

REF	CONTENT	Analizatorius (-iai), su kuriuo (-iais) galima naudoti cobas c pakuotę (-es)
04357213 190	Mycophenolic Acid (100 tyrimų)	Sistemos-ID 07 6823 5 Roche/Hitachi cobas c 311 , cobas c 501/502
04357221 190	Total MPA Calibrators A-F (1 x 5 mL) Diluent (1 x 10 mL)	Sistemos-ID 07 6824 3 Kodai 490-495
04357230 190	Total MPA Controls Level I (2 x 5 mL) Level II (2 x 5 mL) Level III (2 x 5 mL)	Kodas 107 Kodas 108 Kodas 109

Lietuvių

Sistemos informacija

Skirta **cobas c 311/501** analizatoriams:

TMPA: ACN 623

Skirta **cobas c 502** analizatoriui:

TMPA: ACN 8623

Paskirtis

Kiekybinis in vitro tyrimas, skirtas bendros mikofenolinės rūgšties koncentracijos nustatymui serume ir plazmoje Roche/Hitachi **cobas c** sistemose, naudojamas kaip pagalbinė priemonė gydant pacientus po inkstų ir širdies transplantacijos mikofenoline rūgštimi.

Santrauka

Mikofenolinė rūgštis yra skiriama kaip mikofenolato mofetilis (MMF) - morfolino esteris - arba kaip natrio mikofenolatas. MMF provaistas yra greitai metabolizuojamas į aktyvų junginį - MPA - suskaidant esterio jungtį.¹ MPA slopina de novo purinų biosintezę per grįžtamą, nekonkurencinį inozino monofosfato dehidrogenazės (IMPDH-II) slopinimą.^{1,2} IMPDH-II slopinimas aktyvuotuose limfocituose sumažina intraląstelines guanino nukleotidų atsargas, taigi stabdo limfocitų proliferaciją.^{3,4}

MPA yra metabolizuojamas kepenyse fenolinės hidroksilo grupės gliukuronavimo iki farmakologiškai neaktyvaus junginio mikofenolinės rūgšties gliukuronido (MPAG). MPAG koncentracija plazmoje yra apytiksliai 40-kartų didesnė už pirminio vaisto.^{5,6} Be pirminio metabolito, taip pat buvo nustatyti du kiti MPA metabolitai: acilo gliukuronidas (Ac-MPAG) ir MPA fenolio gliukozidas. Iš šių tik acilo gliukuronidas gali in vitro slopinti IMPDH-II.¹

Daugėja įrodymų, kad terapinė MPA stebėseną gali maksimaliai padidinti terapinę vaisto naudą ir sumažinti jo nepageidaujamus poveikius.^{7,8,9,10,11} Jis dažniausiai skiriamas kartu su kalcineurino inhibitoriais (ciklosporinu ar takrolimu), o dabar ir su kitais imunosupresantais, tarp jų ir sirolimu.^{7,12}

MPA piko koncentracija plazmoje pasiekama per apytiksliai 1-2 valandas po vaisto išgėrimo. Antras pikas atsiranda apytiksliai po 6-12 valandų nuo vaisto suvartojimo dėl enterohepatinės vaisto recirkuliacijos. MPA farmakokinetikai būdingi dideli skirtumai tarp pacientų, ji gali skirtis daugeliui specifinių pacientų populiacijų dėl gretutinių ligų bei būklių ir sąveikos su kitais imunosupresantais.^{13,14,15} Ciklosporinas slopina MPAG transportą iš hepatocitų į tulžį, todėl sumažėja enterohepatinė recirkuliacija.¹⁵ Todėl palyginus su kartu skiriamu takrolimu, MPA koncentracija plazmoje gali sumažėti kartu skiriant ciklosporiną. Dėl MPA koncentracijos svyravimų pacientų plazmoje, MPA koncentracijos stebėseną gali padėti optimizuoti išeitis pacientams su didele organų atmetimo po transplantacijos rizika.^{12,16}

Tyrimo principas

Roche Total MPA tyrimas yra dviejų reagentų sistema su IMP (inozino monofosfatu), NAD (nikotinamido adenino dinukleotidu) ir mutantiniu IMPDH II (inozino monofosfato dehidrogenaze) fermentu. Reagentai, naudojami MPA koncentracijos serume ir plazmoje matavimui, atkartoja fermento mechanizmą in vivo. In vivo IMPDH II jungiasi su IMP ir NAD, susidarant kompleksui. NAD yra redukuojamas, susidarant NADH, o IMP konvertuojamas į XMP. NADH nuo fermento atpalaiduojamas pirmas. Esant MPA, XMP neatpalaiduojamas nuo fermento.

Roche Total MPA tyrimo metu, fiksuotas mutantinio IMPDH kiekis reagentu jungiasi su fiksuotais IMP ir NAD kiekiais reagentuose. NADH susidarymas matuojamas ties 340 nm. Serumo ir plazmos mėginiuose esant MPA, NADH susidarymas veikiant reagentams yra slopinamas, išmatuojant signalo mažėjimą ties 340 nm. MPA koncentracija yra atvirkščiai

proporcinga NADH susidarymo greičiui. Reakcija buvo optimizuota netiesiniam, šešių taškų kalibravimui.

Reagentai - darbiniai tirpalai

R1 IMPDH-II buferyje: 15.7 U/L; IMP: 4.8 mmol/L; stabilizatorius; konservantas

R2 NAD: 10 mmol/L buferyje; stabilizatorius; konservantas.

R1 yra A, o R2 yra B pozicijoje.

Atsargumo priemonės ir įspėjimai

Skirta naudoti in vitro diagnostikai.

Laikykites įprastų atsargumo priemonių, būtinų dirbant su visais laboratorijos reagentais.

Visos atliekos turi būti tvarkomos laikantis vietos reikalavimų. Saugos duomenų lapas pateikiamas profesionaliems naudotojams paprašius.

Skirta JAV: Tik specialiam naudojimui.

Reagentų paruošimas

Paruoštas naudojimui

Laikymo sąlygos ir stabilumas

Tinkamumo laikas nuo 2 iki 8 °C temperatūroje:

Naudojamo ir šaldomo analizatoriuje:

Žr. galiojimo datą ant **cobas c** pakuotės etiketės

12 savaičių

Neužšaldykite.

Mėginių surinkimas ir paruošimas

Mėginių surinkimui ir paruošimui naudokite tik tinkamus mėgintuvėlius ar surinkimo talpyklas.

Buvo patikrinti ir yra priimtini tik toliau išvardyti mėginiai.

Serumas: Serumą surinkite naudodami standartinius mėgintuvėlius.

Plazma: K₂- ir K₃-EDTA plazma.

Išvardintų rūšių mėginiai buvo tiriami, pasirinkus tyrimo metu rinkoje buvusius mėgintuvėlius, t.y. nebuvo patikrinti visų gamintojų mėgintuvėlių. Įvairių gamintojų mėginių surinkimo sistemose gali būti skirtingų medžiagų, kurios kai kuriais atvejais gali paveikti tyrimo rezultatus. Jei mėginius apdorosite pirminiuose mėgintuvėliuose (mėginių surinkimo sistemose), laikykites mėgintuvėlių gamintojo instrukcijų.

Prieš atlikdami tyrimą, mėginius su nuosėdomis centrifuguokite.

Mėginiai turėtų būti ištiriami per 8 valandas po paėmimo, jei laikomi kambario temperatūroje. Jeigu mėginius reikia saugoti vėlesniam tyrimui, juos reikia laikyti nuo 2 iki 8 °C temperatūroje 96 valandas arba -20 °C ir žemesnėje temperatūroje iki 11 mėnesių.^{15,17} Mėginių nereikėtų pakartotinai užšaldyti ir atšildyti (neviršyti 5 užšaldymo/atšildymo ciklų).

Prieš tirdami kelis kartus apverskite atšildytus mėginius.

Pateiktos medžiagos

Apie reagentus skaitykite skyriuje „Reagentai - darbiniai tirpalai“.

Reikalingos (bet nepateikiamos) medžiagos

Skaitykite skyriuje „Užsakymo informacija“

Bendra laboratorijos įranga

Tyrimas

Kad tyrimas būtų atliktas tinkamai, laikykitės šiame dokumente pateiktų analizatoriaus naudojimo instrukcijų. Specifines analizatoriaus tyrimo instrukcijas skaitykite atitinkamame naudotojo vadove.

Pritaikymų nepatvirtintų Roche veikimas nėra užtikrintas ir turi būti apibrėžtas vartotojo.

Pritaikymas serumui ir plazmai

Panaikinkite automatinį pakartotinį tyrimą (angl. Automatic Rerun) šiems pritaikymams, Utility menu, Application lange, Range kortelėje.

cobas c 311 tyrimo apibūdinimas

Tyrimo tipas	Greitis-A		
Reakcijos laikas/Tyrimo taškai	10 / 40-57		
Bangos ilgis (sub/pagrindinis)	415/340 nm		
Reakcijos kryptis	Padidėjimas		
Vienetas	µg/mL		
Reagentų išpilstymas		Skiediklis (H ₂ O)	
R1	180 µL	–	
R2	19 µL	–	
Mėginių tūriai	Mėginys	Mėginio skiedimas	
		Mėginys	Skiediklis (NaCl)
Normalus	3.0 µL	–	–
Sumažintas	3.0 µL	–	–
Padidintas	3.0 µL	–	–

cobas c 501/502 tyrimo apibūdinimas

Tyrimo tipas	Greitis-A		
Reakcijos laikas/Tyrimo taškai	10 / 54-70		
Bangos ilgis (sub/pagrindinis)	415/340 nm		
Reakcijos kryptis	Padidėjimas		
Vienetas	µg/mL		
Reagentų išpilstymas		Skiediklis (H ₂ O)	
R1	180 µL	–	
R2	19 µL	–	
Mėginių tūriai	Mėginys	Mėginio skiedimas	
		Mėginys	Skiediklis (NaCl)
Normalus	3.0 µL	–	–
Sumažintas	3.0 µL	–	–
Padidintas	3.0 µL	–	–

Kalibravimas

Kalibratoriai	S1-6: Total MPA Calibrators
Kalibravimo režimas	RCM
Kalibravimo dažnis	6-taškų kalibravimas
	- po reagentų partijos pakeitimo ir kas 2 savaites
	- kaip reikalaujama remiantis kokybės kontrolės procedūromis

Atsekamumas: Total MPA Calibrators kalibratoriai yra paruošti su žinomais kiekiais mikofenolinės rūgšties normaliam žmogaus serume ir yra atsekami pagal pirminį patatinį metodą (HPLC).

Kokybės kontrolė

Kokybės kontrolei, naudokite medžiagas išvardintas „Užsakymo informacija“ skyriuje.

Papildomai galima naudoti kitą tinkamą kontrolinę medžiagą.

Kontrolės intervalai ir apribojimai turėtų atitikti kiekvienos laboratorijos individualius reikalavimus. Gautos reikšmės turėtų patekti į nustatytas ribas. Kiekviena laboratorija turi numatyti korekcines priemones, kurių reikėtų imtis, reikšmėms nepatekus į nustatytas ribas.

Vadovaukitės nustatytais valstybiniais ir vietiniais reikalavimais kokybės kontrolei užtikrinti.

Skaiciavimas

Roche/Hitachi **cobas c** sistemos automatiškai apskaičiuoja kiekvieno mėginio analitės koncentraciją.

Perskaiciavimo daugiklis: µg/mL x 3.122 = µmol/L

Apribojimai - poveikiai

Informacijos apie medžiagas, kurių kryžminis reaktyvumas buvo ištirtas su šiuo tyrimu, ieškokite šio lapo analitinio specifiškumo skylyje. Yra tikimybė, kad kitos medžiagos ir / ar veiksniai gali daryti poveikį tyrimui ir sąlygoti klaidingus rezultatus (pvz. techninės ar procedūrinės klaidos). Mėginiai, kurių tyrimo reikšmės yra didesnės už didžiausio kalibratoriaus, sistemos bus pažymėti ir turėtų būti pakartotinai ištirti po tinkamo pradinio mėginio skiedimo su nuliniu kalibratoriumi arba su skiedikliu iš Total MPA Calibrator rinkinio.

Kriterijus: Vertės suradimas ± 10 % pradinės MPA koncentracijos ribose, MPA koncentracijai esant apytiksliai 1-5 µg/mL (3.1-15.6 µmol/L) ir 8-12 µg/mL (25.0-37.5 µmol/L).

Serumas/Plazma

Gelta:¹⁸ Jokio reikšmingo poveikio, I indekso reikšmei esant iki 66 (konjuguotas bilirubinas) ir iki 17 (nekonjuguotas bilirubinas) (apytikslė konjuguoto bilirubino koncentracija: 1129 µmol/L arba 66 mg/dL; apytikslė nekonjuguoto bilirubino koncentracija: 291 µmol/L arba 17 mg/dL).

Hemolizė:¹⁸ Jokio reikšmingo poveikio, H indekso reikšmei esant iki 1000 (apytikslė hemoglobino koncentracija: 621 µmol/L arba 1000 mg/dL).

Lipemija (Intralipidai):¹⁸ Jokio reikšmingo poveikio, L indekso reikšmei esant iki 93. Tarp L indekso (atitinka turbidiskumą) ir trigliceridų koncentracijos koreliacija yra silpna.

Venkite lipemiskų mėginių naudojimo.

Jokio reikšmingo poveikio trigliceridų koncentracijai esant iki 500 mg/dL (5.65 mmol/L) vertės suradimui esant ± 10 % arba 600 mg/dL (6.78 mmol/L) vertės suradimui esant ± 15 %.

Bendras baltymas: Jokio reikšmingo poveikio, bendro baltymo koncentracijai esant 4-11 g/dL.

Albuminas: Jokio reikšmingo poveikio, albumino koncentracijai esant iki 5.4 g/dL.

Gama globulinas: Jokio reikšmingo poveikio, gama globulino koncentracijai esant iki 6.2 g/dL.

Cholesterolis: Jokio reikšmingo poveikio, cholesterolio koncentracijai esant iki 350 mg/dL.

Kreatininas: Jokio reikšmingo poveikio, kreatinino koncentracijai esant iki 10 mg/dL.

Šlapimo rūgštis: Jokio reikšmingo poveikio, šlapimo rūgšties koncentracijai esant iki 20 mg/dL.

Yra tikimybė, kad kitos medžiagos ir/ar veiksniai gali daryti poveikį tyrimui ir lemti nepatikimus rezultatus.

Labai retais atvejais gamapatijos, ypač IgM tipo (Waldenström makroglobulinemija), gali sąlygoti nepatikimus rezultatus.¹⁹

Diagnozuojant, rezultatai visada turėtų būti vertinami kartu su paciento anamneze, fizinio ištyrimo duomenimis ir kitais radiniais.

REIKALINGI VEIKSMAI

Speciali plovimo programa: Specialių plovimo žingsnių naudojimas yra būtinas, kai Roche/Hitachi **cobas c** sistemos kartu atliekamos tam tikrų tyrimų kombinacijos. Naujausias pernašos išvengimo sąrašas pateikiamas kartu su NaOHD-SMS-SmpCln1+2-SCCS metodų lapais. Išsamesnių instrukcijų ieškokite naudotojo vadove. **cobas c** 502 analizatorius: Visa

specialaus plovimo programa, skirta pernešimui išvengti, yra prieinama per **cobas** link, rankinis informacijos suvedimas nereikalingas.

Kai reikalaujama, prieš pranešant šio tyrimo rezultatus turi būti įgyvendinama specialaus plovimo/pernešimo išvengimo programa.

Apribojimai ir reikšmių ribos

Matavimo ribos

0.4-15 µg/mL (1.2-46.8 µmol/L)

Išplėstinis matavimo intervalas

Daugiklis po atskiedimo: Rekomenduojamas 5

0.4-50 µg/mL (1.2-156.1 µmol/L)

Rankiniu būdu atskieskite mėginius, kurių koncentracija viršija matavimo intervalą, su skiedikliu (atitinkančiu 0 µg/mL kalibratorių) iš Roche Total MPA Calibrators (1 dalis mėginio + 4 dalys skiediklio) ir ištirkite iš naujo. Norėdami gauti mėginio reikšmę, padauginkite rezultatą iš 5.

Matavimo reikšmių apatinės ribos

Apatinė tyrimo nustatymo riba

0.3 µg/mL (0.9 µmol/L)

Apatinė nustatymo riba parodo žemiausią išmatuojamą analitės koncentraciją, kurią galima atskirti nuo nulio. Ji apskaičiuojama kaip reikšmė, esanti 2 standartiniams nuokrypiais aukščiau žemiausio 0 µg/mL kalibratoriaus (standartas A + 2 SN, atkartojamumas, n = 21).

Funkcinis jautrumas

0.4 µg/mL (1.2 µmol/L)

Funkcinis jautrumas apskaičiuojamas kaip mažiausia klinikinių mėginių koncentracija, kuriai esant CV yra ≤ 20 % ištyrus po tris kartus 10 dienų (n = 30).

Tikėtinės reikšmės

Terapinis mikofenolinės rūgšties intervalas nėra vienareikšmiškai nustatytas ir priklauso nuo transplantacijos tipo ir kartu skiriamų vaistų. Optimali mikofenolinės rūgšties koncentracija siekiant atmetimo išvengimo gali skirtis priklausomai nuo naudojamos tyrimų sistemos ir todėl turėtų būti atskirai nustatyta kiekvienai tyrimų sistemai. Laboratorijos turėtų taikyti tyrimo ar naudojamo metodo identifikaciją, siekiant geresnio rezultatų interpretavimo.

Optimalus intervalas priklauso nuo paciento klinikinės būklės, kitų kartu skiriamų imunosupresantų, laiko po transplantacijos ir daugelio kitų veiksnių. Todėl individuali MPA koncentracija negali būti naudojama kaip vienintelis indikatorius gydymo režimo keitimams ir kiekvienas pacientas prieš atliekant gydymo keitimą turėtų būti gerai įvertintas kliniškai.

Atmetimo dažnis per pirmuosius mėnesius po inkstų transplantacijos sumažėja, kai MPA koncentracija prieš kitos dozės vartojimą (ištirta HPLC metodu) buvo ≥ 1.3 µg/mL kartu skiriant ciklosporiną ir ≥ 1.9 µg/mL kartu skiriant takrolimą.^{12,13} Viršutinė terapinio intervalo riba, pagrįsta toksiškumo atsiradimu, nebuvo nustatyta. Skirtingų tikslinių MPA koncentracijų taikymas po ankstyvojo potransplantacinio laikotarpio nėra žinomas.¹²

Pacientams po širdies transplantacijos siekiant sumažinti atmetimų dažnį rekomenduojama MPA koncentracija prieš kitos dozės vartojimą (ištirta HPLC metodu) buvo 1.2-3.5 µg/mL.^{7,12} Taip pat buvo pasiūlyta ir didesnė koncentracija prieš kitos dozės vartojimą (≥ 2.5 µg/mL) ankstyvuojų potransplantaciniu periodu (< 6 mėnesiai).^{7,8,20} Nustatyta, kad vaikams po širdies transplantacijos reikalinga didesnė MPA koncentracija palyginus su suaugusiais dėl skirtingo MPA metabolizmo.^{7,8,9}

Kiekviena laboratorija turėtų įvertinti tikėtinų reikšmių tinkamumą savų pacientų populiacijai ir, jei būtina, nustatyti savo rekomenduojamas reikšmes.

Specifiniai tyrimo atlikimo duomenys

Toliau pateikiami atitinkamų analizatorių tyrimo charakteristikų duomenys. Atskirose laboratorijose gauti rezultatai gali skirtis.

Glaudumas

Glaudumas buvo nustatytas naudojant žmonių mėginius ir kontrolines medžiagas, remiantis CLSI (angl. Clinical and Laboratory Standards Institute) EP5 reikalavimais, su atkartojamumu (n = 63) ir tarpiniu glaudumu (3 lygios dalys per vieną tyrimą, 1 tyrimas per dieną, 21 diena). Toliau pateikiami rezultatai, gauti Roche/Hitachi **cobas c 501** analizatoriuje.

Serumas/Plazma

Atkartojamumas Vidurkis SN CV

	µg/mL (µmol/L)	µg/mL (µmol/L)	%
Kontrolinė medžiaga 1	0.85 (2.65)	0.02 (0.06)	2.4
Kontrolinė medžiaga 2	3.46 (10.8)	0.03 (0.1)	0.8
Kontrolinė medžiaga 3	12.2 (38.1)	0.1 (0.3)	0.7
HP 1 ^a	1.51 (4.71)	0.03 (0.09)	1.9
HP 2 ^a	6.22 (19.4)	0.08 (0.3)	1.3

Tarpinis glaudumas	Vidurkis	SN	CV
	µg/mL (µmol/L)	µg/mL (µmol/L)	%
Kontrolinė medžiaga 1	0.85 (2.65)	0.03 (0.09)	3.6
Kontrolinė medžiaga 2	3.46 (10.8)	0.06 (0.2)	1.6
Kontrolinė medžiaga 3	12.2 (38.1)	0.1 (0.4)	1.0
HP 1 ^a	1.51 (4.71)	0.04 (0.12)	2.4
HP 2 ^a	6.22 (19.4)	0.11 (0.3)	1.8

^aHP 1 ir HP 2 yra nepapildyti klinikiniai mėginiai

Tiesiškumas

Siekiant įvertinti tyrimo tiesiškumą, buvo paruošta 11-koncentracijų skiedimų serija, naudojant mikofenolinę rūgštį papildytą žmogaus plazmos mišinį, atskiestą nepapildytu mišiniu. Rezultatai buvo apskaičiuoti tiesinės regresijos metodu.

% Aukštos koncentracijos mėginių	Teorinė reikšmė (µg/mL)	Nustatyta reikšmė (µg/mL)	% Vertės suradimo
100	20.4	18.0	88.1
90.0	18.4	16.8	91.2
80.0	16.3	15.3	93.4
70.0	14.3	13.7	95.9
60.0	12.3	12.3	100
50.0	10.2	10.4	102
40.0	8.17	8.29	102
30.0	6.13	6.19	101
20.0	4.08	4.08	99.9
10.0	2.04	1.87	91.6
0	0	0	—

Siekiant įvertinti tyrimo tiesiškumą mažų koncentracijų intervale, buvo paruošta papildoma 11-koncentracijų skiedimų serija, naudojant mikofenolinę rūgštį papildytą žmogaus plazmos mišinį, atskiestą nepapildytu mišiniu. Rezultatai buvo apskaičiuoti tiesinės regresijos metodu.

% Aukštos koncentracijos mėginių	Teorinė reikšmė (µg/mL)	Nustatyta reikšmė (µg/mL)	% Vertės suradimo
100	5.10	5.11	100
90.0	4.59	4.49	97.8
80.0	4.08	3.94	96.6
70.0	3.57	3.49	97.8
60.0	3.06	2.93	95.8
50.0	2.55	2.41	94.5
40.0	2.04	1.93	94.6
30.0	1.53	1.47	96.1
20.0	1.02	1.02	100

10.0	0.51	0.59	116
0	0	0	—

Metodų palyginimas

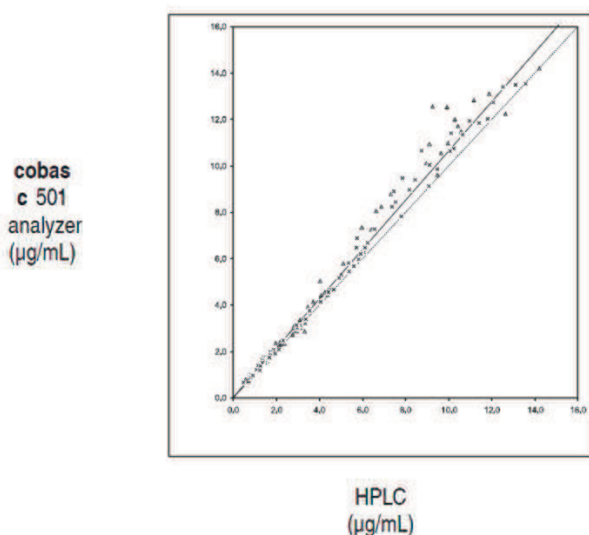
Serumas/plazma

Žmogaus plazmos mėginių, gautų iš pacientų po inkstų ir širdies transplantacijos, mikofenolinės rūgšties reikšmės, gautos **cobas c 501** analizatoriuje, buvo palygintos su reikšmėmis, gautomis naudojant validuotą MPA HPLC metodą. Tie patys mėginiai buvo palyginti su reikšmėmis, gautomis COBAS INTEGRA 400/800 analizatoriuose. Šio tyrimo mėginių imtis apima 88 pacientus po inkstų transplantacijos ir 70 pacientų po širdies transplantacijos. Kiti demografiniai šių mėginių duomenys yra nežinomi. Passing-Bablok koreliacijos statistika yra pateikiama metodų palyginimo lentelėje žemiau.²¹

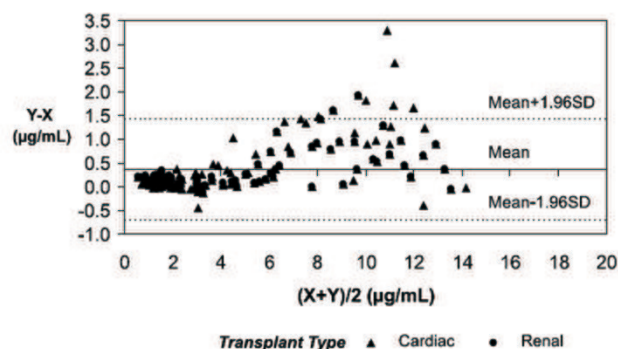
Metodologija	Nuolydis (95 % CI)	Sankirtos taškas (95 % CI)	Koreliacijos koeficientas	Imties dydis	Mėginio intervalas (μg/mL)
cobas c 501 analizatorius ir HPLC					
Inkstų	1.043 (1.025-1.060)	0.054 (0.010-0.093)	0.997	88	0.460-13.6
Širdies	1.109 (1.077-1.141)	-0.077 (-0.147-0.005)	0.991	70	0.573-14.2
Kombinuota	1.062 (1.043-1.084)	0.016 (-0.029-0.057)	0.994	158	0.460-14.2
cobas c 501 analizatorius ir COBAS INTEGRA 400 analizatorius					
Kombinuota	0.996 (0.990-1.00)	-0.032 (-0.040-(-0.014))	1.000	161	0.44-14.0
cobas c 501 analizatorius ir COBAS INTEGRA 800 analizatorius					
Kombinuota	0.977 (0.971-0.984)	0.000 (-0.018-0.014)	0.999	160	0.48-15.0

Šiame grafike parodyta Roche Total MPA tyrimo **cobas c 501** analizatoriuje koreliacija su HPLC metodu, kartu atvaizduojant inkstų ir širdies transplantacijos mėginius iš aukščiau pateiktos lentelės.

Roche Total MPA cobas c 501 analyzer vs. HPLC



Tie patys duomenys iš regresijos grafiko aukščiau yra pateikti Bland-Altman skirtumų grafike žemiau.



N = 158

Vidurkis (Y-X) = 0.36

SN (Y-X) = 0.54

1.96 SN = 1.07

Vidurkis + 1.96 SN = 1.43

Vidurkis - 1.96 SN = -0.70

Atskiro tyrimo metu, žmogaus plazmos mėginių mikofenolinės rūgšties reikšmės gautos naudojant Roche Total Mycophenolic Acid tyrimą COBAS INTEGRA analizatoriuose, buvo palygintos su reikšmėmis, gautomis naudojant nepriklausomus MPA HPLC metodus. Pacientų po inkstų ir širdies transplantacijos mėginiai buvo ištirti dviejuose išoriniuose klinikiniuose centruose naudojant lygiagrečių tyrimą HPLC metodu kiekviename centre.

Išorinis tyrimas apėmė 412 pacientų po transplantacijos mėginių. Mėginių populiacija COBAS INTEGRA 400 plus analizatoriaus tyrimui apėmė 265 mėginius (148 inkstų ir 117 širdies) iš 209 "rutininių" suaugusiųjų transplantacijos recipientų. Mėginiai ištirti COBAS INTEGRA 800 analizatoriuje buvo gauti iš tarptautinio inkstų transplantacijos recipientų tyrimo (147 mėginiai iš 86 suaugusių pacientų). Koreliacijos Passing-Bablok statistika yra pateikta lentelėje žemiau.

Metodologija	Nuolydis (95 % CI)	Sankirtos taškas (95 % CI)	Koreliacijos koeficientas	Imties dydis	Koncentracijų intervalas (μg/mL)
COBAS INTEGRA 400 plus analizatorius ir HPLC	1.011 (1.000-1.025)	0.064 (0.038-0.090)	0.993	265	0.4-14.8
COBAS INTEGRA 800 analizatorius ir HPLC	1.100 (1.073-1.120)	-0.120 (-0.192-(-0.066))	0.994	147	0.5-14.7

Analitinis specifiškumas

cobas c 501 analizatoriuje, naudojant normalų žmogaus serumą papildytą 1.7 μg/mL (5.3 μmol/L) ir 8.0 μg/mL (25.0 μmol/L) mikofenolinės rūgšties, buvo įvertintos tokios kryžmiškai reaktivos medžiagos. Kryžminis reaktyvumas buvo apibrėžiamas kaip "nebuvo aptikta" (NA), jeigu gautos reikšmės buvo mažesnės negu tyrimo jautrumas.

Kryžminis reaktyvumas (%) = $\frac{100 \times (\text{analitinis rezultatas} - \text{analitės koncentracija})}{\text{sąveikaujančios medžiagos koncentracija}}$

Vaistas Tirta koncentracija (μg/mL) Kryžminis reaktyvumas %

Mycophenolic Acid

Mikofenolinės rūgšties gliukuronidas (MPAG) 1000 NA

Mikofenolinės rūgšties acilo gliukuronidas (AcMPAG) 10 6.5

Naudojant normalų žmogaus serumą papildytą 1.5 µg/mL (4.7 µmol/L) ir 9.0 µg/mL (28.1 µmol/L) mikofenoline rūgštimi, buvo ištirtos tokios medžiagos. Reikšmingo poveikio tyrimui nebuvo nustatyta.

Medžiaga	µg/mL	Medžiaga	µg/mL
Acetaminofenas	60	Izoproterenolis	0.18
Acikloviras	45	Itrakonazolis	6
Albuterolis	1.2	Kanamocinas	180
Alopurinolis	120	Ketokonazolis	10.5
Alprazolamas	6	Labetalolis	0.573
Amikacinas	105	Lidokainas	36
Amfotericinas B	240	Lovastatinas	0.036
Askorbo rūgštis	120	Metilprednizolonas	36
Atenolis	30	Metoklopramidas	1.35
Azatioprenas	9	Minoksidilis	0.921
Bromokriptinas	0.75	Misoprostolis	0.018
Kofeinas	180	Morfino sulfatas	1.5
Kaptoprilis	15	N-Acetilprokainamidas	120
Karbamazepinas	90	Nadololis	3.6
Cefakloras	225	Naprosenas	500
Ceftriaksonas	2430	Niacinas	2400
Cefalosporinas	0.3	Nikardipinas	0.564
Chloramfenikolis	150	Nifedipinas	1.2
Chlorokvinas	2.5	Omeprazolis	18
Cimetidinas	60	Penicilinas G	36
Ciprofloksacinas	30	Fenobarbitalis	300
Klonidinas	0.03	Fenitoinas	150
Kolchicinas	0.033	Piperacilinas	120
Ciklofosfamidai	1125	Prazosinas	0.057
Ciklosporinas A	1.2	Prednizolonas	1.17
Digitoksinas	0.075	Prednizonas	0.9
Digoksinas	0.015	Primidonas	120
Diltiazemas	0.12	Probukolis	2400
Dipiridamolis	7.5	Prokainamidas	72
Disopiramidas	30	Prometazinas	3.6
Eritromicinas	180	Propanololis	6
Etanolis	12000	Chinidinas	36
Everolimas	0.12	Ranitidinas	18
Flukonazolis	225	Rifampicinas	192
Flucitozinas	240	Salicilo rūgštis	1800
Folio rūgštis	0.060	Sirolimas	0.084
Furozemidas	180	Spektinomocinas	480
Gancicloviras	48	Sulfametoksazolis	1200
Gentamicinas	36	Taktrolimas	0.12
Glipizidas	6	Teofilinas	120

Gliburidas	6	Tiklopidinas	4.26
Heparinas	8000 U/L	Tobramicinas	36
Hidralazinas	1.62	Triamterenas	18
Hidrochlortiazidas	18	Trimetoprimas	120
Ibuprofenas	500	Valproinė rūgštis	1500
Insulinas	1320 mU/L	Vankomicinas	300
Izoniazidas	120	Verapamilis	6

Papildomai buvo atlikti tyrimai su šiais vaistais ir nebuvo nustatyta jokio reikšmingo poveikio tyrimui.

Acetilcisteinas	Levodopa
Ampicilinas-Na	Metildopa + 1.5 H ₂ O
Ca-Dobesilatas	Metronidazolis
Cefoksitinas	Fenilbutazonas
Doksiciklinas (tetraciklinas)	

Nuorodos

- Weber LT, Shipkova M, Armstrong VW, et al. The pharmacokinetic-pharmacodynamic relationship for total and free mycophenolic acid in pediatric renal transplant recipients: A report of the German study group on mycophenolate mofetil therapy. J Am Soc Nephrol 2002;13:759-768.
- Shaw LM, Nichols A, Hale M, et al. Therapeutic monitoring of mycophenolic acid: A consensus panel report. Clin Biochem 1998;31(5):317-322.
- Wu JC. Mycophenolate mofetil: molecular mechanism of action. Perspect Drug Discovery Design 1994;2:185-204.
- Ransom JT. The mechanism of action of mycophenolate mofetil. Ther Drug Monit 1995;17:681-684.
- Schutz E, Shikova M, Armstrong VW, et al. Therapeutic drug monitoring of mycophenolic acid: comparison of HPLC and immunoassay reveals new metabolites. Transplant Proc 1998;30:1185-1187.
- Indjova D, Kassabova L, Svinarov D. Simultaneous determination of mycophenolic acid and its phenolic glucuronide in human plasma using an isocratic high-performance liquid chromatography procedure. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci 2005 Mar 25;817(2):327-330.
- Meiser BM. Therapeutic drug monitoring of mycophenolic acid in cardiac transplant recipients: does it make sense? Curr Opin Organ Transplant 2005;10:350-354.
- Gajarski RJ, Crowley DC, Zamberlan MC, et al. Lack of correlation between MMF dose and MPA level in pediatric and young adult cardiac transplant patients: Does the MPA level matter? Am J Transplant 2004;4:1495-1500.
- Dipchand AI, Pietra B, McCrindle BW, et al. Mycophenolic acid levels in pediatric heart transplant recipients receiving mycophenolate mofetil. J Heart Lung Transplant 2001;20(10):1035-1043.
- Kuypers DRJ. Immunosuppressive drug monitoring- What to use in clinical practice today to improve renal graft outcome? Transplant International 2005;18:140-150.
- Hesslink DA, van Gelder T. The influence of cyclosporine on mycophenolic acid plasma concentrations: A review. Transplant Rev 2003;17(3):158-163.
- Van Gelder T, Meur YL, Shaw LM, et al. Therapeutic drug monitoring of mycophenolate mofetil in transplantation. Ther Drug Monit 2006;28(2):145-154.
- Cox VC, Ensom MHH. Mycophenolate mofetil for solid organ transplantation: Does the evidence support the need for clinical pharmacokinetic monitoring? Ther Drug Monit 2003;25(2):137-157.
- Shaw LM, Korecka M, Venkataramanan R, et al. Mycophenolic acid pharmacodynamics and pharmacokinetics provide a basis for rational monitoring strategies. Am J Transplant 2003;3:534-542.

- 15 Shaw LM, Holt DW, Oellerich M, et al. Current issues in therapeutic drug monitoring of mycophenolic acid: Report of a roundtable discussion. *Ther Drug Monit* 2001;23(4):305-315.
- 16 Meiser BM, Pfeiffer M, Schmidt D, et al. Combination therapy with tacrolimus and mycophenolate mofetil following cardiac transplantation: importance of mycophenolic acid therapeutic drug monitoring. *J Heart Lung Transplant* 1999;18(2):143-149.
- 17 Shipkova M, Armstrong VM, Schneider T, et al. Stability of mycophenolic acid glucuronide in human plasma. *Clin Chem* 1999;45(1):127-129.
- 18 Glick MR, Ryder KW, Jackson SA. Graphical Comparisons of Interferences in Clinical Chemistry Instrumentation. *Clin Chem* 1986;32:470-475.
- 19 Bakker AJ, Mücke M. Gammopathy interference in clinical chemistry assays: mechanisms, detection and prevention. *Clin Chem Lab Med* 2007;45(9):1240-1243.
- 20 Meiser BM, Reichart B. New agents and new strategies in immunosuppression after heart transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 2002;7:226-232.
- 21 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.

Šiuose informaciniuose lapeliuose kaip dešimtainės trupmenos skyriklis visada naudojamas taškas, skiriantis sveikąjį skaičių nuo dešimtainės trupmenos skaitmenų. Tūkstančių skyrikliai nenaudojami.

Simboliai

Roche Diagnostics papildomai naudoja šiuos simbolius ir ženklus, be išvardytų standarte ISO 15223-1.

CONTENT

Rinkinio turinys



Tūris po atskiedimo arba maišymo

GTINVisuotinis prekybos identifikacijos numeris
(angl. Global Trade Item Number)

Papildymai, naikinimai ar pakeitimai yra pažymėti pakeitimų juosta parašėje.

© 2016, Roche Diagnostics



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



JAV platina:

Roche Diagnostics, Indianapolis, IN

JAV vartotojų techninė pagalba 1-800-428-2336