6.1
HSP 2	213	4.19	2.0	5.91	2.8
HSP 3	472	13.5	2.9	16.3	3.4
HSP 4	1042	22.8	2.2	28.4	2.7
HSP 5	1867	28.2	1.5	38.9	2.1
PreciControl ISD 1	83.9	1.96	2.3	2.87	3.4
PreciControl ISD 2	349	5.63	1.6	7.54	2.2
PreciControl ISD 3	1243	18.8	1.5	22.4	1.8

b) HSP = Human Sample Pool (Test cumulativ ce utilizează probe umane)

Compararea metodelor

a) O comparație a testului Elecsys Cyclosporine, [REF] 05889014190 (y), cu un test imunologic automat (x), folosind probe clinice, a furnizat următoarele corelații:

Numărul de probe măsurate: 339

Passing/Bablok ²²	Regresie liniară măsurată
$y = 1.01x - 15.5$	$y = 0.946x - 8.95$
$r = 0.857$	$r = 0.977$

Concentrațiile probelor au fost între aprox. 30.7 și 1770 ng/ml.

b) O comparație a testului Elecsys Cyclosporine, [REF] 05889014190 (y), cu o metodă LC-MS-MS (x), folosind probe clinice, a furnizat următoarele corelații:

Numărul de probe măsurate: 352

Passing/Bablok ²²	Regresie liniară măsurată
$y = 1.091x + 2.08$	$y = 1.092x + 1.87$
$r = 0.900$	$r = 0.997$

Concentrațiile probelor au fost între aprox. 30.7 și 1912 ng/ml.

c) O comparație a testului Elecsys Cyclosporine, [REF] 07251246190 (**cobas e 801**; y) cu testul Elecsys Cyclosporine, [REF] 05889014190 (analizor **cobas e 601**; x) a dus la următoarele corelații (ng/ml):

Numărul de probe măsurate: 157

Passing/Bablok ²²	Regresie liniară
$y = 0.968x - 1.27$	$y = 0.974x - 2.34$
$r = 0.950$	$r = 0.999$

Concentrațiile probelor au fost între aprox. 32.1 și 1976 ng/ml.

Elecsys Cyclosporine

Specificitatea analitică

S-a efectuat un studiu cu testul Elecsys Cyclosporine pe baza îndrumărilor din documentul EP7-A2 al CLSI.

Metabolit	Concentrația maximă de metabolit adăugată ng/ml	Reactivitate încrucișată %
AM1	2000	2
AM19	2000	n. d. ^{c)}
AM1c	2000	n. d.
AM1c9	2000	n. d.
AM4n	2000	2
AM9	2000	6

c) n. d. = nu poate fi detectat

Reactivitatea încrucișată a fost raportată ca fiind „nedetectabilă” dacă valoarea obținută a fost mai mică decât sensibilitatea testului.

Referințe

- Kahan BD. Cyclosporine. New Engl J Med 1989;321:1725-1738.
- Kahan BD. Cyclosporine: a revolution in transplantation. Transplant Proc 1999;31(1-2A):14S-15S.
- Naesens M, Kuypers DRJ, Sarwal M. Calcineurin inhibitor nephrotoxicity. Clin J Am Soc Nephrol 2009;4:481-508.
- Borel JF, Feurer C, Gubler HU, et al. Biological effects of cyclosporine A: a new antilymphocytic agent. 1976. Agents Actions 1994;6:468-475.
- Takahashi N, Hayano T, Suzuki M. Peptidyl-prolyl cis-trans isomerase is the cyclosporine A-binding protein cyclophilin. Nature 1989;337:473-475.
- Fischer G, Wittmann-Liebold B, Lang K, et al. Cyclophilin and peptidyl-prolyl cis-trans isomerase are probably identical proteins. Nature 1989;337:476-478.
- Flanagan WM, Corthesy B, Bram RJ, et al. Nuclear association of a T-cell transcription factor blocked by FK-506 and cyclosporin A. Nature 1991;352:803-807.
- Jain J, McCaffrey PG, Miner Z, et al. The T-cell transcription factor NFATp is a substrate for calcineurin and interacts with Fos and Jun. Nature 1993;365:352-355.
- Shaw KT, Ho AM, Raghavan A, et al. Immunosuppressive drugs prevent a rapid dephosphorylation of transcription factor NFAT1 in stimulated immune cells. Proc Natl Acad Sci USA 1995;92:11205-11209.
- Clipstone NA, Crabtree GR. Identification of calcineurin as a key signalling enzyme in T-lymphocyte activation. Nature 1992;357:695-697.
- O'Keefe SJ, Tamura J, Kincaid RL, et al. FK-506 and CsA-sensitive activation of the interleukin-2 promoter by calcineurin. Nature 1992;357:692-694.
- Emmel EA, Verweij CL, Durand DB, et al. Cyclosporin A specifically inhibits function of nuclear proteins involved in T cell activation. Science 1989;246:1617-1620.
- Novartis. Sandimmune Package Insert. Available at: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/050625s048,050573s034,050574s04-2bl.pdf [Last accessed 01/03/2012].
- Cummins CL, Jacobsen W, Benet LZ. Unmasking the dynamic interplay between intestinal P-glycoprotein and CYP3A4. J Pharmacol Exp Ther 2002;300:1036-1045.
- Benet LZ, Cummins CL, Wu CY. Unmasking the dynamic interplay between intestinal efflux transporters and metabolic enzymes. Int J Pharm 2004;277:3-9.
- Anglicheau D, Legendre C, Beaune P, et al. Cytochrome P450 3A polymorphisms and immunosuppressive drugs: an update. Pharmacogenomics 2007;8(7):835-849.
- Myers BD, Ross J, Newton L, et al. Cyclosporine-associated chronic nephropathy. N Engl J Med 1984;311(11):699-705.
- Oellerich M, Armstrong VW, Schütz E, et al. Therapeutic drug monitoring of cyclosporine and tacrolimus. Update on Lake Louise Consensus Conference on cyclosporine and tacrolimus. Clin Biochem 1998;31:309-316.
- Kahan, BD. Therapeutic drug monitoring of cyclosporine: 20 years of progress. Transplant Proc 2004;36,378S-391S.
- Schiff J, Cole E, Cantarovich M. Therapeutic monitoring of calcineurin inhibitors for the nephrologist. Clin J Am Soc Nephrol 2007;2:374-384.
- Zhang Y, Zhang XD, Wang Y. Efficacy and safety of changing from cyclosporine C0 to C2 monitoring in stable recipients following renal transplantation: a prospective cohort study. Transplant Proc 2011;43(10):3697-3701.
- Bablok W, Passing H, Bender R, et al. A general regression procedure for method transformation. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry, Part III. J Clin Chem Clin Biochem 1988 Nov;26(11):783-790.

Pentru informații suplimentare, vă rugăm să consultați manualul de utilizare al analizorului utilizat, fișele aplicației respective, informațiile despre produs și fișele de metode ale tuturor componentelor necesare (în cazul în care este disponibile în țara dumneavoastră).

În această Fișă privind metoda se utilizează întotdeauna punctul ca separator zecimal, pentru a marca linia de separație dintre partea întreagă și cea fracțională a unui numeral zecimal. Nu se utilizează separatoare pentru mii.

Simboluri

Roche Diagnostics utilizează următoarele simboluri și semne suplimentare față de cele prezentate în standardul ISO 15223-1 (pentru SUA: consultați dialog.roche.com pentru definiția simbolurilor utilizate):

CONTENT	Conținutul kitului
SYSTEM	Analizoare/instrumente pe care pot fi folosiți reactivii
REAGENT	Reactiv
CALIBRATOR	Calibrator
→	Volum după reconstituire sau omogenizare
GTIN	Număr articol Global Trade

Adăugările, ștergerile sau modificările sunt indicate de o bară de modificare din margine.

© 2019, Roche Diagnostics



Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim
www.roche.com

