

Elecsys Everolimus

cobas®

REF			SYSTEM
06633188190	06633188500	100	cobas e 411 cobas e 601 cobas e 602

Svenska

Systeminformation

För analysinstrumentet **cobas e 411**: testnummer 1030
För analysinstrumenten **cobas e 601** och **cobas e 602**:
Applikationskod 486

Användningsområde

Immunanalys för in vitro-kvantitativ bestämning av everolimus i humant helblod. Analysen används som hjälp vid hantering av njur-, lever- och hjärtransplantationspatienter som erhåller everolimusbehandling.

Elektrokemiluminiscensimmunanalysen "ECLIA" är avsedd för användning på immunanalysinstrumenten Elecsys och **cobas e**.

Sammanfattning

Everolimus är ett derivat av sirolimus som ofta formulerats för oral administration och syntetiseras genom introduktionen av en 2-hydroxyetylgrupp vid kolatomen vid position 40 av sirolimus.¹ Läkemedlet har många kliniska applikationer, där den viktigaste finns inom organtransplantation, onkologi och kardiologi.² Det har visat sig att tidig ersättning av kalcinurinhämmare t.ex. ciklosporin med ett everolimusbaserat program kan förbättra långsiktigt resultat hos njurtransplantationspatienter.³

Everolimus utövar sina immunsuppressiva och antiproliferativa effekter genom bindning till FKBP-12 och därpå följande hämning av mTOR-medierad signalering, vilket är en mekanism som är identisk med den för sirolimus. Everolimus visar samma aktivitet in vivo som sirolimus.²

När everolimus kommer in i cellen binder det till den rikliga immunofilin FKBP-12. Everolimus-FKBP-12-komplexet binder till mTOR, vilket har följande två huvudfunktioner: 1) aktivering av p70 S6-kinas, ett nyckelenzym vid signaltransduktion som leder till DNA-syntes, och 2) bindning av eukaryotisk initieringsfaktor 4E (eIF-4E) till fosforylerat värme- och syrastabilt protein I (PHAS-I), en väg som är mer involverad i proteinsyntes. Genom att binda till mTOR blockerar everolimus dess funktion och hämmar därmed aktivering av p70 S6-kinas, vilket leder till att cellcykeln stannar vid G1- till S-fasen. Interleukin (IL)-2-receptorberoende samt CD28-beroende signalvägar hämmas genom dessa effekter på mTOR.^{2,4,5}

Den maximala koncentrationen (c_{max}) av everolimus uppnås inom 1–2 timmar efter oral administration.⁶ I likhet med sirolimus är everolimus ett substrat av P-glykoprotein och CYP3A4. Därför kan metabolismen i mag-tarmsystemet och export tillbaka till tarmöppningen påverka den totala bio tillgängligheten avsevärt.² Modersubstansen metaboliseras huvudsakligen i levern och tarmen genom demetylering, hydroxylering och ringnedbrytning och bildar 6 huvudsakliga metaboliter.² Cirka 75 % av cirkulerande everolimus är bundet till röda blodkroppar och nära 75 % av den återstående fraktionen är bunden till plasmaproteiner.² Halveringstiden för eliminering hos njurtransplantationspatienter är 18–35 timmar, vilket är cirka hälften av vad som observerats för sirolimus. Halveringstiden för eliminering är med 35–40 timmar något längre hos leverplantationspatienter.²

När det används vid immunsuppressiv behandling är de vanligaste biverkningarna som förknippas med everolimus perifera ödem, förstoppning, hypertoni, illamående, anemi, urinvägsinfektion och hyperlipidemi. Bland biverkningarna räknas även ökad risk för infektion, utvecklande av lymfomas, transplantationstombos, fördröjd läkning av sår, nefrotoxicitet, opportunistiska infektioner och debut av diabetes efter transplantation.⁶

Everolimuskoncentrationer i blodet hos patienter som erhållit transplantation av solida organ korrelerar med terapeutisk verkan och frekvens av allvarliga bieffekter.² Med anledning av läkemedlets smala terapeutiska intervall, betydande farmakokinetiska substansinteraktioner och den höga variationen mellan patienter, rekommenderas därför läkemedelsanalys (TDM) av everolimus i helblod för alla patienter som erhållit transplantation av solida organ, vilket troligen leder till en förbättrad effektivitet av läkemedlet.^{2,7,8,9}

Analysprincip

Manuell utfällning:

Före testning med Elecsys Everolimus analysen måste prover, kalibratorer och kontroller **förbehandlas** med Elecsys ISD Sample Pretreatment.

Reagenset löser upp cellerna, extraherar everolimus och fäller ut det mesta av blodproteinerna. De **förbehandlade** proverna centrifugeras och den resulterande supernatanten innehållande everolimus analyseras sedan med hjälp av Elecsys Everolimus analysen.

Kompetitiv princip. Total analyslängd: 18 minuter.

- Inkubation 1: Genom att inkubera 35 µl av det förbehandlade provet med en everolimusspecifik biotinylerad antikropp bildas ett immunkomplex, vars mängd beror på analytkoncentrationen i provet.
- Inkubation 2: Efter tillsats av streptavidinmärkta mikropartiklar och ett everolimusderivat märkt med ett ruteniumkomplex^{a)} ockuperas de fortfarande lediga platserna på de biotinylerade antikropparna och bildar ett antikroppshaptenkomplex. Hela komplexet binds till den fasta fasen via interaktion mellan biotin och streptavidin.
- Reaktionsblandningen sugas in i mätkyvetten där mikropartiklarna fångas upp magnetiskt på elektrodens yta. Obundna substanser tas därefter bort med ProCell/ProCell M. Applicering av en spänning på elektroden ger sedan kemiluminiscent emission som mäts med en fotomultiplikator.
- Resultaten bestäms via en kalibreringskurva som är instrumentspecifikt genererad genom 2-punktskalibrering och en masterkurva som erhållits via reagensstreckkoden eller e-streckkoden.

a) Tris(2,2'-bipyridyl)rutenium(II)komplex ($Ru(bpy)_3^{2+}$)

Reagens – arbetslösningar

Reagensrackförpackningen är märkt EVL.

- M Streptavidintäckta mikropartiklar (transparent lock), 1 flaska, 6.5 ml:
Streptavidintäckta mikropartiklar 0.72 mg/ml; konserveringsmedel.
- R1 Anti-everolimus Ab-biotin (grått lock), 1 flaska, 9 ml:
Biotinylerad monoklonal antieverolimusantikropp (kanin) 35 µg/l;
fosfatbuffert 100 mmol/l, pH 7.8; konserveringsmedel.
- R2 Everolimusderivat- $Ru(bpy)_3^{2+}$ (svart lock), 1 flaska, 9 ml:
Everolimusderivat märkt med ruteniumkomplex 18 µg/l; citratbuffert
10 mmol/l, pH 6.0; konserveringsmedel.

Försiktighetsåtgärder och varningar

För in vitro-diagnostisk användning för vårdpersonal. Iakttag de normala försiktighetsåtgärder som gäller för all hantering av laboratoriereagens.

Infektiöst eller mikrobiellt avfall:

Varning: hantera avfall som potentiellt biologiskt riskmaterial. Kassera avfall i enlighet med godkända laboratorieinstruktioner och -procedurer.

Fara för miljön:

Tillämpa alla relevanta lokala bortskaffningsbestämmelser för att säkerställa säker avyttring.

Säkerhetsdatablad kan beställas av användare inom professionen.

Detta kit innehåller komponenter klassificerade som följer, i enlighet med Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 1272/2008:



Varning

H317 Kan orsaka allergisk hudreaktion.

Förebyggande:

Elecsys Everolimus

P261 Undvik att inandas damm/rök/gaser/dimma/ångor/sprej.

P272 Nedstänkta arbetskläder får inte avlägsnas från arbetsplatsen.

P280 Använd skyddshandskar.

Reaktion:

P333 + P313 Vid hudirritation eller utslag: Sök läkarhjälp.

P362 + P364 Ta av nedstänkta kläder och tvätta dem innan de används igen.

Kassering:

P501 Innehållet/behållaren lämnas till en godkänd avfallsstation.

Produktsäkerhetsmärkningen följer EU GHS-riktlinjer.

Kontakttelefon, alla länder: +49-621-7590

Undvik skumbildning i alla reagens och provtyper (prover, kalibratorer och kontroller).

Reagenshantering

Reagensen i kitet har samlats ihop till en bruksfärdig enhet och får inte separeras.

All information som behövs för ett korrekt handhavande i instrumentet skannas in från reagensstreckkoderna.

Förvaring och hållbarhet

Förvara vid 2–8 °C.

Frys ej.

Förvara Elecsys-reagenskitet **stående** för att säkerställa full tillgång till mikropartiklarna under den automatiska blandningen före användningen.

Hållbarhet:	
öppnad vid 2–8 °C	fram till angivet utgångsdatum
öppnad förpackning vid 2–8 °C	56 dagar
i analysinstrumenten	14 dagar i instrumentet eller 56 dagar vid förvaring omväxlande i kylskåp och i analysinstrumentet, där den totala tiden i analysinstrumentet inte överskrider 10 x 8 timmar

Provmaterial och beredning

Endast provmaterialen nedan analyserades och befanns godtagbara.

K₂- och K₃-EDTA-helblod.

Prover som uppsamlats i EDTA-rör kan förvaras i upp till 5 dagar vid 15–25 °C eller 7 dagar vid 2–8 °C före analys. Om analysen fördröjs i mer än 7 dagar, ska proverna förvaras frusna vid –20 °C (± 5 °C) eller lägre i upp till 6 månader.

Frys endast en gång. Proverna måste blandas ordentligt efter upptining för att säkerställa resultatöverensstämmelse.

Blanda upptinade prover ordentligt för hand eller på en rotationsblandare eller gunga. Inspektera därefter proverna. Om beläggning eller skiktning är synlig ska du fortsätta att blanda till dess att proverna är helt homogena.

De angivna provtyperna analyserades med ett urval provtagningsrör som var kommersiellt tillgängliga vid tidpunkten för analysen, dvs. alla tillgängliga rör från alla tillverkare analyserades inte. Provtagningsystem från olika tillverkare kan innehålla olikartade material som i vissa fall kan påverka analysresultaten. Följ tillverkarens instruktioner vid hantering av prover i primärör (provtagningsystem).

Använd inte värmeinaktiverade prover.

Använd inte prover och kontroller som stabiliserats med azid.

Säkerställ att prover, kalibratorer och kontroller har uppnått 20–25 °C innan förbehandling.

Var försiktig när du hanterar patientprover så att korskontaminering förhindras. Användning av engångspipetter eller pipettspetsar rekommenderas.

Förbehandlade prover kan förvaras i stängda rör i upp till 4 timmar vid 20–25 °C.

På grund av avdunstningseffekter bör förbehandlade prover analyseras/mätas inom 30 minuter efter att flaskorna öppnats och proverna laddats i analysinstrumentet. För att säkerställa hållbarheten på 30 minuter ska förseningar undvikas mellan laddning och mätning.

En omkörning kräver att den manuella förbehandlingsproceduren upprepas.

Medföljer förpackningen

Se "Reagens – arbetslösningar" avsnittet för reagens.

Nödvändiga material (som ej medföljer)

- REF 05889073190, ISD Sample Pretreatment, 1 x 30 ml
- REF 06633196190, Everolimus CalSet, för 6 x 1.0 ml
- REF 07294131190, PreciControl Everolimus, för 3 x 3.0 ml
- REF 11732277122, Diluent Universal, 2 x 16 ml provspädning eller REF 03183971122, Diluent Universal, 2 x 36 ml provspädning eller REF 05192943190, Diluent Universal 2, 2 x 36 ml provspädning
- REF 11776576322, CalSet Vials, 2 x 56 tomma snäpplocksflaskor
- Allmän laboratorieutrustning
- Precisionspipetter (använd endast positiva förskjutningspipetter vid ISD Sample Pretreatment reagenshantering)
- Mikrocentrifugrör (2.0 ml kapacitet)
- Mikrocentrifugera (minst 10000 g)
- Vortexblandare
- Rotationsblandare eller gunga
- Analysinstrumentet **cobas e**

Extramaterial för analysinstrumentet **cobas e 411**:

- REF 11662988122, ProCell, 6 x 380 ml systembuffert
- REF 11662970122, CleanCell, 6 x 380 ml rengöringslösning för mätcell
- REF 11930346122, Elecsys SysWash, 1 x 500 ml tvättvattentillsats
- REF 11933159001, Adapter for SysClean
- REF 11706802001, AssayCup, 60 x 60 reaktionskoppar
- REF 11706799001, AssayTip, 30 x 120 pipettspetsar
- REF 11800507001, Clean-Liner

Tillbehör för analysinstrumenten **cobas e 601** och **cobas e 602**:

- REF 04880340190, ProCell M, 2 x 2 l systembuffert
- REF 04880293190, CleanCell M, 2 x 2 l rengöringslösning för mätcell
- REF 03023141001, PC/CC-Cups, 12 koppar för förvärmning av ProCell M och CleanCell M före användning
- REF 03005712190, ProbeWash M, 12 x 70 ml rengöringslösning för körningsavslutning och sköljning under reagensbyte
- REF 03004899190, PreClean M, 5 x 600 ml detektionsrengöringslösning
- REF 12102137001, AssayTip/AssayCup, 48 magasin x 84 reaktionskoppar eller pipettspetsar, avfallspåsar
- REF 03023150001, WasteLiner, avfallspåsar
- REF 03027651001, SysClean Adapter M

Tillbehör för alla analysinstrument:

- REF 11298500316, ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, 5 x 100 ml systemrengöringslösning

Manuell provförbehandling

Följ stegen som anges nedan för att förbehandla kalibratorer, kontroller och/eller prover. **De tekniska noteringarna är en viktig del av instruktionerna och måste läsas igenom ordentligt före slutförandet av varje steg.** Följ steg 1 till 7 för att förbehandla kalibratorer, kontroller och/eller prover.

Elecsys Everolimus



Steg	Tekniska anmärkningar
1. Låt alla reagens, kalibratorer, kontroller och prover uppnå 20–25 °C. Blanda alla kalibratorer, kontroller och prover försiktigt men noggrant precis före användning.	Vortexblanda inte. Våtskorna kan blandas för hand eller på en rotationsblandare eller gunga. Kalibratorerna och kontrollerna är ett helblodshemolysat och kan skilja sig en del från helblodsprover i fråga om utseende.
2. Etikertera ett mikrocentrifugrör för varje kalibrator, kontroll och/eller prov som ska förbehandlas.	ingen
3. För över 300 µl från varje kalibrator, kontroll och/eller prov till lämpligt etikettförsedd mikrocentrifugrör med hjälp av en precisionspipett.	Använd en ny pipettspets för varje kalibrator, kontroll och/eller prov.
4. Tillsätt 300 µl ISD Sample Pretreatment-reagens till varje mikrocentrifugrör med hjälp av en precisionspipett. Stäng omedelbart varje rör och fortsätt direkt med steg 5.	Observera! ISD Sample Pretreatment är mycket flyktigt. Förvara ordentligt stängd när den inte används så förhindras avdunstning.
5. Vortexblanda varje mikrocentrifugrör i minst 10 sekunder. Att låta bli att utföra detta steg kan resultera i en supernatant som är röd. Se steg 6, teknisk anmärkning.	Observera! Om rören inte vortexblandas omedelbart efter tillsats av ISD Sample Pretreatment-reagens leder det till felaktiga analysresultat. Prov plus reagensblandning ska vara helt homogena omedelbart efter blandningen. Du måste granska rören.
6. Centrifugera proverna i minst 4 minuter i en mikrocentrifug (≥ 10000 g).	De centrifugerade proverna ska ha väldefinierade pellets och klar supernatant. Supernatanten ska inte vara grumlig eller röd. Om supernatanten är röd, kassera den och ersätt den med ett nytt extraherat prov.
7. Överför varje supernatant direkt till avsedd flaska och stäng därefter dessa omedelbart. Proverna är klara för analys.	Förbehandlade prover kan förvaras i stängda rör i upp till 4 timmar i rumstemperatur. Observera! På grund av avdunstningseffekter bör förbehandlade prover analyseras/mätas inom 30 minuter efter att flaskorna öppnats och proverna laddats i systemet. För att säkerställa hållbarheten på 30 minuter ska förseningar undvikas mellan laddning och mätning. Detta säkerställs genom att everolimusproverna körs i batch-läge: Baserat på en genomsnittlig probearbetningstid i systemet kan inte fler än 35 everolimusprover laddas samtidigt per kalibrerad mätcell i analysinstrumentet.

Analys

Följ anvisningarna för det aktuella analysinstrumentet som finns i detta dokument för optimalt utförande av analysen. Analysinstrumentspecifika analysinstruktioner finns i användarhandboken.

Resuspension av mikropartiklarna sker automatiskt före användning. Läs in de analys-specifika parametrarna via reagensstreckkoden. Skriv in den 15-siffriga nummersekvensen om streckkoden i undantagsfall inte kan läsas.

Analysinstrumenten **cobas e 601** och **cobas e 602**: PreClean M solution är nödvändig.

Säkerställ att de kylda reagensen får en temperatur på cirka 20 °C och placera dem på analysinstrumentets reagenskarusell (20 °C). Undvik skumbildning. Systemet reglerar automatiskt temperaturen på reagensen och öppnande/stängning av flaskorna.

Kalibrering

Spårbarhet: Den här metoden har standardiserats mot gravimetriskt framställda masterkalibratorer, bestående av exakt definierade kemiskt rena everolimuskoncentrationer i en human helblodsmatris.

Varje Elecsys-reagensset har en streckkodad etikett med specifik information för kalibrering som gäller för den aktuella reagensloten. Den fördefinierade masterkurvan är anpassad till analysinstrumentet med CalSet.

Everolimus CalSet måste vara nyligen förbehandlat före kalibrering.

Kalibreringsfrekvens: Kalibrering måste utföras en gång per reagenslot med nytt reagens (dvs. inte senare än 24 timmar efter det att reagenskitet registrerades i analysinstrumentet).

Kalibreringsintervall kan utökas baserat på av laboratoriet godtagbar verifiering av kalibrering.

Ny kalibrering rekommenderas enligt följande:

- efter 1 månad (28 dagar) vid användning av samma reagenslot
- efter 7 dagar (vid användning av samma reagenskit i analysinstrumentet)
- vid behov, t.ex. när kvalitetskontrollnivån är utanför angivna gränser

Kvalitetskontroll

Vid kvalitetskontroll används PreciControl Everolimus.

PreciControl Everolimus måste vara nyligen förbehandlat före mätning.

Därutöver kan annat lämpligt kontrollmaterial användas.

Kontroller för de olika koncentrationsintervallen ska köras individuellt minst en gång per dygn när analysen körs, en gång per reagenskit och efter varje kalibrering.

Kontrollintervallen och -gränserna ska anpassas till varje laboratoriums egna krav. De erhållna värdena ska hamna inom angivna gränser. Varje laboratorium bör fastställa åtgärder som ska vidtas om värdena hamnar utanför de angivna gränserna.

Vid behov ska mätning av proverna göras om.

Följ gällande statliga regler och lokala riktlinjer vid kvalitetskontroll.

Beräkning

Analysinstrumentet räknar automatiskt ut analytkoncentrationen för varje prov (antingen i ng/ml, nmol/l eller µg/l).

Omräkningsfaktorer: $\text{ng/ml} \times 1.0 = \mu\text{g/l}$
 $\text{ng/ml} \times 1.044 = \text{nmol/l}$

Interferenser

Effekten för analysprestanda hos följande endogena substanser, läkemedelsblandningar och kliniska tillstånd analyserades. Interferenser analyserades upp till angivna koncentrationer och ingen påverkan på resultaten observerades.

Kriterium: Återhämtning inom ± 0.60 ng/ml (koncentrationsintervall ≤ 3.0 ng/ml) eller inom $\pm 20\%$ (koncentrationsintervall > 3.0 ng/ml) av initialt värde.

Elecsys Everolimus



Endogena substanser:

Substans	Analyserad koncentration
Albumin	≤ 7.0 g/dl
Bilirubin	≤ 1129 µmol/l eller ≤ 66.0 mg/dl
Biotin	≤ 287 nmol/l eller ≤ 70.0 ng/ml
Kolesterol	≤ 500 mg/dl
HARA (humana antikaninantikroppar)	≤ 10.0 µg/ml
Hematokrit	15–60 %
IgG	≤ 7.0 g/dl
IgM	≤ 1.0 g/dl
IgA	≤ 1.6 g/dl
Intralipid	≤ 2000 mg/dl
Reumatoida faktorer	upp till 1200 IU/ml
Urinsyra	≤ 30.0 mg/dl

Prover bör inte tas tidigare än 8 timmar efter senaste biotindosen på patienter som behandlas med höga biotindoser (dvs. > 5 mg/dag).

Läkemedelsblandningar:

In vitro-analyser genomfördes på 16 vanligen använda läkemedelsblandningar. Ingen interferens med analysen påvisades.

Kriterium: Återhämtning inom ± 0.60 ng/ml (koncentrationsintervall ≤ 3.0 ng/ml) eller inom ± 20 % (koncentrationsintervall > 3.0 ng/ml) av initialt värde.

25 specialläkemedel testades också.

På grund av korsreaktivitet med sirolimus kan byte från ett läkemedel till ett annat leda till överberäkning av blodnivåer för den immunhämmare som för närvarande används. Därför ska du inte använda prover från patienter som genomgår sirolimusbehandling eller som befinner sig mitt i bytet från sirolimus till everolimus. Övergångsperioden kan uppskattas genom halveringstiden för det borttagna läkemedlet, där exempelvis 12.5 % av ett läkemedel finns kvar efter 3 gånger halveringstiden.⁶

Läkemedel	Analyserad koncentration
Acyklovir	3.2 µg/ml
Amfotericin B	5.8 µg/ml
Ciprofloxacin	7.4 µg/ml
K ₂ -EDTA	6 mg/ml
K ₃ -EDTA	6 mg/ml
Erytromycin	20 mg/dl
Flukonazol	30 µg/ml
Flucytosin	40 µg/ml
Ganciklovir	1000 µg/ml
Gentamicin	12 mg/dl
Itrakonazol	10 µg/ml
Kanamycin	100 µg/ml
Ketokonazol	50 µg/ml
Lidokain	6 mg/dl
MPA (mykofenolsyra) glukuronid	1800 µg/ml
Mykofenolsyra	500 µg/ml
Nitrofurantoin	6 µg/ml
Fenobarbital	15 mg/dl
Spektinomycin	100 µg/ml
Sulfometoxazol	200 µg/ml
Takrolimus	60 ng/ml

Läkemedel	Analyserad koncentration
Tobramycin	2 mg/dl
Trimetoprim	40 µg/ml
Vankomycin	6 mg/dl

I sällsynta fall kan interferens beroende på extremt hög titer av antikroppar mot analytspecifika antikroppar, streptavidin och rutenium förekomma. Dessa effekter minimeras genom lämplig testdesign.

Vid diagnostisk användning ska resultaten alltid bedömas tillsammans med patientens anamnes, kliniska undersökningar och andra resultat.

Begränsningar och intervall

Mätintervall

0.5–30 ng/ml (definierat av detektionsgränsen och högsta värdet på masterkurvan). Värden under detektionsgränsen rapporteras som < 0.5 ng/ml. Värden över mätintervallet rapporteras som > 30 ng/ml.

Nedre mätgräns

Blankgräns, detektionsgräns och kvantifieringsgräns

Blankgräns = 0.4 ng/ml

Detektionsgräns = 0.5 ng/ml

Kvantifieringsgräns = 1.0 ng/ml

Blankgränsen, detektionsgränsen och kvantifieringsgränsen bestäms i enlighet med krav från CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) EP17-A.

Blankgränsen är det 95:e percentilvärdet från n ≥ 60 mätningar av analytfria prover över flera oberoende serier. Blankgränsen motsvarar koncentrationen nedan vilka analytfria prover som påvisas med en sannolikhet på 95 %.

Detektionsgränsen bestäms baserat på blankgränsen och standardavvikelsen hos prover som har en låg koncentration. Detektionsgränsen motsvarar den lägsta analytkoncentrationen som kan påvisas (värde över blankgränsen med en sannolikhet på 95 %).

Kvantifieringsgränsen definieras som den lägsta mängden analyt i ett prov som kan kvantifieras korrekt med en total tillåten felmarginal på ≤ 25 %.

Spädning

Prover med everolimuskoncentrationer över mätintervallet kan spädas manuellt 1:2 med Diluent Universal eller Diluent Universal 2 före den manuella förbehandlingsproceduren. Koncentrationen hos det spädda provet måste vara > 12 ng/ml.

Multiplitera resultatet med spädningsfaktorn efter manuell spädning.

Referensvärden

Inget bestämt terapeutiskt intervall existerar för everolimus i helblod. Komplexiteten hos det kliniska tillståndet, individuella skillnader i sensitivitet för immunsuppressiva och nefrotoxiska effekter av everolimus, samtidig tillförsel av andra immunsuppressiva medel, typ av transplantat, tid efter transplantation och ett antal andra faktorer bidrar till olika krav för optimala everolimusnivåer i blodet. Individuella everolimusvärden kan inte användas som enda indikator för att göra ändringar i behandlingsprogrammet. Varje patient ska noggrant utvärderas kliniskt innan behandlingsjusteringar görs och varje analysanvändare måste etablera sina egna intervall baserade på klinisk erfarenhet.

Dessa referensintervall kommer att variera enligt det kommersiella in vitro-diagnostiska test som används. Referensintervall måste etableras för varje kommersiellt test som används.

Särskilda prestandadata

Representativa prestandadata som bestämts på analysinstrumenten anges nedan. Resultat som erhållits i individuella laboratorier kan variera.

Precision

Precision bestämdes med Elecsys-reagens, prover och kontroller i ett protokoll (EP05-A3) från CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute): 2 körningar per dag i duplikat, vardera i 21 dagar (n = 84). Följande resultat erhöles:

Elecsys Everolimus



Analysinstrumentet cobas e 411					
		Repeterbarhet		Intermediär precision	
Prov	Medelvärde ng/ml	SD ng/ml	CV %	SD ng/ml	CV %
HSP ^{b)} 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 ^{c)} 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 = Human Sample Pool

c) PC EVL = PreciControl Everolimus

Analysinstrumenten cobas e 601 och cobas e 602					
		Repeterbarhet		Intermediär precision	
Prov	Medelvärde 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

Metodjämförelse

a) En jämförelse mellan Elecsys Everolimus-analysen (y) och en automatiserad immunanlys (x) med hjälp av kliniska prover gav följande korrelationer:

Antal uppmätta prover: 151

Passing/Bablok¹⁰ Viktad Deming-regression

$$y = 0.939x + 1.69$$

$$y = 1.05x + 1.03$$

$$r = 0.753$$

$$r = 0.910$$

Provkonzentrationerna låg mellan 1.0 och 19.6 ng/ml.

b) En jämförelse mellan Elecsys Everolimus-analysen (y) och en LC-MS-MS-metod (x) med hjälp av kliniska prover gav följande korrelationer:

Antal uppmätta prover: 184

Passing/Bablok¹⁰ Viktad Deming-regression

$$y = 1.13x + 0.905$$

$$y = 1.20x + 0.580$$

$$r = 0.840$$

$$r = 0.947$$

Provkonzentrationerna låg mellan 1.5 och 20.2 ng/ml.

Analytisk specificitet

Metabolit	Högsta tillsatta koncentration ng/ml	Maximal korsreaktivitet ^{d)} %
24-Hydroxieverolimus	25	21.3

Metabolit	Högsta tillsatta koncentration ng/ml	Maximal korsreaktivitet ^{d)} %
25-Hydroxieverolimus	25	15.4
45/46-Hydroxieverolimus	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) Representativa data; resultat vid individuella laboratorier kan variera från dessa data.

Referenser

- 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, Ams 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 [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.
- 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.
- Bablok W, Passing H, Bender R, et al. A general regression procedure for method comparison studies in clinical chemistry, Part III. *J Clin Chem Clin Biochem* 1988 Nov;26(11):783-790.

Mer information finns i användarhandboken för det aktuella analysinstrumentet, i respektive applikationsark och i metodbladen för alla nödvändiga komponenter (om de är tillgängliga i ditt land).

I detta metodblad används alltid punkt som decimalavgränsare för att markera gränsen mellan hela tal och decimaler i ett decimaltal. Tusentalsavgränsare används inte.

Allvarliga incidenter som har inträffat med produkten ska rapporteras till tillverkaren och till berörd myndighet i det land där användaren och/eller patienten uppehåller sig.

Sammanfattningen av Safety & Performance Report finns här: <https://ec.europa.eu/tools/eudamed>

Symboler

Roche Diagnostics använder följande symboler och tecken utöver de som anges i ISO 15223-1-standard (för USA: se dialog.roche.com för definition av symboler som används):

CONTENT	Innehåll i förpackning
SYSTEM	Analysinstrument på vilka reagensen kan användas
REAGENT	Reagens
CALIBRATOR	Kalibrator

Elecsys Everolimus

cobas®



Volym för rekonstituering

GTIN

Globalt artikelnummer

Tillägg, borttagningar eller ändringar anges med ett ändringsstreck i marginalen.

© 2021, Roche Diagnostics

CE 0123



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

+800 5505 6606

