

REF			SYSTEM
05889014190	05889014500	100	<b>cobas e 411</b> <b>cobas e 601</b> <b>cobas e 602</b>

## Svenska

### Systeminformation

För analysinstrumentet **cobas e 411**: testnummer 1160  
 Analysinstrumenten **cobas e 601** och **cobas e 602**: Applikationskod 705

### Användningsområde

Immunanalys för in vitro-kvantitativ bestämning av ciklosporin i humant helblod. Analysen används som hjälp vid hantering av av hjärt-, lever-, njur-, lung- och benmärgstransplantationspatienter som erhåller ciklosporinbehandling.

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

### Sammanfattning

Ciklosporin är en cyklisk undekapeptid ur svampriket och ett starkt immunsuppressivt medel. Introduktionen av ciklosporin vid human njurtransplantation under det sena 1970-talet innebar ett stort steg framåt inom transplantationsmedicin, och förbättrade överlevnadsgraden väsentligt för patienter som erhöll hjärt-, njur-, lever-, pankreas-, lung- eller benmärgstransplantation.<sup>1,2,3</sup>

Ciklosporin var det första läkemedlet som identifierades som specifikt och reversibelt hämmar aktivering och proliferation av lymfocyter och representerar prototypen för en läkemedelsklass som kallas kalcineurinhämmare.<sup>4</sup>

Huvudmekanismen genom vilken ciklosporin utövar sin immunsuppressiva effekt anses vara via hämmandet av T cell-aktivering och proliferation. Intracellulärt ciklosporin binds till både ciklofilin A och B och dessa komplex hämmar därefter den enzymatiska aktiviteten för kalcineurin.<sup>3,5,6</sup>

Hämningen av kalcineurin begränsar defosforyleringen och nukleär omflyttning av nukleär faktor för aktiverade T-celler (NFAT), vilket reglerar transkription av ett flertal cytokiner, inklusive IL-2, IL-4, TNF- $\alpha$  och interferon- $\gamma$ , och begränsar därmed lymfocytaktivering och proliferation.<sup>7,8,9,10,11,12</sup>

Ciklosporin är mycket lipofilt och absorption från mag-tarmkanalen är ofullständig och kan variera. Cirka 90 % av ciklosporin i plasma är bundet till proteiner.<sup>13</sup>

Biotillgängligheten och metabolismen hos ciklosporin är främst influerad genom aktiviteten av cytokrom P450-isozymer CYP3A4 och CYP3A5, samt efflux pump p-glycoprotein, vilket uppvisar betydande inter- och intra-individa variationer rörande uttryck och funktion.<sup>14,15,16</sup>

Ciklosporin uppvisar betydande inter- och intra-patient-farmakokinetisk variation, samt potentiellt allvarliga biverkningar från doser som antingen är för låga eller för höga. Otillräckliga ciklosporinkoncentrationer kan leda till bortstötning av det transplanterade organet. Höga nivåer kan ge allvarliga följder. Den mest betydande och välkända biverkningen av ciklosporinbehandling är nefrotoxicitet, vilket kan yttra sig som både reversibla akuta manifestationer och irreversibla kroniska manifestationer.<sup>3,17</sup> Användningen av ciklosporin förknippas även med funktionsstörning i njurarna, darmingar, hirsutism, hypertoni och hyperplasi i tandköttet.<sup>13</sup>

Därför krävs läkemedelsanalyser (TDM) och doseringskontroll av substanskoncentrationer för att säkerställa att varje patients läkemedelsintag är inom en begränsad behandlingsram, och en del av klinisk standardpraxis under många år.<sup>18,19,20</sup>

Övervakning är mest effektivt när det finns en mätning som är ett bra alternativ till total läkemedelsexponering (uppmätt som area under tid-koncentrationskurvan AUC 0-12). Fördelar med övervakning av ciklosporinkoncentrationer baserat på fördoserade dalkoncentrationer (C<sub>0</sub>) kontra två timmar efter administrering (C<sub>2</sub>) diskuteras fortfarande, och fler multicenterstudier krävs för att visa på en klinisk fördel för C<sub>2</sub>-övervakning.<sup>18,21</sup>

### Analysprincip

Manuell utfällning:

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

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

Kompetitiv princip. Total analyslängd: 18 minuter.

- Inkubation 1: 20  $\mu$ l förbehandlat prov inkuberas med en ciklosporinspecifik biotinylerad antikropp och ett ruteniumkomplex<sup>a)</sup>-märkt ciklosporinderivat. Beroende på analytkoncentrationen i provet och bildandet av respektive immunkomplex ockuperas bindningsstället på den märkta antikroppen till en del med provanalyten och till en del med rutenylerat hapten.
- Inkubation 2: Efter tillsats av streptavidintäckta mikropartiklar binds komplexet till den fasta fasen genom bindning av 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)<sub>3</sub><sup>2+</sup>)

### Reagens – arbetslösningar

Reagensrackförpackningen är märkt CSA.

- M Streptavidininmärkta mikropartiklar (transparent lock), 1 flaska, 6.5 ml:  
 Streptavidininmärkta mikropartiklar 0.72 mg/ml; konserveringsmedel.
- R1 Anti-cyclosporine Ab-biotin (grått lock), 1 flaska, 9 ml:  
 Biotinylerad monoklonal anticiklosporinantikropp (mus) 25  $\mu$ g/l; fosfatbuffert 50 mmol/l, pH 6.0; konserveringsmedel.
- R2 Cyclosporine~Ru(bpy)<sub>3</sub><sup>2+</sup> (svart lock), 1 flaska, 9 ml:  
 Ciklosporin märkt med ruteniumkomplex 5  $\mu$ g/l; fosfatbuffert 50 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 Cyclosporine

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.

## Avfallshantering:

P501 Innehållet/behållaren lämnas till en godkänd avfallsstation.

Produktsäkerhetsmärkningsen 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	84 dagar
i analysinstrumenten	56 dagar

## Provmaterial och beredning

Endast provmaterialen nedan analyserades och befanns godtagbara.

K<sub>2</sub>- och K<sub>3</sub>-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.

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. Provtagningsssystem från olika tillverkare kan innehålla olikartade material som i vissa fall kan påverka analysresultaten. Följ tillverkarens instruktioner vid hantering av prover i primärrör (provtagningsssystem).

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

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] 05889022190, Cyclosporine CalSet, för 6 x 1.0 ml
- [REF] 05889081190, PreciControl ISD, 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
- [REF] 11776576322, CalSet Vials, 2 x 56 tomma snäpplocksflaskor
- Allmän laboratorieutrustning
- Precisionspipetter (använd endast positiv 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.

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. Kalibratorerna och kontrollerna är ett helblodshemolysat och kan skilja sig en del från helblodsprover i fråga om utseende.

Steg	Tekniska anmärkningar
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 etikettförsett 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.	Obs! 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.	Obs! 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 ( $\geq 10000$ 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.
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 vid 20–25 °C. <b>Observera!</b> <b>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.</b> <b>Detta stöds genom att ciklosporinproverna körs i batch-läge: Baserat på en genomsnittlig provbearbetningstid i systemet kan inte fler än 35 ciklosporinprover laddas samtidigt per kalibrerad mätcell i analysinstrumentet.</b>

## Analys

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

Resuspension av mikropartiklarna sker automatiskt före användning. Läs in de analysens 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-lösning 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: Metoden har standardiserats mot referensstandarderna som är spårbara mot referensmaterial för ciklosporin efter vikt.

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.

## Cyclosporine 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.

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).

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

$$\text{ng/ml} \times 0.832 = \text{nmol/l}$$

## Interferenser

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

Kriterium: Nivå på resultat inom  $\pm 18.0$  ng/ml (koncentrationsintervall  $\leq 90.0$  ng/ml) eller inom  $\pm 20\%$  (koncentrationsintervall  $> 90.0$  ng/ml) av initialt värde.

## Endogena substanser:

Substans	Analyserad koncentration
Albumin	$\leq 12.0$ g/dl
Bilirubin	$\leq 1026$ µmol/l eller $\leq 60.0$ mg/dl
Biotin	$< 30.0$ ng/ml eller $< 123$ nmol/l
Kolesterol	$\leq 500$ mg/dl
HAMA	$\leq 50.0$ µg/ml
Hematokrit	15-60 %
IgG	$\leq 12.0$ g/dl
Intralipid	$\leq 1500$ mg/dl
Reumatoida faktorer	upp till 500 IU/ml

# Elecsys Cyclosporine

Substans	Analyserad koncentration
Urinsyra	≤ 20.0 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: Nivå på resultat inom ± 18.0 ng/ml (koncentrationsintervall ≤ 90.0 ng/ml) eller inom ± 20 % (koncentrationsintervall > 90.0 ng/ml) av initialt värde.

26 specialläkemedel testades också. En bindning till Itraconazol (INN international nonproprietary name, WHO) påvisades. Använd inte prover från patienter som får behandling med Itraconazol.

Läkemedel	Analyserad koncentration
Acyklovir	3.2 µg/ml
Amfotericin B	5.8 µg/ml
Ciprofloxacin	7.4 µg/ml
K <sub>2</sub> -EDTA	6 mg/ml
K <sub>3</sub> -EDTA	6 mg/ml
Erytromycin	20 mg/dl
Everolimus	60 ng/ml
Flukonazol	30 µg/ml
Flucytosin	40 µg/ml
Ganciklovir	1000 µg/ml
Gentamicin	12 mg/dl
Itrakonazol	50 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
Sirolimus	60 ng/ml
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

30.0–2000 ng/ml (definierat av detektionsgränsen och högsta värdet på masterkurvan). Värden under detektionsgränsen rapporteras som < 30.0 ng/ml. Värden över mätintervallet rapporteras som > 2000 ng/ml.

### Nedre mätgräns

Blankgräns, detektionsgräns och kvantifieringsgräns

Blankgräns = 20.0 ng/ml

Detektionsgräns = 30.0 ng/ml

Kvantifieringsgräns = 50.0 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 ≤ 20 %.

## Spädning

Prover med ciklosporinkoncentrationer över mätintervallet kan spädas manuellt 1:3 med Diluent Universal före den manuella förbehandlingsproceduren. Koncentrationen hos det spädda provet måste vara > 500 ng/ml.

Multiplitera resultatet med spädningsfaktorn efter manuell spädning.

## Referensvärden

Inget bestämt terapeutiskt område existerar för ciklosporin i helblod. Komplexiteten hos det kliniska tillståndet, individuella skillnader i sensitivitet för immunsuppressiva och nefrotoxiska effekter av ciklosporin, samtidig tillförsel av andra immunsuppressiva medel, typ av transplantat, tid efter transplantation och ett antal andra faktorer bidrar till olika krav för optimala ciklosporinblodnivåer. Individuella ciklosporinvärden 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 bestäms med Elecsys-reagens, prover och kontroller i ett protokoll (EP5-A2) från CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute): 2 körningar per dag i duplikat, vardera i 21 dagar (n = 84). Följande resultat erhöles:

Analysinstrumentet <b>cobas e 411</b>					
Prov	Medelvärd ng/ml	Repeterbarhet		Intermediär precision	
		SD ng/ml	CV %	SD ng/ml	CV %
HSP <sup>b)</sup> 1	63.3	2.45	3.9	5.80	9.2
HSP 2	146	4.57	3.1	10.2	7.0
HSP 3	391	13.9	3.5	23.3	6.0
HSP 4	951	29.4	3.1	44.8	4.7
HSP 5	1830	59.1	3.2	89.9	4.9
PC <sup>c)</sup> ISD1	65.0	1.96	3.0	4.87	7.5
PC ISD2	317	7.81	2.5	13.3	4.2
PC ISD3	1210	39.2	3.2	53.8	4.4

b) HSP = Human Sample Pool

c) PC = PreciControl

Analysinstrumenten <b>cobas e 601</b> och <b>cobas e 602</b>					
		Repeterbarhet		Intermediär precision	
Prov	Medelvärde ng/ml	SD ng/ml	CV %	SD ng/ml	CV %
HSP 1	64.0	2.75	4.3	4.12	6.4
HSP 2	146	4.36	3.0	7.29	5.0
HSP 3	400	12.5	3.1	19.1	4.8
HSP 4	973	23.0	2.4	40.4	4.2
HSP 5	1820	48.2	2.6	105	5.8
PC ISD1	69.0	2.82	4.1	3.63	5.3
PC ISD2	326	6.45	2.0	10.1	3.1
PC ISD3	1230	38.3	3.1	53.8	4.4

## Metodjämförelse

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

Antal uppmätta prover: 339

Passing/Bablok<sup>22</sup> Viktad linjär regression

$$y = 1.01x - 15.5 \quad y = 0.946x - 8.95$$

$$r = 0.857 \quad r = 0.977$$

Provkoncentrationerna låg mellan 30.7 och 1770 ng/ml.

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

Antal uppmätta prover: 352

Passing/Bablok<sup>22</sup> Viktad linjär regression

$$y = 1.091x + 2.08 \quad y = 1.092x + 1.87$$

$$r = 0.900 \quad r = 0.997$$

Provkoncentrationerna låg mellan 30.7 och 1912 ng/ml.

## Analytisk specificitet

En studie utfördes med Elecsys Cyclosporine-analysen baserad på rådgivning från CLSI-dokumentet EP7-A2.

Metabolit	Maximal koncentration av tillsatt metabolit ng/ml	Korsreaktivitet %
AM1	2000	2
AM19	2000	n. d. <sup>d)</sup>
AM1c	2000	n. d.
AM1c9	2000	n. d.
AM4n	2000	2
AM9	2000	6

d) n. d. = not detectable (ej spårbart)

Korsreaktiviteten angavs som "ej spårbar" om det erhållna värdet var lägre än analysens sensitivitet.

## Referenser

- Kahan BD. Cyclosporine. *New Engl J Med* 1989;321:1725-1738.
- Kahan BD. Cyclosporine: a revolution in transplantation. *Transplant Proc* 1999;31(1-2A):14S-15S.
- Naesens M, Kuypers DRJ, Sarwal M. Calcineurin inhibitor nephrotoxicity. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:481-508.
- Borel JF, Feurer C, Gubler HU, et al. Biological effects of cyclosporine A: a new antilymphocytic agent. *Agents Actions* 1994;6:468-475.

- Takahashi N, Hayano T, Suzuki M. Peptidyl-prolyl cis-trans isomerase is the cyclosporine A-binding protein cyclophilin. *Nature* 1989;337:473-475.
- Fischer G, Wittmann-Liebold B, Lang K, et al. Cyclophilin and peptidyl-prolyl cis-trans isomerase are probably identical proteins. *Nature* 1989;337:476-478.
- Flanagan WM, Corthesy B, Bram RJ, et al. Nuclear association of a T-cell transcription factor blocked by FK-506 and cyclosporin A. *Nature* 1991;352:803-807.
- Jain J, McCaffrey PG, Miner Z, et al. The T-cell transcription factor NFATp is a substrate for calcineurin and interacts with Fos and Jun. *Nature* 1993;365:352-355.
- Shaw KT, Ho AM, Raghavan A, et al. Immunosuppressive drugs prevent a rapid dephosphorylation of transcription factor NFAT1 in stimulated immune cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:11205-11209.
- Clipstone NA, Crabtree GR. Identification of calcineurin as a key signalling enzyme in T-lymphocyte activation. *Nature* 1992;357:695-697.
- O'Keefe SJ, Tamura J, Kincaid RL, et al. FK-506 and CsA-sensitive activation of the interleukin-2 promoter by calcineurin. *Nature* 1992;357:692-694.
- Emmel EA, Verweij CL, Durand DB, et al. Cyclosporin A specifically inhibits function of nuclear proteins involved in T cell activation. *Science* 1989;246:1617-1620.
- Novartis. Sandimmune Package Insert. Available at: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2010/050625s048,050573s034,050574s04-2lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/050625s048,050573s034,050574s04-2lbl.pdf) [Last accessed 01/03/2012].
- Cummins CL, Jacobsen W, Benet LZ. Unmasking the dynamic interplay between intestinal P-glycoprotein and CYP3A4. *J Pharmacol Exp Ther* 2002;300:1036-1045.
- Benet LZ, Cummins CL, Wu CY. Unmasking the dynamic interplay between intestinal efflux transporters and metabolic enzymes. *Int J Pharm* 2004;277:3-9.
- Anglicheau D, Legendre C, Beaune P, et al. Cytochrome P450 3A polymorphisms and immunosuppressive drugs: an update. *Pharmacogenomics* 2007;8(7):835-849.
- Myers BD, Ross J, Newton L, et al. Cyclosporine-associated chronic nephropathy. *N Engl J Med* 1984;311(11):699-705.
- Oellerich M, Armstrong VW, Schütz E, et al. Therapeutic drug monitoring of cyclosporine and tacrolimus. Update on Lake Louise Consensus Conference on cyclosporine and tacrolimus. *Clin Biochem* 1998;31:309-316.
- Kahan, BD. Therapeutic drug monitoring of cyclosporine: 20 years of progress. *Transplant Proc* 2004;36:378S-391S.
- Schiff J, Cole E, Cantarovich M. Therapeutic monitoring of calcineurin inhibitors for the nephrologist. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:374-384.
- Zhang Y, Zhang XD, Wang Y. Efficacy and safety of changing from cyclosporine C0 to C2 monitoring in stable recipients following renal transplantation: a prospective cohort study. *Transplant Proc* 2011;43(10):3697-3701.
- Bablok W, Passing H, Bender R, et al. A general regression procedure for method transformation. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry, Part III. *J Clin Chem Clin Biochem* 1988 Nov;26(11):783-790.

Mer information finns i användarhandboken för det aktuella analysinstrumentet, i respektive applikationsark samt i produktinformationen och 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.







# Elecsys Cyclosporine

**cobas**<sup>®</sup>

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-standarderna (för USA: se [dialog.roche.com](http://dialog.roche.com) för definition av symboler som används):

	Innehåll i förpackning
	Analysinstrument på vilka reagensen kan användas
	Reagens
	Kalibrator
	Volym efter spädning eller blandning
	Globalt artikelnummer

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

© 2020, Roche Diagnostics

 0123



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

+800 5505 6606

