

Cyclosporine

Ciklosporinas

cobas®

REF		SYSTEM
05889014 190	100	Elecsys 2010 MODULAR ANALYTICS E170 cobas e 411 cobas e 601 cobas e 602

Lietuvių

Paskirtis

Imunologinis kiekybinis in vitro tyrimas, skirtas ciklosporino koncentracijos nustatymui žmogaus visame kraujyje. Tyrimas yra naudojamas kaip pagalbinė priemonė gydant pacientus po širdies, kepenų, inkstų, plaučių ir kaulų čiulpų transplantacijos, gaunantiems gydymą ciklosporinu.

Elektrochemiluminescencinis imunologinis tyrimas (angl. electrochemiluminescence immunoassay-ECLIA) yra skirtas naudoti Elecsys ir **cobas e** imunologiniuose analizatoriuose.

Santrauka

Ciklosporinas yra grybelinės kilmės ciklinis undekapeptidas ir stiprus imunosupresuojantis preparatas. Pradėjimas taikyti ciklosporiną žmogaus inkstų transplantacijai vėlyvajame 7-ajame dešimtmetyje buvo labai svarbus transplantacinės medicinos žingsnis į priekį ir reikšmingai pagerino pacientų ir transplantų išgyvenamumą, atliekant širdies, inkstų, kepenų, kasos, plaučių ar kaulų čiulpų transplantacijas.^{1,2,3}

Ciklosporinas buvo pirmasis atrastas vaistas, kuris specifiskai ir grįžtamai slopina limfocitų aktyvaciją ir proliferaciją ir laikomas vaistų, vadinamų kalcineurino inhibitoriais, klasės prototipu.⁴

Pagrindinis ciklosporino veikimo mechanizmas, kurio dėka pasiekiamas imunosupresinis poveikis, manoma, yra T ląstelių aktyvacijos ir proliferacijos slopinimas. Intraląstelinis ciklosporinas jungiasi su ciklofilinu A ir B, tuomet šie kompleksai slopina fermentinį kalcineurino aktyvumą.^{3,5,6}

Kalcineurino inhibicija neleidžia įvykti aktyvuotų T ląstelių branduolio faktoriaus (NFAT), kuris reguliuoja kai kurių citokinų transkripciją, tame tarpe IL-2, IL-4, TNF-α ir interferono-γ, defosforilinimui ir nuklearinei translokacijai, taigi apriboja limfocitų aktyvaciją ir proliferaciją.^{7,8,9,10,11,12}

Ciklosporinas yra labai lipofiliškas, o jo absorbcija virškinamajame trakte yra nepilna ir variabili. Apytiksliai 90 % ciklosporino plazmoje yra sujungta su baltymais.¹³

Ciklosporino bioprieinamumas ir metabolizmas yra daugiausiai veikiami citochromo P450 izofermentų CYP3A4 ir CYP3A5 aktyvumo, taip pat šalinimo prieš vaisto dozės vartojimą (C0) privalumai lyginant su vertinimu praėjus dviems valandoms po dozės vartojimo (C2) vis dar yra svarstyti, o tam, kad būtų parodyta klinikinė C2 monitoringo nauda, reikia daugiau daugiacentrinių studijų.^{18,21}

Ciklosporinui būdingas reikšmingas inter- ir intra-pacientų farmakokinetinis variabilumas, taip pat potencialiai sunkūs nepageidaujami poveikiai dėl dozių, kurios per mažos arba per didelės. Neadekvati ciklosporino koncentracija gali nulemti transplantuoto organo atmetimą. Didelė koncentracija gali sukelti sunkius nepageidaujamus poveikius. Reikšmingiausias ir labiausiai pripažintas nepageidaujamas ciklosporino poveikis yra nefrotoksiškumas, kuris gali pasireikšti grįžtamai ir ūmiai arba lėtiškai ir negrįžtamai.^{3,17} Ciklosporino naudojimas taip pat yra susijęs su inkstų disfunkcija, tremoru, hirsutizmu, hipertenzija ir dantenų hiperplazija.¹³ Terapinio vaistų monitoringo (TVM) ir pagal koncentraciją kontroliuojamo dozavimo taikymas, siekiant palaikyti kiekvieno paciento vaistų koncentraciją siauro terapinio lango ribose, daugelį metų yra standartinės klinikinės praktikos dalis ir yra pagrindinis pacientų priežiūros pagalbinis veiksnys.^{18,19,20}

Stebėjimas yra veiksmingiausias, kai vertinamas matmuo, kuris yra geras bendros vaistų koncentracijos surogatas (matuojamas kaip plotas po laiko-koncentracijos kreive AUC 0-12). Ciklosporino koncentracijos vertinimo prieš vaisto dozės vartojimą (C0) privalumai lyginant su vertinimu praėjus dviems valandoms po dozės vartojimo (C2) vis dar yra svarstyti, o tam, kad būtų parodyta klinikinė C2 monitoringo nauda, reikia daugiau daugiacentrinių studijų.^{18,21}

Tyrimo principas

Rankinė precipitacija:

Prieš atliekant Elecsys Cyclosporine tyrimą, mėginiai, kalibratoriai ir kontrolinės medžiagos turi būti **paruošti**, naudojant Elecsys ISD Sample Pretreatment.

Reagentas lizuoja ląsteles, ekstrahuoja ciklosporiną ir sudaro precipitatus su daugeliu kraujo baltymų. **Paruošti** mėginiai centrifuguojami ir lygios dalys susidariusio viršutinio sluoksnio (supernatanto), kuriame yra ciklosporinas, tiriamos naudojant Elecsys Cyclosporine tyrimą.

Konkurencijos principas. Bendra tyrimo trukmė: 18 minučių.

- 1-oji inkubacija: 20 µL paruošto mėginio inkubuojami su ciklosporinui-specifiškais biotilintais antikūnais ir rutenio kompleksu^{a)} žymėtais ciklosporino-derivatais. Priklausomai nuo analizės koncentracijos mėginyje ir atitinkamo imuninio komplekso susidarymo, žymėto antikūno prisijungimo vieta užimama iš dalies mėginio analite ir iš dalies rutenilintu haptenu.
- 2-oji inkubacija: Pridėjus streptavidiną dengtų mikrodalelių, sąveikaujant biotinui ir streptavidinui, kompleksas prisijungia prie kietosios fazės.
- Reakcijos mišinys įsiurbiamas į matavimo kamerą, kurioje ant elektrodo paviršiaus magnetiniu būdu surenkamos mikrodalėlės. Nesurištos medžiagos pašalinamos naudojant ProCell/ProCell M. Prie elektrodo prijungus elektros srovę skatinama chemiluminescencinė emisija, kurios dydis išmatuojamas fotodaugintuvu.
- Rezultatai nustatomi iš kalibravimo kreivės, kuri kiekvienam analizatoriui generuojama iš 2 taškų kalibravimo ir iš pagrindinės kreivės, pateikiamos su reagentų brūkšninio kodu.

a) Tris(2,2'-bipiridil)rutenio(II)-kompleksas (Ru(bpy)₃²⁺)

Reagentai - darbiniai tirpalai

Ši reagentų stovo pakuotė yra pažymėta CSA.

- M Streptavidinu dengtos mikrodalėlės (permatomas dangtelis), 1 buteliukas, 6,5 mL:
Streptavidinu dengtos mikrodalėlės, 0.72 mg/mL; konservantas.
- R1 Anti-ciklosporino Ak-biotinas (pilkas dangtelis), 1 buteliukas, 9 mL:
Biotilinti monokloniniai antikūnai prieš ciklosporiną (pelės), 25 µg/L; fosfato buferis 50 mmol/L, pH 6.0; konservantas.
- R2 Ciklosporinas-Ru(bpy)₃²⁺ (juodas dangtelis), 1 buteliukas, 9 mL:
Ciklosporinas, žymėtas rutenio kompleksu 5 µg/L; fosfato buferis 50 mmol/L, pH 6.0; konservantas.

Atsargumo priemonės ir įspėjimai

Skirta naudoti in vitro diagnostikai.

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

Visos atliekos turi būti tvarkomos laikantis vietos reikalavimų.

Saugos duomenų lapas pateikiamas profesionaliems naudotojams paprašius.

Dirbdami su visų rūšių reagentais ir mėginiais (mėginiais, kalibratoriais ir kontrolinėmis medžiagomis) venkite putų susidarymo.

Reagentų paruošimas

Visi rinkinio reagentai paruošti naudojimui, jų negalima naudoti atskirai nuo rinkinio.

Visa informacija, reikalinga tinkamam tyrimo atlikimui, gali būti nuskaitoma nuo atitinkamo reagento brūkšninio kodo.

Laikymo sąlygos ir stabilumas

Laikyti 2-8 °C temperatūroje.

Neužšaldykite.

Laikykite Elecsys reagentų rinkinį **statmenai**, kad mikrodalėlės būtų visiškai prieinamos prieš procedūrą atliekamo automatinio maišymo metu.

Cyclosporine

Ciklosporinas

cobas®

Stabilumas:	
neatidarius, 2-8 °C temperatūroje	iki nurodytos galiojimo datos
atidarius, 2-8 °C temperatūroje	84 dienos
analizatoriuose	56 dienos

Mėginių surinkimas ir paruošimas

Buvo patikrintas pakankamai didelis mėginių kiekis ir yra priimtini tik žemiau išvardinti mėginiai.

K₂- ir K₃-EDTA visas kraujas.

Tinkami mėginių koncentracijos intervalai nuo mėginių prieš vaisto dozės vartojimą (C0) iki piko (C2) mėginiai.

Mėginiai, surinkti į EDTA mėgintuvėlius iki tyrimo 15-25 °C temperatūroje gali būti laikomi 5 dienas arba 7 dienas 2-8 °C temperatūroje. Jeigu tyrimas bus atidėtas daugiau nei 7 dienas, laikykite užšaldytus -20 °C ar žemesnėje temperatūroje iki 6 mėnesių. Užšaldyti tik vieną kartą. Po atšildymo mėginiai turi būti gerai išmaišomi, kad būtų užtikrintas rezultatų vientisumas.

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 apdorojate pirminiuose mėgintuvėliuose (mėginių surinkimo sistemose), laikykitės mėgintuvėlių gamintojo instrukcijų.

Atšildytus mėginius gerai išmaišykite ranka, besisukančiu maišytuvu ar svirtimi. Vizualiai įvertinkite mėginius. Jeigu stebimas susisluoksniavimas ar stratifikacija, maišykite kol mėginiai vizualiai pasidarys homogeniški.

Nenaudokite mėginių, inaktyvintų dėl karščio poveikio.

Nenaudokite mėginių ir kontrolių, kurių stabilizavimui buvo naudotas azidas.

Užtikrinkite, kad mėginiai, kalibratoriai ir kontrolinės medžiagos prieš paruošimą būtų 20-25 °C temperatūros.

Dirbdami su pacientų mėginiais elkitės atsargiai, kad išvengtumėte kryžminio užteršimo. Rekomenduojama naudoti vienkartinės pipetės ar pipetų antgalius.

Paruošti mėginiai gali būti laikomi uždarytuose mėgintuvėliuose iki 4 valandų 20-25 °C temperatūroje.

Dėl garavimo poveikio, paruošti mėginiai turėtų būti išanalizuoti/išmatuoti per 30 minučių po buteliukų atidarymo ir mėginių patalpinimo į analizatorių. Venkite delsimo tarp patalpinimo ir matavimo, kad užtikrintumėte paruoštų mėginių 30 minučių stabilumą.

Pakartotino tyrimo funkcijai reikalingas rankinis paruošimo procedūros pakartojimas.

Pateiktos medžiagos

Apie reagentus skaitykite skyriuje „Reagentai - darbiniai tirpalai“.

Reikalingos (bet nepateikiamos) medžiagos

- REF 05889073190, ISD Sample Pretreatment, 1 x 30 mL
- REF 05889022190, Cyclosporine CalSet, skirtas 6 x 1 mL
- REF 05889081190, PreciControl ISD, skirtas 3 x 3 mL kiekvienam iš PreciControl ISD 1, 2 ir 3
- REF 11732277122, Diluent Universal, 2 x 16 mL mėginių skiediklis arba REF 03183971122, Diluent Universal, 2 x 36 mL mėginių skiediklis
- REF 11776576322, CalSet Vials, 2 x 56 tušti buteliukai su užspaudžiamais dangteliais
- Bendra laboratorijos įranga
- Glaudumo pipetės (darbui su ISD Sample Pretreatment reagentu naudokite tik teigiamo poslinkio pipetę)
- Mikrocentrifugavimo mėgintuvėliai (2.0 mL talpos)
- Mikrocentrifuga (mažiausiai 10000 g)
- Sūkurinis maišytuvas
- Sukamasis maišytuvas arba svirtis
- Elecsys 2010, MODULAR ANALYTICS E170 arba **cobas e** analizatorius

Elecsys 2010 ir **cobas e** 411 analizatorių priedai:

- REF 11662988122, ProCell, 6 x 380 mL sistemos buferis

- REF 11662970122, CleanCell, 6 x 380 mL matavimo kameros valymo tirpalas
 - REF 11930346122, Elecsys SysWash, 1 x 500 mL plovimui skirtas vandens priedas
 - REF 11933159001, Adapter for SysClean, adapteris
 - REF 11706802001, Elecsys 2010 AssayCup, 60 x 60 reakcijų indeliai
 - REF 11706799001, Elecsys 2010 AssayTip, 30 x 120 pipetų antgaliai
- MODULAR ANALYTICS E170, **cobas e** 601 ir **cobas e** 602 analizatorių priedai:

- REF 04880340190, ProCell M, 2 x 2 L sistemos buferis
- REF 04880293190, CleanCell M, 2 x 2 L matavimo kameros valymo tirpalas
- REF 03023141001, PC/CC-Cups, 12 puodelių ProCell M ir CleanCell M paruošiamajam sušildymui prieš naudojimą
- REF 03005712190, ProbeWash M, 12 x 70 mL valymo tirpalas finalizavimo etapui ir praplovimui reagentų keitimo metu
- REF 03004899190, PreClean M, 5 x 600 mL matavimo sistemos valymo tirpalas
- REF 12102137001, AssayTip/AssayCup Combimagazine M, 48 dėtuvių x 84 reakcijos indeliai ar pipetų antgaliai, atliekų maišeliai
- REF 03023150001, WasteLiner, atliekų maišeliai
- REF 03027651001, SysClean Adapter M, adapteris

Priedai visiems analizatoriams:

- REF 11298500316, Elecsys SysClean, 5 x 100 mL sistemos valymo tirpalas

Rankinis mėginių paruošimas

Paruošdami kalibratorius, kontrolines medžiagas ir/ar mėginius, laikykitės žingsnių, išvardintų žemiau. **Techninės pastabos yra esminė instrukcijų dalis ir turi būti nuosekliai perskaitytos prieš pabaigiant kiekvieną žingsnį.** Paruošdami kalibratorius, kontrolines medžiagas ir/ar mėginius, laikykitės žingsnių nuo 1 iki 7.

Žingsniai	Techninės pastabos
1. Leiskite visiems reagentams, kalibratoriams, kontrolinėms medžiagoms ir mėginams nusistovėti 20-25 °C temperatūroje. Prieš pat naudojimą švelniai, bet kruopščiai sumaišykite visus kalibratorius, kontrolines medžiagas ir mėginius.	Nesuplakite. Skysčiai gali būti maišomi ranka, naudojant sukamąjį maišytuvą ar svirtį. Kalibratoriai ir kontrolinės medžiagos yra viso kraujo hemolizatai ir gali savo išvaizda šiek tiek skirtis nuo viso kraujo mėginių.
2. Pažymėkite vieną mikrocentrifugavimo mėgintuvėlį etikete kiekvienam kalibratoriui, kontrolinei medžiagai ir/ar mėginiui, kurie turi būti paruošti.	nėra
3. Naudodami glaudumo pipetę perkelti 300 µL kiekvieno kalibratoriaus, kontrolinės medžiagos ir/ar mėginio, į atitinkama etikete pažymėtą mikrocentrifugavimo mėgintuvėlį.	Naudokite naują pipetės antgalį kiekvienam kalibratoriui, kontrolinei medžiagai ir/ar mėginiui.
4. Naudodami glaudumo pipetę į kiekvieną mikrocentrifugavimo mėgintuvėlį pridėkite 300 µL ISD Sample Pretreatment reagento. Nedelsiant uždarykite kiekvieną mėgintuvėlį ir iškart pereikite prie 5 žingsnio.	Atkreipkite dėmesį: ISD Sample Pretreatment yra labai lakus. Kad išvengtumėte išgaravimo, kai nenaudojate laikykite sandariai uždarytą.

Cyclosporine

Ciklosporinas

cobas®

Žingsniai	Techninės pastabos
5. Sukuriniais judesiais maišykite kiekvieną mikrocetrifugavimo mėgintuvėlį mažiausiai 10 sekundžių. Nesėkmė atliekant šį žingsnį gali pasireikšti kaip raudonos išvaizdos paviršinio sluoksnio (supernatanto) susidarymas. Žr. 6 žingsnį, techninę pastabą.	Atkreipkite dėmesį: Kiekvieno mėgintuvėlio neišmaišymas iškart po ISD Sample Pretreatment reagento pridėjimo nulems klaidingus tyrimo rezultatus. Mėginio ir reagento mišinys turėtų būti homogeniškas iš karto po maišymo. Reikia vizualiai įvertinti mėginį.
6. Centrifuguokite mėginį mažiausiai 4 minutes mikrocetrifugoje (≥ 10000 g).	Centrifuguoti mėginiai turėtų turėti aiškias nuosėdas ir skaidrų paviršinį sluoksnį (supernatantą). Supernatantas neturėtų būti drumstas ar raudonos spalvos. Jeigu supernatantas yra raudonas, išmeskite jį ir pakeiskite naujai ekstrahuotu mėginiu.
7. Perkelkite kiekvieną supernatantą tiesiai į atitinkamą buteliuką ir nedelsiant uždarykite kiekvieną buteliuką. Mėginiai yra paruošti tyrimui.	Paruošti mėginiai gali būti laikomi uždarytuose mėgintuvėliuose iki 4 valandų 20-25 °C temperatūroje. Atkreipkite dėmesį: Dėl garavimo poveikio, paruošti mėginiai turėtų būti išanalizuoti/išmatuoti per 30 minučių po buteliukų atidarymo ir mėginių patalpinimo į analizatorių. Venkite delsimo tarp patalpinimo ir matavimo, kad užtikrintumėte paruoštų mėginių 30 minučių stabilumą. Tam padeda ciklosporino mėginių tyrimai "batch" režimu: Remiantis vidutiniu sistemos mėginių tyrimo laiku, į vieną kalibruotą analizatoriaus matavimo kamerą vienu metu gali būti patalpinami ne daugiau nei 35 ciklosporino mėginiai.

Tyrimas

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

Mikrodalelės pakartotinai suspenduojamos automatiškai, prieš panaudojimą. Specifinius tyrimo parametrus nuskaitykite iš reagento brūkšninio kodo. Išimtiniais atvejais, kai neįmanoma nuskaityti brūkšninio kodo, įveskite 15-os ženklų skaitmenų seką.

MODULAR ANALYTICS E170, **cobas e 601** ir **cobas e 602** analizatoriai: Reikia turėti PreClean M tirpalą.

Atvėsintus reagentus sušildykite iki maždaug 20 °C temperatūros ir įstatykite į analizatoriaus reagentų diską (20 °C). Venkite putų susidarymo. Sistema automatiškai reguliuoja reagentų temperatūrą ir buteliukų atidarymą/uždarymą.

Kalibravimas

Atsekamumas: Šis metodas buvo standartizuotas pagal pamatinį etaloną, atsekamą pagal pamatinę ciklosporino medžiagą pagal svorį.

Kiekviename Elecsys reagentų rinkinyje yra etiketė su brūkšniniu kodu, joje – konkrečiai tam tikros reagentų partijos kalibravimui reikalinga informacija. Numatytoji pagrindinė kreivė yra pritaikoma analizatoriui, naudojant atitinkamą CalSet.

Cyclosporine CalSet prieš kalibravimą turi būti šviežiai paruoštas.

Kalibravimo dažnis: kalibravimas turi būti atliekamas po vieną kartą su kiekviena reagentų partija, naudojant šviežią reagentą (t. y. praėjus ne daugiau nei 24 valandoms nuo reagentų rinkinio registravimo analizatoriuje). Kalibravimo atnaujinimas rekomenduojamas:

- po 1 mėnesio (28 dienų), naudojant tos pačios partijos reagentus
- po 7 dienų (analizatoriuje naudojant tą patį reagentų rinkinį)
- pagal poreikį: pvz.: jei kokybės kontrolės rezultatai nepatenka į nurodytas ribas

Kokybės kontrolė

Kokybės kontrolei naudokite PreciControl ISD.

PreciControl ISD prieš matavimą turi būti šviežiai paruoštas.

Papildomai galima naudoti kitą tinkamą kontrolinę medžiagą.

Skirtingiems koncentracijų intervalams skirtos kontrolės turėtų būti atliekamos atskirai (kiekviena) bent kartą per 24 valandas, kai tyrimas yra naudojamas; vieną kartą - vienam reagentų rinkiniui, taip pat po kiekvieno kalibravimo.

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

Vadovaukitės nustatytais valstybiniais ir vietiniais reikalavimais kokybės kontrolei užtikrinti.

Skaiciavimas

Analizatorius automatiškai apskaičiuoja kiekvieno mėginio analitės koncentraciją (ng/mL, nmol/L arba µg/L).

Perskaiciavimo faktoriai: $\text{ng/mL} \times 1.0 = \mu\text{g/L}$
 $\text{ng/mL} \times 0.832 = \text{nmol/L}$

Apribojimai - poveikiai

Buvo ištirtas šių endogeninių medžiagų, vaistinių medžiagų ir klinikinių būklių poveikis tyrimui. Poveikis tirtas iki nurodytų koncentracijų, poveikis rezultatams nebuvo stebėtas.

Kriterijus: Vertės suradimas $\pm 18.0 \text{ ng/mL}$ (koncentracija $\leq 90.0 \text{ ng/mL}$) arba $\pm 20 \%$ (koncentracija $> 90.0 \text{ ng/mL}$) pradinės reikšmės ribose.

Endogeninės medžiagos:

Medžiaga	Tirta koncentracija
Albuminai	$\leq 12.0 \text{ g/dL}$
Bilirubinas	$\leq 1026 \mu\text{mol/L}$ arba $\leq 60.0 \text{ mg/dL}$
Biotinas	$< 30.0 \text{ ng/mL}$ arba $< 123 \text{ nmol/L}$
Cholesterolis	$\leq 500 \text{ mg/dL}$
HAMA	$\leq 50.0 \mu\text{g/mL}$
Hematokritas	15-60 %
IgG	$\leq 12.0 \text{ g/dL}$
Intralipidai	$\leq 1500 \text{ mg/dL}$
Reumatoidinis faktorius	iki 500 IU/mL
Šlapimo rūgštis	$\leq 20.0 \text{ mg/dL}$

Pacientams, gydomiems didelėmis biotino dozėmis (t. y. $> 5 \text{ mg/parai}$), kraujo mėginį galima imti praėjus ne mažiau kaip 8 valandoms po paskutinės biotino dozės suvartojimo.

Vaistiniai junginiai:

Buvo atlikti in vitro tyrimai su 15 dažniausiai naudojamų medikamentų. Poveikis tyrimui nebuvo nustatytas.

Kriterijus: Vertės suradimas $\pm 18.0 \text{ ng/mL}$ (koncentracija $\leq 90.0 \text{ ng/mL}$) arba $\pm 20 \%$ (koncentracija $> 90.0 \text{ ng/mL}$) pradinės reikšmės ribose.

Papildomai buvo ištirti 27 specialūs vaistai. Buvo nustatyta sąveika su itrakonazoliu (tarptautinis prekių ženklas neregistruotas pavadinimas, angl. international nonproprietary name - INN). Nenaudokite mėginių paimtų iš pacientų, gydymų itrakonazoliu.

Cyclosporine

Ciklosporinas

cobas®

Vaistas	Tirta koncentracija
Acikloviras	3.2 µg/mL
Amfotericinas B	5.8 µg/mL
Ciprofloksacinas	7.4 µg/mL
K ₂ -EDTA	6 mg/mL
K ₃ -EDTA	6 mg/mL
Eritromicinas	20 mg/dL
Everolimas	60 ng/mL
Flukonazilis	30 µg/mL
Flucitozinas	40 µg/mL
Gancikloviras	1000 µg/mL
Gentamicinas	12 mg/dL
Itrakonazolis	50 µg/mL
Kanamicinas	100 µg/mL
Ketokonazolis	50 µg/mL
Lidokainas	6 mg/dL
MPA (mikofenolio rūgštis) gliukuronidas	1800 µg/mL
Mikofenolio rūgštis	500 µg/mL
Nitrofurantoinas	6 µg/mL
Fenobarbitalis	15 mg/dL
Rifampicinas	5 mg/dL
Sirolimas	60 ng/mL
Spektinomocinas	100 µg/mL
Sulfometoksolis	200 µg/mL
Taktrolimas	60 ng/mL
Tobramicinas	2 mg/dL
Trimetoprimas	40 µg/mL
Vankomicinas	6 mg/dL

Retais atvejais gali pasitaikyti trukdžių dėl ypač didelių specifinių tyrimo antikūnų, rutenio ar streptavidino antikūnų titrų. Šių trukdžių įtaką sumažina tam pritaikyta tyrimo procedūra.

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

Apribojimai ir reikšmių ribos

Matavimų ribos

30.0-2000 ng/mL (apibrėžiamos pagal aptikimo ribą ir pagrindinės kreivės maksimumą). Reikšmės, esančios žemiau nustatymo ribos, yra pateikiamos, kaip < 30.0 ng/mL. Reikšmės, esančios aukščiau matavimo ribos, yra pateikiamos kaip > 2000 ng/mL.

Matavimo reikšmių apatinės ribos

Tuščioji riba (angl. Limit of Blank - LoB), nustatymo riba (angl. Limit of Detection - LoD) ir kiekybinio nustatymo riba (angl. Limit of Quantitation - LoQ)

Tuščioji riba = 20.0 ng/mL

Nustatymo riba = 30.0 ng/mL

Kiekybinio nustatymo riba = 50.0 ng/mL su bendra leistina paklaida ≤ 20 %

Tuščioji riba, aptikimo riba ir kiekybinio nustatymo riba buvo nustatyta pagal CLSI (Klinikinių ir laboratorinių standartų institutas, angl. Clinical and Laboratory Standards Institute) EP17-A reikalavimus.

Tuščioji riba yra 95-osios procentilės vertė, gauta iš mėginių, kuriuose nebuvo analizuojamosios medžiagos n ≥ 60 matavimų keliose nepriklausomose serijose. Tuščioji riba atitinka mažiausią koncentraciją, žemiau kurios tikimybė aptikti mėginius be analizuojamosios medžiagos yra 95 %.

Aptikimo riba yra nustatoma pagal tuščiąją ribą ir mažos koncentracijos mėginių standartinį nuokrypį. Nustatymo riba atitinka žemiausią analizės koncentraciją, kurią galima nustatyti (reikšmė virš tuščiojo matavimo ribos su 95 % tikimybe).

Kiekybinio įvertinimo riba yra apibrėžiama kaip mažiausias analizės kiekis mėginyje, kurį galima tiksliai nustatyti, kai bendra leidžiama paklaida yra ≤ 20 %.

Skiedimas

Mėginiai, kurių ciklosporino koncentracija yra virš matavimų ribos, prieš rankinio paruošimo procedūrą gali būti rankiniu būdu skiedžiami santykiu 1:3, naudojant Diluent Universal. Atskiesto mėginio koncentracija turi būti > 500 ng/mL.

Po rankiniu būdu atliekamo skiedimo rezultatą padauginkite iš skiedimo koeficiento.

Tikėtinos reikšmės

Pastovių terapinių reikšmių ciklosporino koncentracijai visame kraujyje nėra. Klinikinės būklės kompleksiskumas, individualus jautrumas imunosupresiniam ir nefrotoksiniam ciklosporino poveikiui, kitų imunosupresantų vartojimas, transplantato tipas, laikas po transplantacijos ir kiti veiksniai sąlygoja skirtingus reikalavimus optimaliai ciklosporino koncentracijai kraujyje. Individualios ciklosporino reikšmės negali būti naudojamos kaip vienintelis indikatorius keičiant gydymo režimą. Kiekvienas pacientas turėtų būti kruopščiai kliniškai ištirtas prieš atliekant gydymo pakeitimus, ir kiekvienas tyrėjas turi nusistatyti savus intervalus remdamasis klinike patirtimi.

Šie intervalai skirsis priklausomai nuo naudojamų komercinių in vitro diagnostinių tyrimų. Intervalai turi būti nustatyti kiekvienam naudojam komerciniam tyrimui.

Specifiniai tyrimo atlikimo duomenys

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

Glaudumas

Glaudumas buvo nustatytas, naudojant Elecsys reagentus, mėginius ir kontrolines medžiagas, pagal CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) protokolą (EP5-A2): 2 tyrimai per dieną, po du kartus, kiekvienas vykdomas 21 dieną (n = 84). Buvo gauti šie rezultatai:

Elecsys 2010 ir cobas e 411 analizatoriai					
		Atkartojamumas		Tarpinis glaudumas	
Mėginys	Vidurkis ng/mL	SN ng/mL	CV %	SN ng/mL	CV %
ŽMM ^{b)} 1	63.3	2.45	3.9	5.80	9.2
ŽMM 2	146	4.57	3.1	10.2	7.0
ŽMM 3	391	13.9	3.5	23.3	6.0
ŽMM 4	951	29.4	3.1	44.8	4.7
ŽMM 5	1830	59.1	3.2	89.9	4.9
PC ^{c)} ISD1	65.0	1.96	3.0	4.87	7.5
PC ISD2	317	7.81	2.5	13.3	4.2
PC ISD3	1210	39.2	3.2	53.8	4.4

b) ŽMM = žmogaus mėginių mišinys

c) PC = PreciControl

MODULAR ANALYTICS E170, cobas e 601 ir cobas e 602 analizatoriai					
		Atkartojamumas		Tarpinis glaudumas	
Mėginys	Vidurkis ng/mL	SN ng/mL	CV %	SN ng/mL	CV %
ŽMM 1	64.0	2.75	4.3	4.12	6.4
ŽMM 2	146	4.36	3.0	7.29	5.0
ŽMM 3	400	12.5	3.1	19.1	4.8
ŽMM 4	973	23.0	2.4	40.4	4.2

Cyclosporine

Ciklosporinas

cobas®

MODULAR ANALYTICS E170, cobas e 601 ir cobas e 602 analizatoriai					
		Atkartojamumas		Tarpinis glaudumas	
Mėginys	Vidurkis ng/mL	SN ng/mL	CV %	SN ng/mL	CV %
ŽMM 5	1820	48.2	2.6	105	5.8
PC ISD1	69.0	2.82	4.1	3.63	5.3
PC ISD2	326	6.45	2.0	10.1	3.1
PC ISD3	1230	38.3	3.1	53.8	4.4

Metodų palyginimas

a) Palyginus Elecsys Cyclosporine tyrimą (y) su automatinio imunologinio tyrimu (x), naudojant klinikinius mėginius, gautos tokios koreliacijos:

Tirtų mėginių skaičius: 339

Passing/Bablok²² Svertinė tiesinė regresija
 $y = 1.01x - 15.5$ $y = 0.946x - 8.95$
 $r = 0.857$ $r = 0.977$

Mėginių koncentracijų reikšmės buvo apytiksliai nuo 30.7 iki 1770 ng/mL.

b) Palyginus Elecsys Cyclosporine tyrimą (y) su LC-MS-MS metodu (x), naudojant klinikinius mėginius, gautos tokios koreliacijos:

Tirtų mėginių skaičius: 352

Passing/Bablok²² Svertinė tiesinė regresija
 $y = 1.091x + 2.08$ $y = 1.092x + 1.87$
 $r = 0.900$ $r = 0.997$

Mėginių koncentracijų reikšmės buvo apytiksliai nuo 30.7 iki 1912 ng/mL.

Analitinis specifiškumas

Buvo atlikta studija naudojant Elecsys Cyclosporine tyrimą, remiantis CLSI dokumento EP7-A2 rekomendacijomis.

Metabolitas	Maksimali pridėta metabolito koncentracija ng/mL	Kryžminis reaktyvumas %
AM1	2000	2
AM19	2000	n. a. ^{d)}
AM1c	2000	n. a.
AM1c9	2000	n. a.
AM4n	2000	2
AM9	2000	6

d) n. a. = nebuvo aptikta

Kryžminis reaktyvumas buvo apibrėžiamas kaip "nebuvo aptikta", jeigu gautos reikšmės buvo mažesnės negu tyrimo jautrumas.

Nuorodos

- 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. 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/2010/050625s048,050573s034,050574s04-2lbl.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.

Išsamesnės informacijos ieškokite jus dominančio analizatoriaus naudotojo vadove, atitinkamuose pritaikymo aprašuose, produkto informacijoje ir visų reikiamų komponentų pakuočių informaciniuose lapeliuose (jeigu jie prieinami jūsų šalyje).

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 išvardintų standarte ISO 15223-1.

CONTENT	Rinkinio turinys
SYSTEM	Analizatoriai/instrumentai, su kuriais gali būti naudojami reagentai
REAGENT	Reagentas
CALIBRATOR	Kalibratorius

ms_05889014190V2.0

Cyclosporine

Ciklosporinas



Tūris po atskiedimo arba maišymo

Reikšmingi papildymai ar pakeitimai yra pažymėti pakeitimų juosta paraštėje.

© 2013, Roche Diagnostics



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



cobas®