

# Elecsys Everolimus

cobas®

| REF         |             |     | SYSTEM                                    |
|-------------|-------------|-----|-------------------------------------------|
| 06633188190 | 06633188500 | 100 | cobas e 411<br>cobas e 601<br>cobas e 602 |

## Tiếng Việt

### Thông tin hệ thống

Cho máy phân tích **cobas e 411**: mã số xét nghiệm 1030  
Cho máy phân tích **cobas e 601** và **cobas e 602**: Mã số ứng dụng 486

### Mục đích sử dụng

Xét nghiệm miễn dịch in vitro dùng để định lượng everolimus trong máu toàn phần người. Xét nghiệm được dùng để hỗ trợ theo dõi bệnh nhân cấy ghép thận, gan và tim được điều trị everolimus.

Xét nghiệm miễn dịch điện hóa phát quang "ECLIA" được dùng cho các máy xét nghiệm miễn dịch Elecsys và **cobas e**.

### Tóm tắt

Everolimus là một dẫn xuất của sirolimus thường được tạo thành cho đường uống và được tổng hợp bởi sự khử nhóm 2-hydroxyethyl ở nguyên tử carbon ở vị trí 40 của sirolimus.<sup>1</sup> Thuốc này có nhiều ứng dụng lâm sàng, điển hình nhất là trong ghép tạng, ung thư và tim mạch.<sup>2</sup> Đã có chứng minh rằng việc thay thế sớm các chất ức chế calcineurin như cyclosporin với một phác đồ sử dụng everolimus có thể cải thiện kết quả lâu dài ở bệnh nhân ghép thận.<sup>3</sup>

Everolimus thể hiện tác động ức chế miễn dịch và tác động chống tăng sinh thông qua sự gắn kết với FKBP-12 và theo sau là sự ức chế tín hiệu qua trung gian mTOR, một cơ chế giống như sirolimus.<sup>2</sup> Everolimus thể hiện hoạt tính in vivo tương tự như sirolimus.<sup>2</sup>

Khi xâm nhập vào tế bào, everolimus gắn kết với nhiều immunophilin FKBP-12. Phức hợp everolimus-FKBP-12 gắn kết với mTOR có hai chức năng chính sau: 1) hoạt hóa p70 S6 kinase, một enzyme chính trong việc truyền tín hiệu dẫn đến tổng hợp DNA và 2) gắn kết với yếu tố ức chế eukaryotic 4E (eIF-4E) để phosphoryl hóa protein bên nhiệt và acid I (PHAS-I), một con đường liên quan nhiều hơn đến tổng hợp protein. Bằng việc gắn với mTOR, everolimus chặn chức năng của nó và vì vậy ức chế hoạt hóa p70 S6 kinase, dẫn đến sự nghỉ của chu kỳ tế bào ở pha G1 đến pha S. Các con đường tín hiệu phụ thuộc thụ thể Interleukin (IL)-2 cũng như phụ thuộc CD28 bị ức chế bởi các tác động này trên mTOR.<sup>2,4,5</sup>

Nồng độ tối đa ( $C_{max}$ ) của everolimus đạt được trong vòng 1-2 giờ sau khi uống.<sup>6</sup> Tương tự như sirolimus, everolimus là chất nền của P-glycoprotein và CYP3A4. Vì vậy sự chuyển hóa trong đường tiêu hóa và quay trở lại vào trong lòng ruột có thể ảnh hưởng đáng kể đến sinh khả dụng chung.<sup>2</sup> Thuốc ban đầu được chuyển hóa chủ yếu ở gan và ruột bởi sự demethyl hóa, hydroxy hóa và phân hủy vòng tạo thành 6 chất chuyển hóa chính.<sup>2</sup> Khoảng 75 % everolimus trong tuần hoàn gắn với tế bào hồng cầu và gần 75 % phần còn lại gắn với protein huyết tương.<sup>2</sup> Thời gian bán thải ở bệnh nhân ghép thận là 18-35 giờ, trong đó khoảng một nửa được ghi nhận cho sirolimus. Thời gian bán thải hơi kéo dài hơn ở bệnh nhân ghép gan 35-40 giờ.<sup>2</sup>

Khi sử dụng trong liệu pháp ức chế miễn dịch, tác dụng phụ thường gặp nhất liên quan đến everolimus là phù ngoại vi, táo bón, tăng huyết áp, buồn nôn, thiếu máu, nhiễm khuẩn đường tiểu và tăng lipid máu. Tác dụng phụ cũng bao gồm tăng nguy cơ nhiễm khuẩn, phát triển u lympho, huyết khối graft, chậm lành vết thương, nhiễm độc thận, nhiễm trùng cơ hội và bệnh tiểu đường khởi phát sau cấy ghép.<sup>6</sup>

Nồng độ everolimus trong máu ở bệnh nhân ghép tạng đặc có mối liên quan với hiệu quả điều trị và tần số của tác dụng phụ.<sup>2</sup> Do khoảng trị liệu của thuốc hẹp, tương tác dược động học của thuốc đáng kể và sự khác nhau nhiều giữa từng bệnh nhân, nên việc theo dõi nồng độ trong trị liệu của everolimus trong máu toàn phần được khuyến cáo ở tất cả các bệnh nhân ghép tạng đặc, giúp cải thiện hiệu quả điều trị của thuốc.<sup>2,7,8,9</sup>

### Nguyên lý xét nghiệm

Kết tủa thủ công:

Trước khi xét nghiệm với xét nghiệm Elecsys Everolimus, các mẫu, mẫu chuẩn và mẫu chứng phải được **tiền xử lý** với Elecsys ISD Sample Pretreatment.

Thuốc thử ly giải các tế bào, tách chiết everolimus, và kết tủa hầu hết các protein trong máu. Các mẫu đã **tiền xử lý** được quay ly tâm và sau đó lớp dung dịch tạo thành phía trên, chứa everolimus được xét nghiệm với xét nghiệm Elecsys Everolimus.

Nguyên lý cạnh tranh. Tổng thời gian xét nghiệm: 18 phút.

- Thời kỳ ủ đầu tiên: Bằng cách ủ 35 µL mẫu tiền xử lý với kháng thể đặc hiệu kháng everolimus đánh dấu biotin, phức hợp miễn dịch được thành lập, lượng phức hợp tạo ra tỷ lệ với nồng độ chất phân tích có trong mẫu.
- Thời kỳ ủ thứ hai: Sau khi thêm các vi hạt phủ streptavidin và dẫn xuất everolimus đánh dấu phức hợp ruthenium<sup>2+</sup>, các vị trí chưa gắn kết trên kháng thể đánh dấu biotin bị chiếm giữ, hình thành phức hợp kháng thể-hapten. Toàn bộ phức hợp trở nên gắn kết với pha rắn thông qua sự tương tác giữa biotin và streptavidin.
- Hỗn hợp phản ứng được chuyển tới buồng đo, ở đó các vi hạt đối từ được bắt giữ trên bề mặt của điện cực. Những thành phần không gắn kết sẽ bị thải ra ngoài buồng đo bởi dung dịch ProCell/ProCell M. Cho điện áp vào điện cực sẽ tạo nên sự phát quang hóa học được đo bằng bộ khuếch đại quang tử.
- Các kết quả được xác định thông qua một đường chuẩn xét nghiệm trên máy được tạo nên bởi xét nghiệm 2-điểm chuẩn và thông tin đường chuẩn chính qua mã vạch trên hộp thuốc thử hoặc mã vạch điện tử.

a) Tris(2,2'-bipyridyl)ruthenium(II)-complex (Ru(bpy)<sub>3</sub><sup>2+</sup>)

### Thuốc thử - dung dịch tham gia xét nghiệm

Bộ thuốc thử được dán nhãn EVL.

- M Vi hạt phủ Streptavidin (nắp trong), 1 chai, 6.5 mL:  
Vi hạt phủ Streptavidin 0.72 mg/mL; chất bảo quản.
- R1 Anti-everolimus Ab~biotin (nắp xám), 1 chai, 9 mL:  
Kháng thể đơn dòng kháng everolimus đánh dấu biotin (thỏ) 35 µg/L; đệm phosphate 100 mmol/L, pH 7.8; chất bảo quản.
- R2 Everolimus derivative~Ru(bpy)<sub>3</sub><sup>2+</sup> (nắp đen), 1 chai, 9 mL:  
Dẫn xuất everolimus đánh dấu phức hợp ruthenium 18 µg/L; đệm citrate 10 mmol/L, pH 6.0; chất bảo quản.

### Thận trọng và cảnh báo

Sử dụng bởi chuyên viên y tế trong chẩn đoán in vitro. Áp dụng các cảnh báo thông thường cần thiết cho việc xử lý các loại thuốc thử phòng thí nghiệm.

Chất thải lây nhiễm hoặc nhiễm khuẩn:

Cảnh báo: xử lý chất thải như vật liệu có tiềm năng nguy hiểm về mặt sinh học. Loại bỏ chất thải tuân theo hướng dẫn và quy trình đã được chấp thuận của phòng xét nghiệm.

Tác hại môi trường:

Áp dụng tất cả quy định xử lý phù hợp của địa phương để xác định cách loại bỏ an toàn.

Bảng dữ liệu an toàn hóa chất có sẵn để cung cấp cho chuyên viên sử dụng khi có yêu cầu.

Hộp này chứa các thành phần được xếp loại theo Quy định (EC) Số 1272/2008:



# Elecsys Everolimus



## Cảnh báo

H317 Có thể gây phản ứng dị ứng da.

## Phòng tránh:

- P261 Tránh hít bụi/hơi khói/khí/sương mù/hơi/bụi phun.
- P272 Quần áo làm việc bị nhiễm không được phép mang ra khỏi nơi làm việc.
- P280 Đeo găng tay bảo vệ.

## Xử trí:

- P333 + P313 Nếu bị kích ứng da hoặc phát ban: Tìm tư vấn y tế/chăm sóc y tế.
- P362 + P364 Cởi bỏ trang phục bị nhiễm và giặt rửa trước khi sử dụng lại.

## Xử lý:

- P501 Xử lý các thành phần/dụng cụ chứa ở một nhà máy xử lý chất thải đã được chấp thuận.

Nhân an toàn sản phẩm theo hướng dẫn của GHS Châu Âu.

Số điện thoại liên lạc: tất cả quốc gia: +49-621-7590

Tránh để các dung dịch thuốc thử và các mẫu (mẫu xét nghiệm, mẫu chuẩn và mẫu chứng) bị tạo lại.

## Sử dụng thuốc thử

Các thuốc thử trong hộp được đựng trong một bộ các chai sẵn sàng để sử dụng và không thể tách riêng.

Máy phân tích tự động đọc mã vạch trên nhãn thuốc thử và ghi nhận tất cả thông tin cần thiết cho việc chạy thuốc thử.

## Bảo quản và độ ổn định

Bảo quản ở 2-8 °C.

Không trữ đông.

Đặt hộp thuốc thử Elecsys theo **hướng thẳng đứng** nhằm đảm bảo tính hữu dụng của toàn bộ các vi hạt trong khi trộn tự động trước khi sử dụng.

| Độ ổn định:               |                                                                                                                                                                        |
|---------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| chưa mở nắp ở 2-8 °C      | đến ngày hết hạn sử dụng                                                                                                                                               |
| sau khi mở và để ở 2-8 °C | 56 ngày                                                                                                                                                                |
| trên máy phân tích        | 14 ngày trên máy phân tích hoặc<br>56 ngày nếu lưu giữ luân phiên trong tủ lạnh và trên máy phân tích, với thời gian tổng cộng trên máy phân tích không quá 10 x 8 giờ |

## Lấy và chuẩn bị mẫu

Chỉ những mẫu được liệt kê dưới đây đã được thử nghiệm và được chấp nhận.

Máu toàn phần chống đông bằng K<sub>2</sub>- và K<sub>3</sub>-EDTA.

Mẫu thử lấy bằng các ống EDTA có thể bảo quản đến 5 ngày ở 15-25 °C hoặc 7 ngày ở 2-8 °C trước khi xét nghiệm. Nếu xét nghiệm bị hoãn hơn 7 ngày, bảo quản đông lạnh ở -20 °C (± 5 °C) hoặc thấp hơn đến 6 tháng.

Chỉ đông lạnh một lần. Mẫu thử phải được trộn đều sau khi rã đông để đảm bảo sự nhất quán của kết quả.

Trộn mẫu đã rã đông kỹ bằng tay hoặc trên một máy trộn trực lẫn hay máy lắc. Kiểm tra mẫu bằng mắt. Nếu quan sát thấy bị tách lớp hoặc phân tầng, tiếp tục trộn cho đến khi mẫu đồng nhất rõ ràng.

Các loại mẫu phẩm được liệt kê đã được thử nghiệm cùng với bộ các ống nghiệm lấy mẫu chọn lọc, có bán trên thị trường vào thời điểm xét

nh nghiệm, nghĩa là không phải tất cả các ống lấy mẫu của các nhà sản xuất đều được thử nghiệm. Các bộ ống chứa mẫu của các nhà sản xuất khác nhau có thể làm từ những vật liệu khác nhau có khả năng ảnh hưởng đến kết quả xét nghiệm trong một số trường hợp. Khi xử lý mẫu trong các ống chính (ống chứa mẫu), phải tuân theo hướng dẫn của nhà sản xuất ống.

Không sử dụng các mẫu bị bất hoạt bởi nhiệt.

Không sử dụng mẫu thử và mẫu chứng được ổn định bằng azide.

Đảm bảo nhiệt độ của các mẫu bệnh phẩm, mẫu chuẩn và mẫu chứng ở 20-25 °C trước khi tiến xử lý.

Thận trọng khi xử lý mẫu bệnh phẩm để tránh nhiễm chéo. Nên sử dụng pipette hoặc đầu pipette dùng một lần.

**Mẫu tiến xử lý có thể bảo quản trong ống đầy kín đến 4 giờ ở 20-25 °C.**

**Do các hiệu ứng bay hơi, các mẫu tiến xử lý phải được phân tích/đo trong vòng 30 phút sau khi mở lọ và nạp mẫu lên máy phân tích. Tránh trì hoãn thời gian giữa việc nạp mẫu và đo mẫu để đảm bảo độ ổn định 30 phút của mẫu tiến xử lý.**

**Một đợt chạy lại đòi hỏi lặp lại quy trình tiến xử lý thủ công.**

## Vật liệu cung cấp

Xem phần “Thuốc thử – dung dịch tham gia xét nghiệm” mục thuốc thử.

## Vật liệu cần thiết (không cung cấp sẵn)

- [REF] 05889073190, ISD Sample Pretreatment, 1 x 30 mL
- [REF] 06633196190, Everolimus CalSet, 6 x 1.0 mL
- [REF] 07294131190, PreciControl Everolimus, 3 x 3.0 mL
- [REF] 11732277122, Diluent Universal, 2 x 16 mL dung dịch pha loãng mẫu hoặc [REF] 03183971122, Diluent Universal, 2 x 36 mL dung dịch pha loãng mẫu hoặc [REF] 05192943190, Diluent Universal 2, 2 x 36 mL dung dịch pha loãng mẫu
- [REF] 11776576322, CalSet Vials, 2 x 56 chai trống có nắp bật
- Trang thiết bị thông thường của phòng thí nghiệm
- Pipette chính xác (chỉ sử dụng pipette dịch chuyển dương dùng một lần để xử lý thuốc thử ISD Sample Pretreatment)
- Ống vi ly tâm (dung tích 2.0 mL)
- Máy vi ly tâm (ít nhất 10000 g)
- Máy trộn xoay
- Máy trộn trực lẫn hoặc máy lắc
- Máy phân tích **cobas e**

Các phụ kiện cho máy phân tích **cobas e 411**:

- [REF] 11662988122, ProCell, 6 x 380 mL dung dịch đệm
- [REF] 11662970122, CleanCell, 6 x 380 mL dung dịch rửa buồng đo
- [REF] 11930346122, Elecsys SysWash, 1 x 500 mL hóa chất rửa pha với nước
- [REF] 11933159001, Adapter cho SysClean
- [REF] 11706802001, AssayCup, 60 x 60 cốc phản ứng
- [REF] 11706799001, AssayTip, 30 x 120 đầu pipette
- [REF] 11800507001, Clean-Liner

Các phụ kiện yêu cầu cho máy phân tích **cobas e 601** và **cobas e 602**:

- [REF] 04880340190, ProCell M, 2 x 2 L dung dịch đệm
- [REF] 04880293190, CleanCell M, 2 x 2 L dung dịch rửa buồng đo
- [REF] 03023141001, PC/CC-Cups, 12 cốc để làm ấm ProCell M và CleanCell M trước khi sử dụng
- [REF] 03005712190, ProbeWash M, 12 x 70 mL dung dịch rửa dùng sau khi chạy mẫu xong và khi thay đổi thuốc thử

# Elecsys Everolimus



- [REF] 03004899190, PreClean M, 5 x 600 mL dung dịch rửa hỗn hợp phản ứng
  - [REF] 12102137001, AssayTip/AssayCup, 48 khay x 84 cốc phản ứng hay đầu pipette, túi đựng rác
  - [REF] 03023150001, WasteLiner, túi đựng rác
  - [REF] 03027651001, SysClean Adapter M
- Các vật liệu yêu cầu cho tất cả các máy phân tích:
- [REF] 11298500316, ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, 5 x 100 mL dung dịch rửa hệ thống

## Tiền xử lý mẫu thủ công

Thực hiện theo các bước được liệt kê dưới đây để tiền xử lý các mẫu chuẩn, mẫu chứng và/hoặc mẫu. **Các ghi chú kỹ thuật là một phần thiết yếu của hướng dẫn và phải được đọc kỹ trước khi hoàn thành từng bước.** Thực hiện theo các bước từ 1 đến 7 để tiền xử lý các mẫu chuẩn, mẫu chứng và/hoặc mẫu.

| Bước                                                                                                                                                                            | Ghi chú kỹ thuật                                                                                                                                                                                                                      |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. Cân bằng tất cả thuốc thử, mẫu chuẩn, mẫu chứng và mẫu thử về 20-25 °C. Trộn tất cả mẫu chuẩn, mẫu chứng và mẫu thử một cách nhẹ nhàng nhưng kỹ càng ngay trước khi sử dụng. | Không trộn xoáy. Các chất lỏng có thể trộn thủ công hoặc trên máy trộn trực lẫn hoặc máy lắc.<br><br>Các mẫu chuẩn và mẫu chứng là mẫu ly huyết của máu toàn phần và có thể hơi khác biệt về vẻ ngoài so với mẫu máu toàn phần.       |
| 2. Dán nhãn một ống vi ly tâm cho mỗi mẫu chuẩn, mẫu chứng và/hoặc mẫu thử sẽ được tiền xử lý.                                                                                  | không                                                                                                                                                                                                                                 |
| 3. Sử dụng một pipette chính xác, chuyển 300 µL mỗi mẫu chuẩn, mẫu chứng và/hoặc mẫu thử vào ống vi ly tâm đã dán nhãn thích hợp.                                               | Sử dụng đầu pipette mới cho mỗi mẫu chuẩn, mẫu chứng và/hoặc mẫu thử.                                                                                                                                                                 |
| 4. Sử dụng một pipette chính xác, thêm 300 µL thuốc thử ISD Sample Pretreatment vào mỗi ống vi ly tâm. Lập tức đậy nắp mỗi ống và lập tức thực hiện bước 5.                     | Lưu ý: ISD Sample Pretreatment rất dễ bay hơi. Đóng chặt nắp khi không sử dụng để tránh bay hơi.                                                                                                                                      |
| 5. Trộn xoáy từng ống vi ly tâm trong ít nhất 10 giây. Không thực hiện được bước này có thể dẫn đến dung dịch phía trên xuất hiện màu đỏ. Xem bước 6, ghi chú kỹ thuật.         | Lưu ý: Không trộn xoáy từng ống ngay sau khi thêm thuốc thử ISD Sample Pretreatment sẽ dẫn đến kết quả xét nghiệm sai.<br><br>Hỗn hợp mẫu và thuốc thử phải hoàn toàn đồng nhất ngay sau khi trộn xoáy. Cần kiểm tra bằng mắt thường. |
| 6. Ly tâm các mẫu trong ít nhất 4 phút trong máy vi ly tâm ( $\geq 10000$ g).                                                                                                   | Các mẫu đã ly tâm phải có các hạt hình dạng rõ ràng và dung dịch phía trên trong suốt. Dung dịch phía trên không được mờ đục hoặc đỏ. Nếu dung dịch phía trên có màu đỏ, loại bỏ và thay thế bằng một mẫu mới tách chiết.             |

| Bước                                                                                                                               | Ghi chú kỹ thuật                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 7. Chuyển từng phần dung dịch phía trên trực tiếp vào lọ thích hợp và lập tức đóng nắp từng lọ. Các mẫu đã sẵn sàng để xét nghiệm. | Mẫu tiền xử lý có thể bảo quản trong ống đậy kín đến 4 giờ ở nhiệt độ phòng.<br><br><b>Lưu ý:</b><br><br><b>Do các hiệu ứng bay hơi, các mẫu tiền xử lý phải được phân tích/đo trong vòng 30 phút sau khi mở lọ và nạp mẫu lên hệ thống. Tránh trì hoãn thời gian giữa việc nạp mẫu và đo mẫu để đảm bảo độ ổn định 30 phút của mẫu tiền xử lý.</b><br><br><b>Điều này được đảm bảo bằng cách chạy các mẫu everolimus theo từng đợt:</b><br><br><b>Dựa trên thời gian xử lý mẫu trung bình của hệ thống, có thể nạp không quá 35 mẫu everolimus đồng thời lên máy phân tích cho mỗi buồng đo đã chuẩn.</b> |

## Xét nghiệm

Để tối ưu hiệu năng xét nghiệm, nên tuân theo hướng dẫn trong tài liệu này cho các máy tương ứng. Tham khảo hướng dẫn vận hành cho từng xét nghiệm đặc hiệu tương ứng.

Thiết bị tự động trộn các vi hạt trước khi sử dụng. Máy đọc thông số đặc hiệu của xét nghiệm trên mã vạch của thuốc thử. Trong trường hợp ngoại lệ nếu máy không đọc được mã vạch, hãy nhập chuỗi 15 con số vào.

Máy phân tích **cobas e 601** và **cobas e 602**: Cần có dung dịch PreClean M.

Đưa thuốc thử đang lạnh về khoảng 20 °C và đặt vào khay chứa thuốc thử (20 °C) trên máy phân tích. Tránh tạo bọt. Hệ thống sẽ tự động điều hòa nhiệt độ của thuốc thử và đóng/mở nắp chơi.

## Chuẩn

Truy vết: Phương pháp này đã được chuẩn hóa theo đường chuẩn chính từ phương pháp trọng lượng, chứa nồng độ everolimus tinh khiết đã được xác định chính xác trong mẫu toàn phần ở người.

Nhãn của từng hộp thuốc thử Elecsys có mã vạch chứa các thông tin đặc hiệu để chuẩn cho từng lô thuốc thử riêng biệt. Đường chuẩn chính đã được xác định trước sẽ được tải lên máy phân tích bằng cách dùng chất chuẩn CalSet có liên quan.

### Everolimus CalSet phải được tiền xử lý ngay trước khi hiệu chuẩn.

Tần suất hiệu chuẩn: Cần thực hiện hiệu chuẩn mỗi lô thuốc thử một lần, sử dụng thuốc thử mới (nghĩa là không quá 24 giờ từ khi hộp thuốc thử được đăng ký trên máy phân tích).

Tần suất chuẩn định có thể kéo dài dựa trên việc thẩm định quy trình chuẩn đã được chấp thuận bởi phòng thí nghiệm.

Thực hiện hiệu chuẩn lại như sau:

- sau 1 tháng (28 ngày) nếu sử dụng các hộp thuốc thử cùng lô
- sau 7 ngày (nếu sử dụng cùng hộp thuốc thử đó trên máy phân tích)
- khi cần thiết: ví dụ: khi kết quả mẫu chứng nằm ngoài giới hạn đã xác định

## Kiểm tra chất lượng

Để kiểm tra chất lượng, sử dụng PreciControl Everolimus.

### PreciControl Everolimus phải được tiền xử lý ngay trước khi đo.

Các loại mẫu chứng thích hợp khác cũng có thể được sử dụng.

Chạy các mẫu chứng với nồng độ khác nhau tối thiểu là một lần cho mỗi 24 giờ khi xét nghiệm vẫn đang sử dụng, một lần với mỗi hộp thuốc thử và sau mỗi lần chuẩn.

# Elecsys Everolimus



Khoảng cách giữa các lần chạy mẫu chứng và giá trị giới hạn nên tùy thuộc vào yêu cầu riêng của từng phòng thí nghiệm. Kết quả mẫu chứng phải nằm trong thang. Mỗi phòng xét nghiệm nên thiết lập các biện pháp hiệu chỉnh nếu các giá trị mẫu chứng nằm ngoài thang đo. Nếu cần, tiến hành đo lại các mẫu có liên quan.

Tuân thủ các quy định chính phủ và hướng dẫn của địa phương về kiểm tra chất lượng.

## Tính toán

Máy phân tích tự động tính toán nồng độ chất phân tích trong mỗi mẫu đo (dưới dạng ng/mL, nmol/L hoặc µg/L).

Hệ số chuyển đổi:                      ng/mL x 1.0 = µg/L  
                                                    ng/mL x 1.044 = nmol/L

## Yếu tố hạn chế - ảnh hưởng

Sự ảnh hưởng của các chất nội sinh, hợp chất dược phẩm và các tình trạng lâm sàng sau đây lên hiệu năng xét nghiệm đã được thử nghiệm. Nhiều đã được thử nghiệm lên đến nồng độ được liệt kê và quan sát thấy không có ảnh hưởng nào đến kết quả.

Tiêu chuẩn: Độ phục hồi nằm trong khoảng ± 0.60 ng/mL (khoảng nồng độ ≤ 3.0 ng/mL) hoặc trong khoảng ± 20 % (khoảng nồng độ > 3.0 ng/mL) giá trị ban đầu.

## Các chất nội sinh:

| Hợp chất                         | Nồng độ thử nghiệm                  |
|----------------------------------|-------------------------------------|
| Albumin                          | ≤ 7.0 g/dL                          |
| Bilirubin                        | ≤ 1 129 µmol/L hoặc<br>≤ 66.0 mg/dL |
| Biotin                           | ≤ 287 nmol/L hoặc<br>≤ 70.0 ng/mL   |
| Cholesterol                      | ≤ 500 mg/dL                         |
| HARA (kháng thể người kháng thể) | ≤ 10.0 µg/mL                        |
| Hematocrit                       | 15-60 %                             |
| IgG                              | ≤ 7.0 g/dL                          |
| IgM                              | ≤ 1.0 g/dL                          |
| IgA                              | ≤ 1.6 g/dL                          |
| Intralipid                       | ≤ 2000 mg/dL                        |
| Các yếu tố thấp khớp             | tối đa đến 1200 IU/mL               |
| Uric acid                        | ≤ 30.0 mg/dL                        |

Ở bệnh nhân dùng liều cao biotin (nghĩa là > 5 mg/ngày), không nên lấy mẫu cho đến ít nhất 8 giờ sau khi dùng liều biotin cuối.

## Hợp chất dược phẩm:

Thử nghiệm in vitro được tiến hành trên 16 hợp chất dược phẩm thường sử dụng. Không có hiện tượng nhiễu tới xét nghiệm.

Tiêu chuẩn: Độ phục hồi nằm trong khoảng ± 0.60 ng/mL (khoảng nồng độ ≤ 3.0 ng/mL) hoặc trong khoảng ± 20 % (khoảng nồng độ > 3.0 ng/mL) giá trị ban đầu.

25 loại thuốc đặc trị đã được thử nghiệm.

Do có phản ứng chéo với sirolimus, sự thay đổi từ thuốc này qua thuốc khác có thể dẫn đến sự ước lượng quá mức nồng độ trong máu của chất ức chế miễn dịch hiện tại đang điều trị. Vì vậy, không sử dụng mẫu từ bệnh nhân đang điều trị sirolimus hoặc đang chuyển đổi từ sirolimus sang everolimus. Thời gian chuyển đổi có thể gần bằng thời gian bán thải của thuốc, ví dụ như, 12.5 % thuốc vẫn còn sau 3 lần thời gian bán thải.<sup>6</sup>

| Thuốc                | Nồng độ thử nghiệm |
|----------------------|--------------------|
| Acyclovir            | 3.2 µg/mL          |
| Amphotericin B       | 5.8 µg/mL          |
| Ciprofloxacin        | 7.4 µg/mL          |
| K <sub>2</sub> -EDTA | 6 mg/mL            |

| Thuốc                               | Nồng độ thử nghiệm |
|-------------------------------------|--------------------|
| K <sub>3</sub> -EDTA                | 6 mg/mL            |
| Erythromycin                        | 20 mg/dL           |
| Fluconazole                         | 30 µg/mL           |
| Flucytosine                         | 40 µg/mL           |
| Gancyclovir                         | 1 000 µg/mL        |
| Gentamicin                          | 12 mg/dL           |
| Itraconazole                        | 10 µg/mL           |
| Kanamycin                           | 100 µg/mL          |
| Ketoconazole                        | 50 µg/mL           |
| Lidocaine                           | 6 mg/dL            |
| MPA (mycophenolic acid) glucuronide | 1 800 µg/mL        |
| Mycophenolic acid                   | 500 µg/mL          |
| Nitrofurantoin                      | 6 µg/mL            |
| Phenobarbital                       | 15 mg/dL           |
| Spectinomycin                       | 100 µg/mL          |
| Sulfomethoxazole                    | 200 µg/mL          |
| Tacrolimus                          | 60 ng/mL           |
| Tobramycin                          | 2 mg/dL            |
| Trimethoprim                        | 40 µg/mL           |
| Vancomycin                          | 6 mg/dL            |

Trong một số hiếm trường hợp, nhiễu có thể xảy ra do nồng độ kháng thể kháng kháng thể đặc hiệu kháng chất phân tích, kháng streptavidin hay ruthenium quá cao của mẫu phẩm phân tích. Xét nghiệm đã được thiết kế phù hợp để giảm thiểu các hiệu ứng này.

Với mục tiêu chẩn đoán, kết quả xét nghiệm cần được đánh giá kèm theo bệnh sử, thăm khám lâm sàng và các phát hiện khác.

## Giới hạn đo và khoảng đo

### Khoảng đo

0.5-30 ng/mL (được xác định bằng giới hạn phát hiện và mức tối đa của đường chuẩn). Giá trị dưới giới hạn phát hiện được ghi nhận là < 0.5 ng/mL. Giá trị trên khoảng đo được ghi nhận là > 30 ng/mL.

### Giới hạn dưới của phép đo

Giới hạn mẫu trắng, Giới hạn phát hiện và Giới hạn định lượng

Giới hạn mẫu trắng = 0.4 ng/mL

Giới hạn phát hiện = 0.5 ng/mL

Giới hạn định lượng = 1.0 ng/mL

Giới hạn mẫu trắng, Giới hạn phát hiện và Giới hạn định lượng được xác định theo quy định EP17-A của CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute: Viện Tiêu chuẩn Lâm sàng và Phòng thí nghiệm).

Giới hạn mẫu trắng là giá trị ở phân vị thứ 95 thu được từ việc đo số mẫu n ≥ 60 mẫu không chứa chất phân tích, được xác định qua một số loạt chạy độc lập. Giới hạn mẫu trắng tương ứng với nồng độ mà dưới khoảng đó mẫu không chứa chất phân tích được phát hiện với xác suất 95 %.

Giới hạn phát hiện được xác định dựa trên giới hạn mẫu trắng và độ lệch chuẩn của những mẫu thử có nồng độ thấp. Giới hạn phát hiện tương ứng với nồng độ chất phân tích thấp nhất có thể phát hiện được (giá trị lớn hơn giới hạn mẫu trắng với xác suất 95 %).

Giới hạn định lượng là nồng độ chất phân tích thấp nhất trong mẫu có thể định lượng được chính xác với sai số chấp nhận được là ≤ 25 %.

## Pha loãng

Mẫu có nồng độ everolimus trên khoảng đo có thể được pha loãng thủ công theo tỷ lệ 1:2 với Diluent Universal hoặc Diluent Universal 2 trước khi tiến hành tiến xử lý mẫu thủ công. Nồng độ mẫu sau pha loãng phải > 12 ng/mL.

# Elecsys Everolimus



Sau khi pha loãng thủ công, nhận kết quả với hệ số pha loãng.

## Giá trị sinh học

Không có khoảng trị liệu nhất định nào đối với everolimus trong máu toàn phần. Tính phức tạp của tình trạng lâm sàng, sự khác biệt cá nhân về sự nhạy cảm đối với tác dụng ức chế miễn dịch và tính độc thân của everolimus, sử dụng đồng thời các chất ức chế miễn dịch khác, dạng cấy ghép, thời gian sau cấy ghép, và nhiều yếu tố khác góp phần tạo ra nhu cầu khác nhau đối với nồng độ tối ưu của everolimus trong máu. Các giá trị everolimus riêng lẻ không thể được sử dụng làm chỉ thị duy nhất để tiến hành thay đổi chế độ điều trị. Mỗi bệnh nhân cần được đánh giá lâm sàng một cách kỹ lưỡng trước khi tiến hành điều chỉnh chế độ trị liệu, và người sử dụng xét nghiệm phải thiết lập khoảng giá trị của bệnh nhân dựa trên kinh nghiệm lâm sàng.

Các khoảng này sẽ thay đổi theo xét nghiệm chẩn đoán in vitro trên thị trường được sử dụng. Các khoảng phải được thiết lập cho từng xét nghiệm được sử dụng trên thị trường.

## Dữ liệu đặc hiệu về hiệu năng

Dữ liệu hiệu năng trên các máy phân tích được trình bày dưới đây. Kết quả thực hiện ở các phòng thí nghiệm khác nhau có thể khác nhau.

## Độ chính xác

Độ chính xác được xác định với việc sử dụng thuốc thử Elecsys, các mẫu và mẫu chứng theo đề cương (EP05-A3) của CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute - Viện Tiêu chuẩn Lâm sàng và Phòng thí nghiệm): 2 xét nghiệm cho mỗi mẫu trong một lần chạy, 2 lần chạy mỗi ngày, trong 21 ngày (n = 84). Kết quả thu được trình bày dưới đây:

| Máy phân tích <b>cobas e 411</b> |                  |            |      |                    |      |
|----------------------------------|------------------|------------|------|--------------------|------|
|                                  |                  | Độ lặp lại |      | Độ chụm trung gian |      |
| Mẫu                              | Trung bình ng/mL | SD ng/mL   | CV % | SD ng/mL           | CV % |
| HSP <sup>b)</sup> 1              | 1.66             | 0.134      | 8.1  | 0.135              | 8.1  |
| HSP 2                            | 3.19             | 0.091      | 2.8  | 0.135              | 4.2  |
| HSP 3                            | 13.2             | 0.367      | 2.8  | 0.486              | 3.7  |
| HSP 4                            | 16.6             | 0.532      | 3.2  | 0.679              | 4.1  |
| HSP 5                            | 24.1             | 0.634      | 2.6  | 0.946              | 3.9  |
| PC EVL <sup>c)</sup> 1           | 2.69             | 0.077      | 2.9  | 0.140              | 5.2  |
| PC EVL 2                         | 9.27             | 0.187      | 2.0  | 0.248              | 2.7  |
| PC EVL 3                         | 19.8             | 0.499      | 2.5  | 0.746              | 3.8  |

b) HSP = Mẫu gộp từ người

c) PC EVL = PreciControl Everolimus

| Máy phân tích <b>cobas e 601</b> và <b>cobas e 602</b> |                  |            |      |                    |      |
|--------------------------------------------------------|------------------|------------|------|--------------------|------|
|                                                        |                  | Độ lặp lại |      | Độ chụm trung gian |      |
| Mẫu                                                    | Trung bình ng/mL | SD ng/mL   | CV % | SD ng/mL           | CV % |
| HSP 1                                                  | 1.80             | 0.100      | 5.5  | 0.120              | 6.7  |
| HSP 2                                                  | 3.58             | 0.115      | 3.2  | 0.192              | 5.4  |
| HSP 3                                                  | 13.6             | 0.354      | 2.6  | 0.622              | 4.6  |
| HSP 4                                                  | 18.4             | 0.619      | 3.4  | 0.769              | 4.2  |
| HSP 5                                                  | 26.8             | 0.818      | 3.1  | 1.09               | 4.1  |
| PC EVL 1                                               | 2.79             | 0.116      | 4.2  | 0.176              | 6.3  |
| PC EVL 2                                               | 9.91             | 0.379      | 3.8  | 0.508              | 5.1  |
| PC EVL 3                                               | 20.6             | 0.528      | 2.6  | 0.797              | 3.9  |

## So sánh phương pháp

a) So sánh xét nghiệm Elecsys Everolimus (y) với một xét nghiệm miễn dịch tự động (x) sử dụng mẫu lâm sàng cho các mối tương quan sau:

Số lượng mẫu đo: 151

Passing/Bablok<sup>10</sup>

$$y = 0.939x + 1.69$$

$$\tau = 0.753$$

Thống kê hồi quy có trọng số của Deming

$$y = 1.05x + 1.03$$

$$r = 0.910$$

Nồng độ mẫu trong khoảng 1.0 và 19.6 ng/mL.

b) So sánh xét nghiệm Elecsys Everolimus (y) với một phương pháp LC-MS-MS (x) sử dụng mẫu lâm sàng cho các mối tương quan sau:

Số lượng mẫu đo: 184

Passing/Bablok<sup>10</sup>

$$y = 1.13x + 0.905$$

$$\tau = 0.840$$

Thống kê hồi quy có trọng số của Deming

$$y = 1.20x + 0.580$$

$$r = 0.947$$

Nồng độ mẫu trong khoảng 1.5 và 20.2 ng/mL.

## Độ đặc hiệu phân tích

| Chất chuyển hóa          | Nồng độ tối đa thêm vào ng/mL | Phản ứng chéo tối đa <sup>d)</sup> % |
|--------------------------|-------------------------------|--------------------------------------|
| 24-Hydroxy everolimus    | 25                            | 21.3                                 |
| 25-Hydroxy everolimus    | 25                            | 15.4                                 |
| 45/46-Hydroxy everolimus | 25                            | 6.0                                  |
| PKF 226-320 (RAD SA)     | 25                            | 9.8                                  |
| PKF 299-255 (RAD PSA)    | 25                            | 10.1                                 |
| RAD-PC                   | 25                            | 109.3                                |

d) Số liệu đại diện; kết quả ở các phòng thí nghiệm riêng biệt có thể có dữ liệu khác nhau.

## Tài liệu tham khảo

- Sedrani R, Cottens S, Kallen J, et al. Chemical modification of rapamycin: the discovery of SDZ RAD. *Transplant Proc* 1998;30:2192-2194.
- Gabardi S, Baroletti SA. Everolimus: a proliferation signal inhibitor with clinical applications in organ transplantation, oncology, and cardiology. *Pharmacotherapy* 2010;30(10):1044-1056.
- Budde K, Becker T, Arns W, et al. ZEUS Study Investigators. Everolimus-based, calcineurin-inhibitor-free regimen in recipients of de-novo kidney transplants: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet* 2011;377(9768):837-847. Erratum in: *Lancet*. 2012;380(9858):1994.
- Augustine JJ, Bodziak KA, Hricik DE. Use of sirolimus in solid organ transplantation. *Drugs* 2007;67(3):369-391.
- Sehgal SN. Sirolimus: its discovery, biological properties, and mechanism of action. *Transplant Proc* 2003;35(Suppl 3A):7S-14S. Review.
- Novartis. Zortress Package Insert. Available at: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2010/021560s000lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/021560s000lbl.pdf) [Last accessed 18-Jun-2014].
- Kahan BD, Keown P, Levy GA, et al. Therapeutic drug monitoring of immunosuppressant drugs in clinical practice. *Clin Ther* 2002;24(3):330-350.
- Holt DW. Therapeutic drug monitoring of immunosuppressive drugs in kidney transplantation. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2002;11(6):657-663.

# Elecsys Everolimus



- 9 Lorber MI, Ponticelli C, Whelchel J, et al. Therapeutic drug monitoring for everolimus in kidney transplantation using 12-month exposure, efficacy, and safety data. Clin Transplant 2005;19:145-152.
- 10 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.

Để biết thêm thông tin, xin xem thêm hướng dẫn vận hành máy phân tích, tài liệu hướng dẫn sử dụng tương ứng và tờ hướng dẫn về các thành phần cần thiết (nếu có ở nước của bạn).

Luôn sử dụng một dấu chấm (dấu chấm câu/dấu chấm hết) trong tờ hướng dẫn sử dụng để ngăn cách phần nguyên và phần thập phân của một số thập phân. Không sử dụng dấu phân cách cho hàng nghìn.

Bất kỳ sự cố nghiêm trọng nào xảy ra có liên quan đến thiết bị phải được báo cáo cho nhà sản xuất và cơ quan có thẩm quyền tại địa phương mà người sử dụng và/hoặc bệnh nhân đặt trụ sở hoặc cư trú.

Vui lòng xem Tóm tắt của bản báo cáo hiệu năng và an toàn tại:  
<https://ec.europa.eu/tools/eudamed>

## Ký hiệu

Roche Diagnostics sử dụng các ký hiệu và dấu hiệu sau cùng với các ký hiệu đã liệt kê trong tiêu chuẩn ISO 15223-1 (cho Mỹ: xem [dialog.roche.com](http://dialog.roche.com) để biết định nghĩa của các ký hiệu được sử dụng):

|            |                                                               |
|------------|---------------------------------------------------------------|
| CONTENT    | Thành phần hộp thuốc thử                                      |
| SYSTEM     | Thuốc thử có thể được sử dụng trên các máy phân tích/thiết bị |
| REAGENT    | Thuốc thử                                                     |
| CALIBRATOR | Mẫu chuẩn                                                     |
| →          | Thể tích hoàn nguyên                                          |
| GTIN       | Mã thương phẩm toàn cầu                                       |

Những bổ sung, xóa hoặc thay đổi được thể hiện bằng vạch thay đổi ở phần lề.

© 2021, Roche Diagnostics



Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305  
 Mannheim  
[www.roche.com](http://www.roche.com)  
 ☎ +800 5505 6606

