

Elecsys Sirolimus

cobas®

REF			SYSTEM
06327974190	06327974500	100	cobas e 411 cobas e 601 cobas e 602

Svenska

Systeminformation

För analysinstrumentet **cobas e 411**: testnummer 1180
För analysinstrumenten **cobas e 601** och **cobas e 602**:
Applikationskod 485

Användningsområde

Immunanalys för in vitro-kvantitativ bestämning av sirolimus i humant helblod. Analysen används som hjälp vid hantering av njurtransplantationspatienter som erhåller sirolimusbehandling.

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

Sammanfattning

Sirolimus (även kallat Rapamycin) är ett makrocycliskt antibiotikum som produceras av bakterien *Streptomyces hygroscopicus*. Det upptäcktes först i markprover som togs från Påskön (Rapa Nui). Sirolimus utvecklades initialt som en antisvampagent. År 1988 identifierades dess immunsuppressiva egenskaper. FDA godkände 1999 användning av sirolimus för att förebygga avstötning av njurtransplantat. mTOR-hämmare, t.ex. sirolimus och everolimus, minskar risken för att transplantationspatienter utsätts för kalcinurinhämmare och minskar därigenom potentiellt njurtoxicitet hos icke-njurtransplantationspatienter och förbättrar långsiktig allogen överlevnad hos njurtransplantationspatienter.^{1,2}

Sirolimus är en proliferationssignalhämmare och blockerar tillväxtfaktorinducerade transduktions signaler som bidrar till celldelning som respons till alloantigener. När sirolimus kommer in i cellen binder det till överflödet av immunofilin, FKBP-12, vilket även fungerar som en cytosolisk receptor för takrolimus. Sirolimus-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 sirolimus 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.^{1,3}

Den maximala koncentrationen (c_{max}) uppnås cirka 2 timmar efter sirolimusadministration. Efter absorption är cirkulerande sirolimus till största delen bundet (cirka 92 %) till plasmaproteiner. Sirolimus är ett substrat för såväl CYP3A4 som P-glykoprotein och metaboliseras till största delen i levern och tarmväggarna, samt transporteras från enterocyter i tunntarmen tillbaka till tarmöppningen. Sirolimus metaboliseras via O-demetylering och/eller hydroxylering till 7 huvudsakliga metaboliter som är identifierbara inom helblod; modersubstansten står för > 90 % av den immunsuppressiva aktiviteten. Elimineringen av halveringstid för sirolimus efter flera doser till stabila njurtransplantationspatienter beräknades vara cirka 60 timmar.⁴

Vanliga biverkningar är hypertoni, hyperlipidemi, anemi, trombocytopeni, elektrolytrubbningar (hypokalemi och hypofosfatemi), perifera ödem, magsmärtor, artralgi, hudåkommor, pyrex, huvudvärk, illamående, diarré eller förstoppning samt en högre förekomst av lymfocel.⁵

Läkemedelsanalys (TDM) av sirolimus dalkoncentrationer (C_0) är nödvändig, i synnerhet på grund av läkemedlets stora inter- och intraindividuell variationer i farmakokinetiskt beteende.^{2,6} Det har allmänt ansetts att fördosprovet (dal- eller C_0 -värde) är en god återspeglning av den totala exponeringen, då det mäts med area under tidkoncentrationskurvan (AUC). God korrelation har påvisats mellan sirolimus C_0 -koncentrationer och AUC. Detta gäller även när läkemedlet används i kombination med ciklosporin eller takrolimus.^{7,8}

Ett viktigt skäl till att övervaka läkemedelskoncentrationen är att dosering är en dålig förutsägare av substansexponering. Eftersom sirolimusklarning beräknar blodflödet i levern ska minskning av dos efter uppmätta koncentrationer av sirolimus göras hos patienter med försämrad leverfunktion. Nära läkemedelsövervakning är även nödvändig eftersom sirolimus metaboliseras av cytokrom-P450-3A4-isoenzymet som

metaboliserar många andra läkemedel och sålunda är mottagligt för interaktioner mellan olika läkemedel. Det finns en åtskillig mängd data om läkemedelsinteraktioner som kan orsaka en ökning eller minskning av sirolimuskoncentrationer i blodet, t.ex. de som rapporteras för ciklosporin och takrolimus.⁷

Analysprincip

Manuell utfällning:

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

Reagenset löser upp cellerna, extraherar sirolimus och faller ut det mesta av blodproteinerna. De **förbehandlade** proverna centrifugeras och supernatanten som innehåller sirolimus analyseras sedan med hjälp av analysen Elecsys Sirolimus.

Kompetitiv princip. Total analyslängd: 18 minuter.

- Inkubation 1: Genom att inkubera 35 µl av det förbehandlade provet med en sirolimusspecifik biotinylerad antikropp bildas ett immunkomplex, vars mängd beror på analytkoncentrationen i provet.
- Inkubation 2: Efter tillsats av streptavidininmärkta mikropartiklar och ett sirolimusderivat märkt med ett ruteniumkomplex⁹ ockuperas de fortfarande lediga platserna på de biotinylerade antikropparna och bildar ett antikropps-haptenkomplex. 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 SRL.

- M Streptavidintäckta mikropartiklar (transparent lock), 1 flaska, 6.5 ml:
Streptavidintäckta mikropartiklar 0.72 mg/ml; konserveringsmedel.
- R1 Anti-sirolimus Ab-biotin (grått lock), 1 flaska, 9 ml:
Biotinylerad monoklonal anti-sirolimusantikropp (kanin) 35 µg/l;
fosfatbuffert 100 mmol/l, pH 7.8; konserveringsmedel.
- R2 Sirolimusderivat- $Ru(bpy)_3^{2+}$ (svart lock), 1 flaska, 9 ml:
Sirolimusderivat 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 bortskaftningsbestämmelser 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:



Elecsys Sirolimus



Varning

H317 Kan orsaka allergisk hudreaktion.

Förebyggande:

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

P272 Nedstänkta arbetskläder får inte avlägsnas från arbetsplatsen.

P280 Använd skyddshandskar.

Svar:

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 primärrör (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] 06327982190, Sirolimus CalSet, för 6 x 1.0 ml
- [REF] 05889081190, PreciControl ISD, 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 pipett med positiv förskjutning vid hantering av ISD Sample Pretreatment reagens)
- Mikrocentrifugrör (2.0 ml kapacitet)
- Mikrocentrifug (minst 10000 g)
- Vortexblandare
- Rotationsblandare eller vagga
- 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**

Elecsys Sirolimus

varje steg. Följ steg 1 till 7 för att förbehandla kalibratorer, kontroller och/eller prover.

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. Vätskorna kan blandas för hand eller på en rotationsblandare eller gunga. Kalibratorena och kontrollerna är ett helblodshemolysat och kan skilja sig en del från helblodsprover i fråga om utseende.
2. Fäst en etikett på 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 etikettförsatt 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 extraerat prov.

Steg	Tekniska anmärkningar
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 sirolimusproverna körs i batch-läge: Baserat på en genomsnittlig provbearbetningstid i systemet kan inte fler än 35 sirolimusprover laddas samtidigt per kalibrerad mätcell i analysinstrumentet.

Analys

Följ anvisningarna för det aktuella analysinstrumentet som finns i detta dokument för optimalt utförande av analysen. Analysinstrumensspecifika 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**: Lösningen PreClean M krävs.

Säkerställ att de kylta 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 sirolimuskoncentrationer 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.

Sirolimus 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 ISD.

PreciControl ISD 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.

Elecsys Sirolimus

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:

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

$$\text{ng/ml} \times 1.0939 = \text{nmol/l}$$

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.

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 $\pm 20\%$ (koncentrationsintervall > 3.0 ng/ml) av initialt värde.

25 specialläkemedel testades också.

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

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

Läkemedel	Analyserad koncentration
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
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 = 1.5 ng/ml

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

Blankgränsen är det 95:e percentilvärdet från $n \geq 60$ 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 $\leq 25\%$.

Spädning

Prover med sirolimuskoncentrationer 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 sirolimus i helblod. Komplexiteten hos det kliniska tillståndet, individuella skillnader i sensitivitet för immunsuppressiva och nefrotoxiska effekter av sirolimus, samtidig tillförsel av andra immunsuppressiva medel, typ av transplantat, tid efter transplantation och ett antal andra faktorer bidrar till olika krav för optimala

Elecsys Sirolimus



sirolimusnivåer i blodet. Individuella sirolimusvärden 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:

Analysinstrumentet cobas e 411					
		Repeterbarhet		Intermediär precision	
Prov	Medelvärde ng/ml	SD [ng/ml]	CV %	SD [ng/ml]	CV %
HSP ^{b)} 1	1.19	0.123	10.3	0.130	10.9
HSP 2	3.96	0.145	3.7	0.167	4.2
HSP 3	13.2	0.314	2.4	0.436	3.3
HSP 4	23.3	0.955	4.1	0.959	4.1
HSP 5	29.6	0.716	2.4	0.838	2.8
PC ISD ^{c)} 1	2.81	0.149	5.3	0.173	6.2
PC ISD 2	9.57	0.265	2.8	0.347	3.6
PC ISD 3	17.3	0.432	2.5	0.494	2.9

b) HSP = Human Sample Pool

c) PC ISD = PreciControl ISD

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	1.03	0.086	8.3	0.098	9.5
HSP 2	4.11	0.171	4.2	0.220	5.4
HSP 3	13.8	0.383	2.8	0.550	4.0
HSP 4	23.3	0.670	2.9	0.970	4.2
HSP 5	28.9	0.870	3.0	1.20	4.1
PC ISD 1	2.62	0.133	5.1	0.181	6.9
PC ISD 2	9.52	0.313	3.3	0.464	4.9
PC ISD 3	16.9	0.358	2.1	0.584	3.4

Metodjämförelse

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

Antal uppmätta prover: 119

Passing/Bablok⁹

$y = 0.916x + 0.743$

$r = 0.828$

Provkonzentrationerna låg mellan 2.2 och 20.5 ng/ml.

Viktad Deming-regression

$y = 0.992x + 0.319$

$r = 0.967$

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

Antal uppmätta prover: 120

Passing/Bablok⁹

$y = 1.03x + 0.625$

$r = 0.832$

Viktad Deming-regression

$y = 1.13x + 0.058$

$r = 0.977$

Provkonzentrationerna låg mellan 1.1 och 18.1 ng/ml.

Analytisk specificitet

Metabolit	Högsta tillsatta koncentration ng/ml	Maximal korsreaktivitet ^{d)} %
11-Hydroxisirolimus	25	2.9
12-Hydroxisirolimus	25	10.4
16-Hydroxisirolimus	25	1.8
27-Hydroxisirolimus	25	65.0
39-Hydroxisirolimus	25	108.6

d) Representativa data; resultat vid individuella laboratorier kan variera från dessa data.

Referenser

- Sehgal SN. Sirolimus: its discovery, biological properties, and mechanism of action. Transplant Proc 2003;35(Suppl 3A):7S-14S. Review.
- Halleck F, Duerr M, Waiser J, et al. An evaluation of sirolimus in renal transplantation. Expert Opin Drug Metab Toxicol 2012;8(10):1337-1356.
- Augustine JJ, Bodziak KA, Hricik DE. Use of sirolimus in solid organ transplantation. Drugs 2007;67(3):369-391.
- Wyeth Pharms INC. Rapamune Package Insert. Available at: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/021083s044s047,021083s044s0471bl.pdf [Last accessed 06-Jun-2014].
- Merkel S, Mogilevskaja N, Mengel M, et al. Side effects of sirolimus. Transplant Proc 2006;38:714-715.
- Aspelt LJ, Yatscoff RW. Requirements for therapeutic drug monitoring of sirolimus, an immunosuppressive agent used in renal transplantation. Clin Ther 2000;22 Suppl B, B86-B92.
- Holt DW, Denny K, Lee TD, et al. Therapeutic monitoring of sirolimus: its contribution to optimal prescription. Transplant Proc 2003;35(Suppl 3A):157S-161S.
- Kahan BD, Napoli KL, Kelly PA, et al. Therapeutic drug monitoring of sirolimus: correlations with efficacy and toxicity. Clin Transplantation 2000;14:97-109.
- 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):

Elecsys Sirolimus

cobas[®]

CONTENT	Innehåll i förpackning
SYSTEM	Analysinstrument på vilka reagensen kan användas
REAGENT	Reagens
CALIBRATOR	Kalibrator
→	Volym för rekonstituering
GTIN	Globalt artikelnummer

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

© 2021, Roche Diagnostics



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

+800 5505 6606

