

Data opracowania: wrzesień 2019

REF 09P3920

Należy ściśle przestrzegać podanych wytycznych. Nie można zagwarantować wiarygodności wyników testu w przypadku jakichkolwiek odstępstw od tych wytycznych.

Wyłącznie do użytku profesjonalnego w laboratorium.

## ■ NAZWA

Alinity i Cyclosporine

## ■ PRZEZNACZENIE

Alinity i Cyclosporine jest testem immunochemicznym z użyciem mikrocząstek i znacznika chemiluminescencyjnego (ang. Chemiluminescent Microparticle Immunoassay, CMIA), służącym do ilościowego oznaczania cyklosporyny w ludzkiej pełnej krwi na analizatorze Alinity i.

Test Alinity i Cyclosporine jest przeznaczony do stosowania jako badanie pomocnicze w ustalaniu postępowania z pacjentami po przeszczepie serca, wątroby i nerek, poddawanych terapii cyklosporyną.

## ■ WPROWADZENIE

Cyklosporyna, cykliczny undekapeptyd wytwarzany przez grzyby, jest silnym lekiem immunosupresyjnym.<sup>1</sup> Jest ona stosowana jako podstawowy lek w leczeniu immunosupresyjnym po przeszczepie narządów litych. Działanie immunosupresyjne polega na zakłócaniu transkrypcji genu IL-2 przez receptory komórek T.<sup>2</sup> Leczenie cyklosporyną w znacznym stopniu wydłużyło okres przeżycia po przeszczepie serca, wątroby i nerek.<sup>3, 4</sup>

Cyklosporyna może być podawana dożylnie lub doustnie. Stopień wchłaniania z przewodu pokarmowego zachodzi w różnym, trudnym do przewidzenia stopniu, i jest niecałkowite.<sup>5</sup> Biodostępność wzrasta w trakcie leczenia, toteż dawki doustne muszą być stopniowo zmniejszane, aby stężenie cyklosporyny we krwi utrzymywało się na stałym poziomie.<sup>6</sup> Określenie stężenia cyklosporyny we krwi jest pomocne w ustaleniu indywidualnej dawki dla pacjenta, dzięki czemu zapobiega się podawaniu zbyt niskich dawek, które są nieskuteczne, lub wystąpieniu objawów toksycznych po przedawkowaniu.<sup>7, 8</sup> Cyklosporyna jest niemal całkowicie metabolizowana w wątrobie. Za biotransformację cyklosporyny i jej metabolitów odpowiedzialne są enzymy cytochromu P-450. Do tej pory zidentyfikowano ponad 30 metabolitów cyklosporyny.<sup>9</sup> Wstępne dane wskazują, że metabolity cyklosporyny wykazują słabsze działanie immunosupresyjne oraz że są mniej toksyczne niż ich substancja macierzysta.<sup>10</sup>

Wiele leków wpływa na stężenia cyklosporyny we krwi. Leki te zmieniają stężenie cyklosporyny we krwi poprzez pobudzenie jej metabolizmu, zakłócanie jej metabolizmu lub upośledzanie jej wchłaniania. Tego typu interakcje pomiędzy cyklosporyną a danazolem, diltiazemem, erytromycyną, flukonazolem, itrakonazolem, ketokonazolem, metoklopramidem, nikardypiną, werapamillem, karbamazepiną, fenobarbitaliem, fenytoiną, rifampicyną oraz kotrimoksazolem zostały dobrze udokumentowane.<sup>11</sup>

Stosowanie cyklosporyny wiąże się z poważnymi toksycznymi działaniami ubocznymi, przede wszystkim z nefrotoksycznością i hepatotoksycznością.<sup>12, 13</sup> Do innych działań niepożądanych należą: biegunka, przerosł dziąseł, nudności, wymioty, hirsutyizm, drżenie mięśni oraz nadciśnienie tętnicze.<sup>14</sup> Niektóre badania potwierdzają korzyści monitorowania stężeń cyklosporyny, w tym zmniejszenie liczby przypadków ostrego odrzucenia przeszczepu potwierdzonego biopsją.<sup>15</sup>

## ■ ZASADA METODY

Test ten jest dwustopniowym zautomatyzowanym testem immunochemicznym, służącym do ilościowego oznaczania cyklosporyny w ludzkiej pełnej krwi z użyciem mikrocząstek i znacznika chemiluminescencyjnego (CMIA).

Przed rozpoczęciem automatycznej sekwencji na analizatorze Alinity i wykonywana jest ręczna obróbka wstępna, polegająca na przeprowadzeniu lizy próbki pełnej krwi przy użyciu odczynnika ułatwiającego rozpuszczanie, ekstrakcji przy użyciu odczynnika wytrącającego oraz jej odwirowaniu. Supernatant zostaje zlany do próbki na próbki po obróbce wstępnej dla oznaczeń z zakresu transplantologii (ang. Transplant Pretreatment Tube, próbki TPT), którą następnie umieszcza się w analizatorze Alinity i.

Badana próbka mieszana jest z paramagnetycznymi mikrocząstkami opłaszczonymi przeciwciałami przeciwko cyklosporynie oraz z rozcieńczalnikiem właściwym dla tego testu, a następnie poddawana jest inkubacji. Cyklosporyna obecna w próbce wiąże się z przeciwciałami przeciwko cyklosporynie opłaszczającymi mikrocząstki. Mieszanina jest przemywana. W celu utworzenia mieszaniny reakcyjnej dodawany jest koniugat zawierający znakowaną akrydyną cyklosporynę, a następnie mieszanina poddawana jest inkubacji. Po cyklu przemycia dodawany jest roztwór przygotowawczy Pre-Trigger Solution oraz roztwór wyzwalający reakcję Trigger Solution.

Natężenie sygnału powstałego w reakcji chemiluminescencji mierzone jest we względnej jednostce światła (RLU). Pomiedzy ilością cyklosporyny w próbce a wartością RLU zmierzoną przez układ optyczny występuje zależność odwrotnie proporcjonalna.

Dodatkowe informacje dotyczące systemu i technologii oznaczenia, patrz Instrukcja obsługi Alinity ci-series, rozdział 3.

## ■ ODCZYNNIKI

### Zawartość zestawu

Alinity i Cyclosporine Reagent Kit 09P39

Objętości (mL) podane w tabeli poniżej oznaczają objętość w jednym pojemniku.

REF	09P3920
Liczba testów w pojemniku	100
Liczba pojemników w zestawie	2
Liczba testów w zestawie	200
MICROPARTICLES	8.0 mL
CONJUGATE	12.0 mL
ASSAY SPECIFIC DILUENT	10.4 mL

**MICROPARTICLES** Zawiesina mikrocząstek opłaszczonych przeciwciałami (mysimi, monoklonalnymi) przeciwko cyklosporynie w buforze MOPS ze stabilizatorem białkowym (bydlęcym). Minimalne stężenie: 0.16% stałej masy. Środki konserwujące: azydek sodu oraz ProClin 950.

**CONJUGATE** Koniugat zawierający znakowaną akrydyną cyklosporynę w buforze cytrynianowym z detergentem. Minimalne stężenie: 0.60 ng/mL. Środek konserwujący: ProClin 300.


**ASSAY SPECIFIC DILUENT** Bufor MES oraz NaCl. Środek konserwujący: ProClin 300.

## Ostrzeżenia i środki ostrożności


- **IVD**
- Do diagnostyki *in vitro*
- **Rx ONLY**

## Środki bezpieczeństwa

**UWAGA:** Stosowanie tego produktu wymaga kontaktu z próbkami pochodzenia ludzkiego. Zaleca się, aby wszystkie materiały pochodzenia ludzkiego traktować jako potencjalnie zakaźne i obchodzić się z nimi zgodnie ze standardem OSHA dotyczącym patogenów przenoszonych drogą krwi (Standard on Bloodborne Pathogens). Podczas pracy z materiałami zawierającymi lub mogącymi zawierać czynniki zakaźne należy przestrzegać zasad bezpieczeństwa biologicznego właściwych dla poziomu BSL-2 lub innych odpowiednich praktyk związanych z bezpieczeństwem biologicznym.<sup>16-19</sup>

Poniższe ostrzeżenia i środki ostrożności odnoszą się do: <b>MICROPARTICLES</b>	
	
<b>UWAGA</b>	Zawiera kwas 4-morfolinopropanosulfonowy*, metyloizotiazolon oraz azydek sodu.
H317	Może powodować reakcję alergiczną skóry.
H316*	Powoduje lekkie podrażnienie skóry.
EUH032	W kontakcie z kwasami uwalnia bardzo toksyczny gaz.
<b>Zapobieganie</b>	
P261	Unikać wdychania mgły / pary / rozpylonej cieczy.
P272	Zanieczyszczonej odzieży ochronnej nie wynosić poza miejsce pracy.
P280	Stosować rękawice ochronne / odzież ochronną / ochronę oczu.
<b>Reagowanie</b>	
P302+P352	W PRZYPADKU KONTAKTU ZE SKÓRĄ: Umyć dużą ilością wody.
P333+P313	W przypadku wystąpienia podrażnienia skóry lub wysypki: Zasięgnąć porady / zgłosić się pod opiekę lekarza.
P362+P364	Zdjąć zanieczyszczoną odzież i wyprać przed ponownym użyciem.
<b>Usuwanie</b>	
P501	Zawartość / pojemnik usuwać zgodnie z miejscowymi przepisami.

\* Nie dotyczy w przypadku wdrożenia rozporządzenia WE 1272/2008 (CLP) lub normy komunikowania o zagrożeniach OSHA Hazard Communication 29 CFR 1910.1200 (HCS) 2012.

Poniższe ostrzeżenia i środki ostrożności odnoszą się do: <b>CONJUGATE</b> / <b>ASSAY SPECIFIC DILUENT</b>	
	
<b>UWAGA</b>	Zawiera metyloizotiazolon.
H317	Może powodować reakcję alergiczną skóry.
<b>Zapobieganie</b>	
P261	Unikać wdychania mgły / pary / rozpylonej cieczy.
P272	Zanieczyszczonej odzieży ochronnej nie wynosić poza miejsce pracy.
P280	Stosować rękawice ochronne / odzież ochronną / ochronę oczu.

<b>Reagowanie</b>	
P302+P352	W PRZYPADKU KONTAKTU ZE SKÓRĄ: Umyć dużą ilością wody.
P333+P313	W przypadku wystąpienia podrażnienia skóry lub wysypki: Zasięgnąć porady / zgłosić się pod opiekę lekarza.
P362+P364	Zdjąć zanieczyszczoną odzież i wyprać przed ponownym użyciem.
<b>Usuwanie</b>	
P501	Zawartość / pojemnik usuwać zgodnie z miejscowymi przepisami.

Najnowsze informacje dotyczące zagrożeń, patrz karta charakterystyki produktu.

Karty charakterystyki są dostępne na stronie internetowej [www.abbotttdiagnostics.com](http://www.abbotttdiagnostics.com) lub u przedstawiciela regionalnego. Szczegółowy opis środków bezpieczeństwa, jakie należy zachować podczas obsługi analizatora, patrz Instrukcja obsługi Alinity ci-series, rozdział 8.

## Postępowanie z odczynnikami

- Po otrzymaniu, przed pierwszym otwarciem należy delikatnie odwrócić zestaw odczynnikowy o pełne 180 stopni, 5 razy zielonym paskiem na etykiecie skierowanym do góry, a następnie 5 razy - zielonym paskiem do dołu. Dzięki temu płyn pokryje wszystkie ścianki buteleczek znajdujących się w pojemnikach. Podczas transportu odczynników mikrocząstki mogą osiadać na kapturku.
  - Zaznaczyć odpowiednie pole na zestawie odczynników, aby poinformować innych użytkowników, iż odczynniki zostały wymieszane poprzez odwracanie zestawu do góry dnem.
- Po wymieszaniu pojemniki odczynnikowe należy przed użyciem pozostawić przez 1 godzinę w pozycji pionowej, aby ewentualne pęcherzyki powietrza uległy rozpuszczeniu.
- W przypadku upuszczenia pojemnika odczynnikowego należy przed użyciem pozostawić go przez 1 godzinę w pozycji pionowej, aby ewentualne pęcherzyki powietrza uległy rozpuszczeniu.

Odczynniki są podatne na spienienie lub powstawanie pęcherzyków powietrza. Obecność pęcherzyków powietrza może zakłócać wykrywanie poziomu odczynnika w pojemniku, skutkując pobraniem niewystarczającej objętości odczynnika, co może negatywnie wpływać na uzyskane wyniki.

Szczegółowy opis środków bezpieczeństwa dotyczących postępowania z odczynnikami, jakie należy zachować podczas obsługi analizatora, patrz Instrukcja obsługi Alinity ci-series, rozdział 7.

## Przechowywanie odczynników

	Temperatura przechowywania	Maksymalny okres przechowywania	Dodatkowe zasady przechowywania
<b>Przed pierwszym otwarciem</b>	2 do 8 °C	Do daty ważności	Przechowywać w pozycji pionowej. Jeśli pojemnik nie znajduje się w pozycji pionowej, należy delikatnie odwrócić pojemnik do góry dnem 10 razy i przed użyciem umieścić go w pozycji pionowej na 1 godzinę.
<b>Na pokładzie analizatora</b>	W temperaturze panującej w analizatorze	12 dni	

	Temperatura przechowywania	Maksymalny okres przechowywania	Dodatkowe zasady przechowywania
Po otwarciu	2 do 8 °C	Do daty ważności	Przechowywać w pozycji pionowej. Jeśli pojemnik nie jest przechowywany w pozycji pionowej poza analizatorem, taki pojemnik należy wyrzucić. Nie należy ponownie stosować oryginalnych korków odczynnikowych lub korków zamiennych w związku z ryzykiem zanieczyszczenia oraz pogorszenia jakości działania odczynnika.

Odczynniki można przechowywać zarówno w analizatorze, jak i poza nim. Jeśli odczynniki zostały wyjęte z analizatora, należy przechowywać je z nałożonymi nowymi korkami zamiennymi w pozycji pionowej w temp. 2 do 8 °C. W przypadku odczynników przechowywanych poza analizatorem zaleca się je przechowywać na oryginalnych tackach lub w pudełkach w celu zapewnienia, że pozostaną one w pozycji pionowej.

Informacje dotyczące wyładunku odczynników, patrz Instrukcja obsługi Alinity ci-series, rozdział 5.

#### Cechy wskazujące na rozkład odczynników

Jeśli wystąpi błąd kalibracji lub wartość oznaczenia kontroli znajdzie się poza podanym zakresem, może to wskazywać na rozkład odczynników. Wyniki testu uzyskane z użyciem takich odczynników są nieważne i należy powtórzyć oznaczenie próbek. Może być konieczne powtórne przeprowadzenie kalibracji testu.

Informacje dotyczące rozwiązywania problemów, patrz Instrukcja obsługi Alinity ci-series, rozdział 10.

### PROCEDURA DOTYCZĄCA ANALIZATORA

Przed rozpoczęciem oznaczenia w analizatorze Alinity i należy zainstalować plik oznaczenia Alinity i Cyclosporine.

Szczegółowe informacje dotyczące instalacji plików oznaczeń oraz przeglądania i edytowania parametrów oznaczeń, patrz Instrukcja obsługi Alinity ci-series, rozdział 2.

Informacje dotyczące drukowania parametrów oznaczeń, patrz Instrukcja obsługi Alinity ci-series, rozdział 5.

Szczegółowy opis procedur systemu, patrz Instrukcja obsługi Alinity ci-series.

#### Zamienne jednostki wyników

Aby wybrać jednostkę zamienną, należy zmienić parametr oznaczenia „Jednostki wyniku”.

Wzór na przeliczenie jednostek:

(Stężenie w jednostce domyślnej) x (Współczynnik przeliczeniowy) = (Stężenie w jednostce zamiennej)

Domyślna jednostka wyniku	Współczynnik przeliczeniowy	Zamienna jednostka wyniku
ng/mL	1.0	µg/L
	0.831525	nmol/L

### POBIERANIE PRÓBEK I PRZYGOTOWANIE ICH DO ANALIZY

#### Typy próbek

Podany poniżej typ próbek został zweryfikowany do stosowania w tym teście.

Inne typy próbek oraz typy probówek do pobierania materiału nie zostały zweryfikowane do stosowania w tym teście.

Typy próbek	Probówki do pobierania materiału
Pełna krew	EDTA

- Zaleca się, aby na etykiecie umieszczonej na probówce zapisać zarówno czas pobrania próbki, jak i czas podania ostatniej dawki leku.
- Płynne antykoagulanty mogą dawać efekt rozcieńczenia, powodując uzyskiwanie niższych wartości stężeń dla poszczególnych próbek.

Analizator nie zapewnia możliwości weryfikowania typów próbek.

Osoba przeprowadzająca badanie powinna sprawdzić, czy w danym oznaczeniu zastosowano prawidłowy typ próbek.

#### Właściwości badanych próbek

- Nie należy stosować:
  - próbek inaktywowanych termicznie
  - próbek z widocznym zanieczyszczeniem mikrobiologicznym
- Aby zapobiec zanieczyszczeniu krzyżowemu, zaleca się stosowanie jednorazowych pipet lub końcówek do pipet.

#### Przygotowanie do badania

- Należy przestrzegać zaleceń producenta probówek dotyczących obchodzenia się z probówkami do pobierania materiału.

Zamrożone próbki przygotować w następujący sposób:

- Przed rozpoczęciem mieszania zamrożone próbki muszą być całkowicie rozmrożone.
- Rozmrożone próbki dokładnie wytrząsać na worteksie ustawionym na wolne obroty lub wymieszać poprzez ich 10-krotne odwracanie do góry dnem.
- Próbki należy ocenić wzrokowo. Jeśli zaobserwowano rozwarstwienie, próbki należy wymieszać aż do uzyskania jednorodnej zawiesiny.
- Niedokładne wymieszanie próbek może spowodować uzyskanie niespójnych wyników.

Wskazówki dotyczące przygotowywania, patrz „Procedura ręcznej obróbki wstępnej” w rozdziale „PROCEDURA” w niniejszej instrukcji używania.

#### Przechowywanie próbek

Typ próbki	Temperatura	Maksymalny okres przechowywania
Pełna krew	2 do 8 °C	7 dni

Jeśli oznaczenie nie zostanie przeprowadzone w ciągu maksymalnego okresu przechowywania w temp. 2 do 8 °C, próbki przechowywać w stanie zamrożonym (temp. -10 °C lub niższa). Unikać więcej niż 3 cykli zamrażania/rozmarzania.

Po rozmrożeniu badane próbki należy dokładnie wymieszać w celu zapewnienia spójności wyników.

Po zakończeniu badania usunąć wszelkie pozostałości próbek poddanych obróbce wstępnej. Nie można ponownie zlecić oznaczeń Alinity i Cyclosporine. Powtórka oznaczenia wymaga powtórnego przeprowadzenia procedury ręcznej obróbki wstępnej, opisanej w rozdziale „PROCEDURA” w niniejszej instrukcji używania.

#### Transportowanie próbek

Badane próbki należy zapakować i oznakować zgodnie z odpowiednimi lokalnymi, krajowymi i międzynarodowymi przepisami dotyczącymi transportu próbek klinicznych i substancji zakaźnych. Przestrzegać podanych powyżej warunków przechowywania.

### PROCEDURA

#### Materiały dostarczone

09P39 Alinity i Cyclosporine Reagent Kit

#### Materiały wymagane, lecz niedostarczone

- Alinity i Cyclosporine - plik oznaczenia
- 09P3940 Alinity i Cyclosporine Whole Blood Precipitation Reagent Kit
- 1P06 Transplant Pretreatment Tubes
- 09P3901 Alinity i Cyclosporine Calibrators
- Kontrole zawierające cyklosporynę
- Wytrząsarka typu worteks

- Mikrowirówka laboratoryjna
- Polipropylenowe probówki wirówkowe kompatybilne z mikrowirówką laboratoryjną
- Alinity Pre-Trigger Solution
- Alinity Trigger Solution
- Alinity i-series Concentrated Wash Buffer
- Precyzyjne mikropipety
- Precyzyjny dozownik lub odpowiednik
- Końcówki Combitips o poj. 2.5 mL, lub odpowiednik, do precyzyjnego dozownika
- Pipety lub końcówki (opcjonalnie), służące do dozowania objętości wyszczególnionych na ekranie zleceń badań pacjenta lub kontroli

Informacje na temat materiałów wymaganych do obsługi analizatora, patrz Instrukcja obsługi Alinity ci-series, rozdział 1.

Informacje na temat materiałów wymaganych do wykonania procedur konserwacyjnych, patrz Instrukcja obsługi Alinity ci-series, rozdział 9.

### Procedura ręcznej obróbki wstępnej

Test Alinity i Cyclosporine wymaga przeprowadzenia ręcznej obróbki wstępnej wszystkich próbek pełnej krwi pobranych od pacjentów, kalibratorów Alinity i Cyclosporine Calibrators oraz kontroli zawierających cyklosporynę.

Należy stosować wyłącznie odczynnik wytrącający dla pełnej krwi Alinity i Cyclosporine Whole Blood Precipitation Reagent Kit (09P3940).

Po rozpoczęciu procedury ręcznej obróbki wstępnej wszystkie kroki należy wykonać bezpośrednio jeden po drugim.

**Uwaga:** Jeśli próbka wymaga rozcieńczenia, należy ją rozcieńczyć przed rozpoczęciem ręcznej obróbki wstępnej. Patrz rozdział „Procedury rozcieńczania próbek” w niniejszej instrukcji używania.

**Ostrzeżenie:** Do przeprowadzania obróbki wstępnej próbek, w których oznaczana będzie cyklosporyna w analizatorze Alinity i, należy stosować wyłącznie probówki TPT (ang. Transplant Pretreatment Tubes, nr kat. 1P06). Niezastosowanie probówek TPT w teście Alinity i Cyclosporine może negatywnie wpłynąć na wiarygodność wyników innych oznaczeń Alinity.

**Uwaga:** Instrukcje z opisem poszczególnych kroków obróbki wstępnej „Cyclosporine Sample Pretreatment Guide” są dostępne w Bibliotece technicznej na stronie internetowej [www.corelaboratory.abbott](http://www.corelaboratory.abbott) lub u przedstawiciela firmy Abbott.

Procedura ręcznej obróbki wstępnej

**Uwaga:** W celu uzyskania optymalnych wyników w teście Alinity i Cyclosporine należy dokładnie wykonać opisane poniżej kroki ręcznej obróbki wstępnej.

1. Każdą próbkę (badaną próbkę, kalibrator lub kontrolę) dokładnie **wymieszać** poprzez powolne odwracanie pojemnika do góry dnem **5-10** razy. W przypadku starszych próbek pełnej krwi czas mieszania może być dłuższy. Zaleca się, aby próbki ocenić wzrokowo w celu upewnienia się, czy próbka została właściwie wymieszana.

2. Niezwłocznie po wymieszanu **dokładnie odmierzyć 200 µL** każdej próbki do probówki mikrowirówkowej lub odpowiadającej jej polipropylenowej probówki wirówkowej (np. okrągłodennej). Dla każdej próbki stosować inną probówkę.

**Uwaga:** Do aspiracji objętości **200 µL** każdorazowo **należy** stosować nową końcówkę pipety. Nie wycierać końcówki pipety. Nie pobierać większej objętości próbki. Nie stosować ponownie końcówek pipet pomiędzy powtórными aspiracjami. Nie zaleca się stosowania pipet bezpośredniego wyporu (ang. positive displacement), uprzedniego zwilżania końcówki pipety oraz pipetowania odwrotnego, gdyż może to prowadzić do generowania błędów i zwiększenia nieprecyzyjności testu.

3a. **Ustawić** precyzyjny dozownik (pipeta powtarzalna) na odczytanie **100 µL**. **Napełnić** dozownik wystarczającą objętością odczynnika ułatwiającego rozpuszczanie dla pełnej krwi Alinity i Cyclosporine Whole Blood Solubilization Reagent z małej butelki oznakowanej pomarańczową etykietą.

**Usunąć** pęcherzyki powietrza z dozownika, odcierając niewielką ilość odczynnika ułatwiającego rozpuszczanie do odpowiedniego zbiornika na odpady.

3b. **Dodać 100 µL** odczynnika ułatwiającego rozpuszczanie dla pełnej krwi Alinity i Cyclosporine Whole Blood Solubilization Reagent do każdej probówki wirówkowej, dotykając końcówką strzykawki do ścianki probówki.

4a. **Ustawić** precyzyjny dozownik (pipeta powtarzalna) na odczytanie **400 µL**. **Napełnić** dozownik wystarczającą objętością odczynnika wytrącającego dla pełnej krwi Alinity i Cyclosporine Whole Blood Precipitation Reagent z dużej butelki oznakowanej pomarańczową etykietą.

**Usunąć** pęcherzyki powietrza z dozownika, odcierając niewielką ilość odczynnika wytrącającego do odpowiedniego zbiornika na odpady.

**Uwaga:** Odczynnik wytrącający dla pełnej krwi Alinity i Cyclosporine Whole Blood Precipitation Reagent jest substancją o wysokiej lotności. Aby zapobiec jego wyparowaniu, buteleczka z odczynnikiem musi być szczelnie zamknięta, gdy nie jest stosowana.

4b. **Dodać 400 µL** odczynnika wytrącającego dla pełnej krwi Alinity i Cyclosporine Whole Blood Precipitation Reagent do każdej probówki wirówkowej, dotykając końcówką strzykawki do ścianki probówki.

4c. **Zamknąć** wszystkie probówki wirówkowe za pomocą korków i wytrząsać na wortalce po dodaniu do nich odczynnika wytrącającego dla pełnej krwi Alinity i Cyclosporine Whole Blood Precipitation Reagent.

4d. Energicznie **wytrząsać na wortalce** przez **5-10** sekund. Użyć maksymalnych ustawień wytrząsarki.

**Uwaga:** Wymagana jest wzrokowa ocena zawartości, aby upewnić się, że mieszanina próbek, odczynnika ułatwiającego rozpuszczanie oraz odczynnika wytrącającego jest jednolita, równo wymieszana i jednorodna.

Na dnie probówki nie powinna osadzić się niewymieszana część roztworu. Jeśli w probówce pozostała niewymieszana próbka, probówkę należy odwrócić do góry dnem i uderzać w jej dno, a następnie ponownie wymieszać próbkę na wytrząsarce typu wortalce. Powyższa sytuacja wskazuje, iż pierwsze mieszanie było niewystarczające. Nie wszystkie wytrząsarki typu wortalce zapewniają odpowiednie wymieszanie.

5. **Wstawić** każdą probówkę do mikrowirówki, dbając o wyważenie wirnika. W razie potrzeby można wstawić dodatkową probówkę dla zapewnienia odpowiedniego balansu. Jednorazowo wirowaniu można poddać wyłącznie parzystą liczbę próbek.

Probówki wirować przez co najmniej 4 minuty przy wartości > 9500 x g RCF lub 38 500 g-minut.

6. **Wyjąć** każdą probówkę z wirówki i **sprawdzić**, czy znajduje się w niej dobrze uformowany osad i czysty supernatant.

7. **Zdjąć korek** z każdej probówki i **zdekantować** (zlać) supernatant do **probówki TPT**, gdy system Alinity i jest gotowy do przyjęcia próbek.

**Ostrzeżenie:** Nie naruszyć osadu. **Nie pipetować supernatantu**, aby nie spowodować naruszenia osadu.

**Uwaga:** Dla każdej próbki stosować inną probówkę TPT.



**Ostrzeżenie:** Do przeprowadzania obróbki wstępnej próbek, w których oznaczana będzie cyklosporyna w analizatorze Alinity i, należy stosować wyłącznie próbówki TPT (ang. Transplant Pretreatment Tubes, nr kat. 1P06). Niezastosowanie próbek TPT w teście Alinity i Cyclosporine może negatywnie wpłynąć na wiarygodność wyników innych oznaczeń Alinity.

8. Probówkę TPT **wytrząsać na wortexie** przez **5-10** sekund.

9. **Przenieść** probówkę TPT do statywu na próbki analizatora Alinity i.

**Uwaga:** Wstawić probówkę TPT do statywu w taki sposób, aby dotykała dna statywu.

Po zakończeniu badania usunąć wszelkie pozostałości próbek poddanych obróbce wstępnej. Nie można ponownie zlecić oznaczeń Alinity i Cyclosporine. Przeprowadzenie powtórnego oznaczenia wymaga powtórzenia procedury ręcznej obróbki wstępnej.

## Wykonanie oznaczenia

Szczegółowy opis wykonania oznaczenia, patrz Instrukcja obsługi Alinity ci-series, rozdział 5.

- W przypadku stosowania próbek pierwotnych lub próbek do porcjowania należy upewnić się, czy dostępna jest dostateczna objętość badanego materiału, patrz Instrukcja obsługi Alinity ci-series, rozdział 4.
- Z tej samej próbki TPT można pobrać materiał do nie więcej niż 12 powtórek.
  - Wszystkie próbki poddane obróbce wstępnej (badane próbki, kalibratory lub kontrole) należy oznaczyć w ciągu 3 minut od momentu złania ich do próbek TPT i umieszczenia w systemie Alinity i.
  - W przypadku stosowania próbek TPT należy posłużyć się wskaźnikiem poziomu próbki, aby upewnić się, czy dostępna jest dostateczna objętość materiału pobranego od pacjenta do oznaczeń w teście Alinity i Cyclosporine.
- Informacje dotyczące stosowania, patrz instrukcja używania kalibratorów Alinity i Cyclosporine Calibrators. Informacje dotyczące przygotowywania kalibratorów, patrz rozdział „Procedura ręcznej obróbki wstępnej” w niniejszej instrukcji używania.
- Informacje dotyczące ogólnych procedur operacyjnych, patrz Instrukcja obsługi Alinity ci-series, rozdział 5.
- W celu optymalnego wykonania oznaczeń istotne jest przeprowadzanie rutynowej konserwacji opisanej w Instrukcji obsługi Alinity ci-series, rozdział 9. Jeśli wymagają tego procedury obowiązujące w danym laboratorium, konserwację należy przeprowadzać częściej.

## Procedury rozcieńczania próbek

Próbki o wartości cyklosporyny przekraczającej 1500.0 ng/mL (1247.3 nmol/L) oflagowane są kodem „> 1500.0 ng/mL” („> 1247.3 nmol/L”) i mogą zostać rozcieńczone przy zastosowaniu procedury rozcieńczania ręcznego.

### Procedura rozcieńczania ręcznego

Sugerowane rozcieńczenie: 1:2

**Próbkę należy rozcieńczyć przed rozpoczęciem obróbki wstępnej.**

Dodać 150 µL próbki do 150 µL kalibratora Alinity i Cyclosporine Calibrator A, a następnie przeprowadzić procedurę ręcznej obróbki wstępnej, opisaną w rozdziale „PROCEDURA” w niniejszej instrukcji używania.

Osoba przeprowadzająca oznaczenie musi wprowadzić współczynnik rozcieńczenia w zakładce Próbkę lub Kontrola na ekranie Utwórz zlecenie. System wykorzysta ten współczynnik rozcieńczenia do automatycznego wyliczenia stężenia próbki, a następnie poda wynik. Przed zastosowaniem współczynnika rozcieńczenia wynik powinien wynosić > 200.0 ng/mL (> 166.3 nmol/L).

Jeśli osoba przeprowadzająca oznaczenie nie wprowadzi współczynnika rozcieńczenia, przed wydaniem wyniku uzyskaną wartość należy pomnożyć przez odpowiedni współczynnik rozcieńczenia. Jeśli wynik uzyskany po rozcieńczeniu próbki wynosi mniej niż 200.0 ng/mL (166.3 nmol/L), nie należy podawać wyniku. Powtórzyć oznaczenie z przeprowadzeniem odpowiedniego rozcieńczenia.

Szczegółowe informacje dotyczące zlecania rozcieńczeń, patrz Instrukcja obsługi Alinity ci-series, rozdział 5.

## Kalibracja

Instrukcje dotyczące przeprowadzania kalibracji, patrz Instrukcja obsługi Alinity ci-series, rozdział 5.

W celu oceny kalibracji testu należy oznaczyć kontrole o każdej wartości cyklosporyny.

Gdy kalibracja zostanie zaakceptowana i zapisana, wszystkie kolejne próbki mogą być oznaczane bez dalszej kalibracji, chyba że:

- Zastosowany zostanie zestaw odczynników o nowym numerze partii.
- Wyniki codziennej kontroli jakości wykraczają poza statystycznie wyznaczone zakresy kontroli jakości, stosowane do monitorowania i kontroli działania systemu, zgodnie z opisem w rozdziale „Procedury kontroli jakości” w niniejszej instrukcji używania.
  - Jeśli statystycznie wyznaczone zakresy kontroli jakości nie są dostępne, kalibracja nie powinna być przeprowadzana rzadziej niż co 30 dni.

Oznaczenie to może wymagać przeprowadzenia powtarznej kalibracji po zakończeniu czynności konserwacyjnych krytycznych części lub podzespołów lub czynności serwisowych.

## Procedury kontroli jakości

Zalecany wymogi dotyczący kontroli testu Alinity i Cyclosporine jest wykonywanie oznaczenia pojedynczej próbki kontroli dla każdej wartości stężenia co 24 godziny, każdego dnia stosowania.

Dodatkowe oznaczenia kontroli można przeprowadzać zgodnie z lokalnymi i/lub ogólnokrajowymi regulacjami lub wymogami akredytacyjnymi, a także zgodnie z przepisami kontroli jakości obowiązującymi w danym laboratorium.

Aby wyznaczyć statystyczne zakresy dla oznaczeń kontroli, każde laboratorium powinno określić własne stężenie docelowe oraz zakresy stężeń dla nowych partii kontroli dla każdego, znaczącego klinicznie poziomu. Można je wyznaczyć poprzez przeprowadzenie serii co najmniej 20 oznaczeń w ciągu kilku (3-5) dni oraz zastosowanie raportowanych wyników do wyznaczenia oczekiwanej wartości średniej (stężenie docelowe) oraz odchylenia od tej średniej (zakresu) dla danego laboratorium. W celu uzyskania reprezentatywnych danych dotyczących prawidłowego działania systemu w przyszłości w badaniu tym należy uwzględnić czynniki, będące przyczyną uzyskania potencjalnych odchyleń od norm, do których należą:

- różne zapisane kalibracje
- różne partie odczynników
- różne partie kalibratorów
- różne moduły robocze (jeśli dotyczy)
- punkty pomiarowe uzyskane o różnych porach dnia

Informacje lub ogólne zalecenia dotyczące kontroli można znaleźć w opublikowanych wytycznych, na przykład dokumencie Instytutu ds. Standardów Klinicznych i Laboratoryjnych (Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI) C24, 4. wyd., lub innych opublikowanych wytycznych w sprawie ogólnych zaleceń dotyczących kontroli jakości.<sup>20</sup>

- Jeśli wymagane jest częstsze monitorowanie wartości kontroli, należy postępować zgodnie z przyjętymi w danym laboratorium procedurami kontroli jakości.

- Jeśli wyniki kontroli jakości nie spełniają kryteriów zdefiniowanych przez dane laboratorium jako akceptowalne, uzyskane wyniki próbek mogą być wątpliwe. Należy postępować zgodnie z procedurami kontroli jakości obowiązującymi w danym laboratorium. Może być konieczne powtórne przeprowadzenie kalibracji testu. Informacje dotyczące rozwiązywania problemów, patrz Instrukcja obsługi Alinity ci-series, rozdział 10.
- Po każdej zmianie partii odczynnika lub kalibratora należy ocenić wyniki kontroli jakości i kryteria dopuszczalności.

Kontrole należy stosować zgodnie z wytycznymi i zaleceniami ich wytwórcy. Zakresy wartości stężeń podane w instrukcji używania kontroli należy traktować wyłącznie jako wartości orientacyjne. W przypadku zastosowania dowolnego materiału kontrolnego laboratorium powinno upewnić się, że matryca zastosowana do wytworzenia materiału kontrolnego jest odpowiednia do zastosowania w danym teście, zgodnie z instrukcją używania tego testu.

#### Wytyczne dotyczące kontroli jakości

Wytyczne dotyczące praktyk laboratoryjnych w zakresie kontroli jakości, patrz „Basic QC Practices” autorstwa dr Jamesa O Westgarda.<sup>21</sup>

#### Weryfikacja założeń dotyczących charakterystyki testu

Opisy protokołów służących weryfikacji założeń dotyczących charakterystyki testu podanych w instrukcji używania, patrz rozdział „Weryfikacja założeń dotyczących charakterystyki testu” w Instrukcji obsługi Alinity ci-series.

## WYNIKI

### Obliczenia

Test Alinity i Cyclosporine wykorzystuje metodę redukcji danych z zastosowaniem 4-parametrowego pasowania ważonej krzywej logistycznej (4PLC, Y-weighted) w celu wygenerowania krzywej kalibracji i wyników.

Informacje na temat zamiennych jednostek wyników, patrz rozdział „PROCEDURA DOTYCZĄCA ANALIZATORA, Zamienne jednostki wyników” w niniejszej instrukcji używania.

### Wyniki flagowane

Niektóre wyniki mogą być opatrzone dodatkową informacją w polu Flagi. Informacje dotyczące opisów flag pojawiających się w tym polu, patrz Instrukcja obsługi Alinity ci-series, rozdział 5.

### Przedział wartości raportowanych

W oparciu o reprezentatywne dane dla granicy oznaczalności (LoQ) oraz granicy wykrywalności (LoD), poniżej przedstawiono zakresy, w obrębie których uzyskane wyniki mogą być raportowane, zgodnie z definicjami podanymi w dokumencie CLSI EP34, 1. wyd.<sup>22</sup>

	ng/mL	nmol/L
Analityczny zakres pomiarowy (AMI) <sup>a</sup>	18.0 - 1500.0	15.0 - 1247.3
Rozszerzony zakres pomiarowy (EMI) <sup>b</sup>	1500.0 - 3000.0	1247.3 - 2494.6
Przedział wartości raportowanych <sup>c</sup>	5.9 - 3000.0	4.9 - 2494.6

<sup>a</sup> Analityczny zakres pomiarowy (ang. Analytical Measuring Interval, AMI): Analityczny zakres pomiarowy obejmuje wartości od LoQ do górnej wartości granicy oznaczalności (ULoQ). Wyznaczony jest przez zakres wartości wyrażonych w ng/mL (nmol/L), który spełnia dopuszczalne wymogi odnoszące się do liniowości, nieprecyzyjności oraz błędu systematycznego.

<sup>b</sup> Rozszerzony zakres pomiarowy (ang. Extended Measuring Interval, EMI): Rozszerzony zakres pomiarowy obejmuje wartości od ULoQ do wartości ULoQ pomnożonej przez współczynnik rozcieńczenia. Wartość ta odzwierciedla współczynnik rozcieńczenia w stosunku 1:2.

<sup>c</sup> Przedział wartości raportowanych obejmuje wartości od LoD do górnej granicy rozszerzonego zakresu pomiarowego.

UWAGA: Domyślna dolna wartość liniowości w pliku oznaczenia odpowiada wartości 5.9 ng/mL (4.9 nmol/L).

## OGRANICZENIA PROCEDURY

- Do próbek pełnej krwi nie należy stosować kubeczków na próbki Alinity ci-series Sample Cup. Dalsze informacje, patrz rozdział „Wykonanie oznaczenia” w niniejszej instrukcji używania.
- Wyniki powinny być rozpatrywane w połączeniu z innymi danymi, takimi jak np.: objawy kliniczne, wyniki innych badań czy rozpoznanie kliniczne.
- Jeśli wyniki oznaczeń cyklosporyny są niespójne z obrazem klinicznym, zaleca się przeprowadzenie dodatkowego badania.
- Stężenie cyklosporyny w danej próbce, wyznaczone przy użyciu testów pochodzących od różnych wytwórców, może mieć różne wartości ze względu na różnice w metodach oznaczeń oraz swoistości odczynników.
- Nie zbadano potencjalnych interferencji w przypadku substancji innych niż podano w rozdziale „SZCZEGÓŁOWA CHARAKTERYSTYKA TESTU, Interferencje” w niniejszej instrukcji używania.
- Testy immunochemiczne są nieswoiste i powodują reakcje krzyżowe z metabolitami. W sytuacjach, w których wydalanie cyklosporyny jest zaburzone (np. podczas cholestazy), może dojść do gromadzenia się metabolitów cyklosporyny. Może to wpłynąć na raportowane stężenie cyklosporyny. W takich przypadkach należy rozważyć użycie swoistej metody [np. chromatografia cieczowa-spektrometria mas/spektrometria mas (LC/MS/MS)]. Szacunkowa ocena reaktywności krzyżowej testu Alinity i Cyclosporine dla niektórych metabolitów cyklosporyny, patrz rozdział „SZCZEGÓŁOWA CHARAKTERYSTYKA TESTU, Swoistość analityczna”.
- Próbkę pobraną od pacjentów, którym w celach diagnostycznych lub leczniczych podawano preparaty mysich przeciwciał monoklonalnych, mogą zawierać ludzkie przeciwciała skierowane przeciw przeciwciałom mysim (ang. human anti-mouse antibodies, HAMA). Próbkę te mogą wykazywać fałszywie zawyżone lub zaniżone wyniki, jeśli są oznaczane przy użyciu zestawów takich jak Alinity i Cyclosporine, wykorzystujących mysie przeciwciała monoklonalne. W celu postawienia rozpoznania konieczne może być uzyskanie dodatkowych informacji.<sup>23, 24</sup>
- Przeciwciała heterofilne w ludzkiej surowicy mogą reagować z immunoglobulinami zawartymi w odczynnikach, zakłócając przebieg testów immunologicznych *in vitro*. Pacjenci, którzy mają stały kontakt ze zwierzętami lub produktami na bazie surowic zwierzęcych, mogą być narażeni na tego typu interferencje, a uzyskane wyniki mogą być nieprawidłowe. W celu postawienia rozpoznania konieczne może być uzyskanie dodatkowych informacji.<sup>25</sup>

## WARTOŚCI OCZEKIWANE

Zaleca się, aby każde laboratorium wyznaczyło własny zakres referencyjny właściwy dla danej szerokości geograficznej i badanej populacji.

W przypadku oznaczeń cyklosporyny w pełnej krwi brak jest dokładnie wyznaczonych zakresów terapeutycznych. Optymalne wartości cyklosporyny we krwi zależą od stopnia złożoności stanu klinicznego pacjenta, różnic osobniczych we wrażliwości na immunosupresyjne oraz nefrotoksyczne działanie cyklosporyny, jednoczesnego podawania innych immunosupresantów, rodzaju przeszczepu, czasu po przeszczepie oraz wielu innych czynników. A zatem poszczególne wartości cyklosporyny nie mogą być stosowane jako wyłączny wskaźnik do zmiany sposobu dawkowania, a każdy z pacjentów powinien zostać poddany dokładnej ocenie klinicznej przed wprowadzeniem zmian w sposobie dawkowania. Każdy użytkownik musi ustalić swoje własne zakresy w oparciu o doświadczenie kliniczne.

Zakresy terapeutyczne różnią się w zależności od zastosowanego dostępnego w sprzedaży testu, a zatem powinno się je ustalić dla każdego takiego testu. Wartości uzyskane przy użyciu różnych metod nie mogą być stosowane wymiennie ze względu na różnice w metodach oznaczeń oraz reaktywności krzyżowej z metabolitami; nie należy też stosować współczynników korygujących. Z tego względu zaleca się stosowanie niezmiennie jednej metody dla danego pacjenta. Jeśli w trakcie monitorowania pacjenta zmieniona zostanie metoda oznaczeń cyklosporyny, łącznie ze zmianą pomiędzy testami firmy Abbott, należy przeprowadzić dodatkowe badanie sekwencyjne w celu potwierdzenia wartości wyjściowych.

## ■ SZCZEGÓŁOWA CHARAKTERYSTYKA TESTU

W niniejszym rozdziale przedstawiono reprezentatywne dane dotyczące charakterystyki. Wyniki uzyskane w poszczególnych laboratoriach mogą różnić się od tych danych.

W analizatorze Alinity i oraz ARCHITECT i System wykorzystywane są te same odczynniki oraz te same objętości odczynnika w stosunku do objętości próbki.

O ile nie wskazano inaczej, wszystkie badania przeprowadzono w Alinity i.

### Precyzja

#### Precyzja wewnątrzlaboratoryjna

Przeprowadzono badanie w oparciu o wytyczne CLSI zawarte w dokumencie EP05-A3.<sup>26</sup> Testy wykonywano z użyciem 1 partii zestawu odczynników Alinity i Cyclosporine Reagent Kit, 1 partii kalibratorów Alinity i Cyclosporine Calibrators, 1 partii dostępnych w sprzedaży kontroli oraz 1 analizatora. Oznaczano 3 kontrole oraz 5 paneli ludzkiej pełnej krwi w 2 powtórzeniach, 2 razy dziennie przez 20 dni.

Próbka	n	Wartość średnia (ng/mL)	W jednym cyklu (powtarzalność)		W jednym laboratorium <sup>a</sup>	
			SD	CV (%)	SD	CV (%)
Poziom 1	119	80.4	3.87	4.8	4.33	5.4
Poziom 2	120	338.3	15.29	4.5	18.27	5.4
Poziom 3	120	683.4	29.75	4.4	58.18	8.5
Panel 1	120	39.2	2.79	7.1	3.01	7.7
Panel 2	120	67.9	3.19	4.7	3.86	5.7
Panel 3	120	249.8	11.19	4.5	12.65	5.1
Panel 4	120	669.4	28.97	4.3	39.68	5.9
Panel 5	120	1203.0	50.43	4.2	71.58	5.9

<sup>a</sup> Obejmuje zmienność w obrębie cyklu roboczego, pomiędzy cyklami i pomiędzy dniami.

Próbka	n	Wartość średnia (nmol/L)	W jednym cyklu (powtarzalność)		W jednym laboratorium <sup>a</sup>	
			SD	CV (%)	SD	CV (%)
Poziom 1	119	66.9	3.21	4.8	3.60	5.4
Poziom 2	120	281.3	12.71	4.5	15.19	5.4
Poziom 3	120	568.3	24.74	4.4	48.38	8.5
Panel 1	120	32.6	2.32	7.1	2.50	7.7
Panel 2	120	56.5	2.66	4.7	3.21	5.7
Panel 3	120	207.7	9.30	4.5	10.52	5.1
Panel 4	120	556.6	24.08	4.3	33.00	5.9
Panel 5	120	1000.3	41.94	4.2	59.52	5.9

<sup>a</sup> Obejmuje zmienność w obrębie cyklu roboczego, pomiędzy cyklami i pomiędzy dniami.

### Dokładność metodą odzysku

Testy wykonywano z użyciem 1 partii zestawu odczynników Alinity i Cyclosporine Reagent Kit, 1 partii kalibratorów Alinity i Cyclosporine Calibrators, 1 partii dostępnych w sprzedaży kontroli oraz 1 analizatora. Do 18 niepowtarzalnych próbek ludzkiej pełnej krwi, pobranych na EDTA, niezawierających cyklosporyny, dodano znane stężenia cyklosporyny mieszczące się w analitycznym zakresie pomiarowym. Stężenie cyklosporyny wyznaczono przy użyciu testu Alinity i Cyclosporine, a następnie obliczono zbiorczy procentowy odzysk dla każdego zestawu próbek.

Zestaw próbek	n	Zakres średnich badanych stężeń (ng/mL)	Zakres stężeń dodanej cyklosporyny (ng/mL)	Odzysk (%) <sup>a</sup> Zakres
Niskie stężenie	6	58.8 - 77.5	53.2 - 69.7	106.7 - 111.2
Średnie stężenie	6	114.3 - 291.3	105.7 - 296.2	98.1 - 108.2
Wysokie stężenie	6	410.9 - 1306.6	412.6 - 1249.4	95.2 - 104.6

Średni odzysk = 104.1%

$$^a \text{Odzysk (\%)} = \frac{\text{Średnie badane stężenie}}{\text{Stężenie dodanej cyklosporyny}} \times 100$$

Testy wykonywano z użyciem 1 partii zestawu odczynników Alinity i Cyclosporine Reagent Kit, 1 partii kalibratorów Alinity i Cyclosporine Calibrators, 1 partii dostępnych w sprzedaży kontroli oraz 1 analizatora. Do 18 niepowtarzalnych próbek ludzkiej pełnej krwi, pobranych na EDTA, pobranych od pacjentów przyjmujących cyklosporynę dodano znane stężenia cyklosporyny mieszczące się w analitycznym zakresie pomiarowym. Stężenie cyklosporyny wyznaczono przy użyciu testu Alinity i Cyclosporine, a następnie obliczono zbiorczy procentowy odzysk dla każdej próbki.

Zestaw próbek	n	Zakres średnich badanych stężeń (ng/mL)	Zakres oczekiwanych stężeń (ng/mL)	Odzysk (%) <sup>a</sup> Zakres
Niskie stężenie	6	160.4 - 224.2	173.3 - 261.0	77.2 - 110.9
Średnie stężenie	6	282.9 - 474.9	366.5 - 561.5	74.1 - 96.8
Wysokie stężenie	6	531.4 - 878.3	626.3 - 884.5	82.3 - 104.6

Średni odzysk = 90.4%

$$^a \text{Odzysk (\%)} = \frac{\text{Średnie badane stężenie}}{\text{Oczekiwane stężenie}} \times 100$$

### Dolne granice zakresu pomiarowego

Przeprowadzono badanie w oparciu o wytyczne CLSI zawarte w dokumencie EP17-A2.<sup>27</sup> Testy wykonywano z użyciem 3 partii zestawu odczynników Alinity i Cyclosporine Reagent Kit na każdym z 2 analizatorów w ciągu co najmniej 3 dni. Wartości granicy próby ślepej (ang. Limit of Blank, LoB), granicy wykrywalności (ang. Limit of Detection, LoD) oraz granicy oznaczalności (ang. Limit of Quantitation, LoQ) przedstawiono poniżej.

	ng/mL	nmol/L
LoB <sup>a</sup>	3.1	2.6
LoD <sup>b</sup>	5.9	4.9
LoQ <sup>c</sup>	18.0	15.0

<sup>a</sup> Wartość LoB stanowi 95. percentyl z  $n \geq 60$  powtórek próbek niezawierających analitu.

<sup>b</sup> Wartość LoD stanowi najniższą wartość stężenia, przy której analit może zostać wykryty z 95% prawdopodobieństwem w oparciu o  $n \geq 60$  powtórek próbek o niskim stężeniu analitu.

<sup>c</sup> Wartość LoQ podana w tabeli jest dostosowana do dolnej granicy analitycznego zakresu pomiarowego dla testu ARCHITECT Cyclosporine na analizatorze ARCHITECT i System. Zaobserwowana wartość LoQ w analizatorze Alinity i wyniosła 15.6 ng/mL (13.0 nmol/L). Wartość LoQ zdefiniowano jako najniższe stężenie, przy którym spełnione jest kryterium maksymalnej dopuszczalnej nieprecyzyjności na poziomie 20% CV, oraz wyznaczono na podstawie  $n \geq 60$  powtórek próbek o niskim stężeniu analitu.

### Liniowość

Przeprowadzono badanie w oparciu o wytyczne CLSI zawarte w dokumencie EP06-A.<sup>28</sup>

Test ten zachowuje liniowość w analitycznym zakresie pomiarowym wynoszącym od 18.0 do 1500.0 ng/mL (15.0 do 1247.3 nmol/L).

## Swoistość analityczna

### Interferencje

Wszystkie badania interferencji przeprowadzono na analizatorze ARCHITECT i2000SR.

#### Potencjalnie interferujące substancje endogenne

Przeprowadzono badanie w oparciu o wytyczne CLSI zawarte w dokumencie EP07, 3. wyd.<sup>29</sup> Każdą substancję oznaczano przy 2 stężeniach analitu (około 70 ng/mL oraz 800 ng/mL). Nie zaobserwowano żadnych znaczących interferencji (interferencja w granicach  $\pm 10\%$  [na podstawie 95% przedziałów ufności, CI]) przy poniższych stężeniach.

Substancja potencjalnie interferująca	Stężenie substancji interferującej
Albumina	12 g/dL
Bilirubina, sprzężona	60 mg/dL
Bilirubina, niesprzężona	40 mg/dL
Cholesterol	500 mg/dL
Gammaglobulina (przy 70 ng/mL cyklosporyny)	9 g/dL
Gammaglobulina (przy 800 ng/mL cyklosporyny)	10 g/dL
Hematokryt	15%
Hematokryt	60%
Triglicerydy	1500 mg/dL
Moczowy, kwas	20 mg/dL

Zaobserwowano interferencję wykraczającą poza zakres  $\pm 10\%$  (na podstawie 95% przedziałów ufności, CI) przy stężeniach i poziomach analitów podanych poniżej dla następujących substancji.

Substancja potencjalnie interferująca	Stężenie substancji interferującej	Poziom analitu	Interferencja (%) (95% CI)
Gammaglobulina	10 g/dL	70 ng/mL	-7.9% (-10.8, -5.0)
Gammaglobulina	12 g/dL	800 ng/mL	-12.8% (-14.9, -10.7)

#### Inne potencjalnie interferujące czynniki

W badaniu oceniono 15 próbek zawierających czynnik reumatoidalny (RF) oraz 14 próbek zawierających ludzkie przeciwciała przeciwko przeciwciałom mysim (HAMA). Każdą substancję oznaczano przy 2 stężeniach analitu. Zaobserwowano średni procentowy odzysk na poziomie  $100\% \pm 10\%$  przy podanych niżej stężeniach.

Czynnik kliniczny	n	Zakres stężeń substancji interferującej	Dodane stężenie analitu	Średni odzysk (%)	Zakres odzysku (%)
RF	15	138.9 - 604.0 IU/mL	41.0 ng/mL	100.2	91.4-112.7
			643.5 ng/mL	104.2	97.9-110.3
HAMA	14	47.3 - 448.9 ng/mL	59.6 ng/mL	97.3	73.3-124.7
			899.0 ng/mL	102.2	90.7-120.7

#### Potencjalnie interferujące leki

Przeprowadzono badanie w oparciu o wytyczne CLSI zawarte w dokumencie EP07, 3. wyd.<sup>29</sup> Każdą substancję oznaczano przy 2 stężeniach analitu (około 70 ng/mL oraz 800 ng/mL). Nie zaobserwowano żadnych znaczących interferencji [interferencja w granicach  $\pm 10\%$  (na podstawie 95% przedziałów ufności, CI)] przy poniższych stężeniach.

Substancja potencjalnie interferująca	Stężenie substancji interferującej
Acetaminofen	20 mg/dL
Acyklowir	3.3 µg/mL
Allopurinol	5 mg/dL
Amikacyna	15 mg/dL
Amfoterycyna B	6.0 µg/mL
Apresolina	100 µg/mL
Azatiopryna	1 mg/dL
Biotyna	4300 ng/mL
Bromokryptyna	8 µg/mL
Karbamazepina	12 mg/dL
Cefalosporyna	101 µg/mL
Chloramfenikol	25 mg/dL

Substancja potencjalnie interferująca	Stężenie substancji interferującej
Chlorokina	1.6 µg/mL
Cymetydyna	10 mg/dL
Cyprofloksacyna	7.6 µg/mL
Klonidyna	0.01 µg/mL
Kortyzon	1.3 µg/mL
Digitoksyna	85 ng/mL
Digoksyna	5.0 ng/mL
Diltiazem	62 µg/mL
Dipirydamol	100 µg/mL
Dyzopiramid	3 mg/dL
K <sub>2</sub> EDTA	9 mg/mL
K <sub>3</sub> EDTA	9 mg/mL
Erytromycyna	20 mg/dL
Etosuksymid	101 µg/mL
Ewerolimus	820 ng/mL
Flukonazol	30 µg/mL
Flucytozyna	40 µg/mL
Furosemid	2 mg/dL
Gancyklowir	1005 µg/mL
Gemfibrozil	102 µg/mL
Gentamycyna	12 mg/dL
Heparyna (niska masa cząsteczkowa)	3035 jedn./L
Heparyna (wysoka masa cząsteczkowa)	3060 jedn./L
Hydrokortyzon	1.3 µg/mL
Itrakonazol	20 µg/mL
Kanamycyny, siarczan	6 mg/dL
Ketokonazol	50 µg/mL
Labetalol	17.6 µg/mL
Lidokaina	6 mg/dL
Linkomycyna	100 µg/mL
Lowastatyna	20 µg/mL
Metotreksat	100 µg/mL
Metyloprednizolon	100 µg/mL
Mykofenolowy, kwas	503 µg/mL
Mykofenolowy kwas, glukuronid	1928 µg/mL
N-acetylo-prokainamid	12 mg/dL
Nadolol	1.3 µg/mL
Nikardypina	0.6 µg/mL
Penicylina G Na+	100 µg/mL
Fenobarbital	15 mg/dL
Fenytoina	10 mg/dL
Pimekrolimus	6 ng/mL
Prazosyna	26 µg/mL
Prednizolon	101 µg/mL
Prednizon	101 µg/mL
Prymidon	10 mg/dL
Prokainamid	10 mg/dL
Propranolol	0.5 mg/dL
Chinidyna	5 mg/dL
Rifampina	5 mg/dL
Salicylowy, kwas	504 µg/mL
Sirolimus (Rapamycin)	62 ng/mL
Spektynomycyna	101 µg/mL
Takrolimus	0.06 µg/mL
Teofilina	251 µg/mL
Tobramycyna	2 mg/dL
Triamteren	100 µg/mL
Trimetoprym	41 µg/mL
Walproinowy, kwas	52 mg/dL
Wankomycyna	6 mg/dL
Werapamil	10 µg/mL



## Inne czynniki lub stany chorobowe

Test ARCHITECT Cyclosporine oceniono pod kątem potencjalnych interferencji przy użyciu próbek uzyskanych od osób z niepowiązanymi stanami chorobowymi. Każdą próbkę oznaczano przy 2 stężeniach analitu (około 70 ng/mL oraz 800 ng/mL) w celu określenia odsetka odzyskanej cyklosporyny po dodaniu analitu.

Kategoria	n	Średni odzysk (%)		Zakres odzysku (%)	
		70 ng/mL	800 ng/mL	70 ng/mL	800 ng/mL
Autoprzeciwciała anty-dsDNA	12	99.0	101.7	83.7 - 105.5	89.9 - 110.4
Osoby zaszczepione przeciwko wirusowi grypy	12	102.9	101.6	90.7 - 110.5	92.6 - 114.1
Wieloródki $\geq 2$ donoszone ciążę	12	104.9	104.5	96.4 - 113.8	90.7 - 118.0
Pacjenci z chorobami nerek	12	101.8	102.8	88.1 - 111.5	82.6 - 112.5

## Substancje reagujące krzyżowo

Badanie to przeprowadzono na analizatorze ARCHITECT i2000SR. Przeprowadzono badanie w oparciu o wytyczne CLSI zawarte w dokumencie EP07, 3. wyd.<sup>29</sup> Każdą substancję reagującą krzyżowo zbadano przy stężeniu cyklosporyny wynoszącym 200.0 ng/mL. Wyniki przedstawiono poniżej.

Substancja reagująca krzyżowo	Stężenie substancji reagującej krzyżowo	Reaktywność krzyżowa (%) (95% przedział ufności)
AM1	1000 ng/mL	-0.1 (-0.5, 0.4)
AM9	1000 ng/mL	5.6 (4.7, 6.4)
AM19	1000 ng/mL	-0.2 (-0.7, 0.2)
AM1C9	1000 ng/mL	-6.5 (-7.0, -5.9)
AM4N	1000 ng/mL	-2.5 (-2.8, -2.1)

## Porównanie metod

Przeprowadzono badanie w oparciu o wytyczne CLSI zawarte w dokumencie EP09-A3<sup>30</sup> z zastosowaniem metody regresji Passing-Bablok. Przeprowadzono badanie w celu porównania testu Alinity i Cyclosporine z testem ARCHITECT Cyclosporine (nr kat. 3R30) z zastosowaniem próbek ludzkiej pełnej krwi, pobranych od pacjentów po przeszczepie serca, nerek oraz wątroby, poddawanych leczeniu cyklosporyną.

Alinity i Cyclosporine względem ARCHITECT Cyclosporine (nr kat. 3R30)						
Jedn.	n	Współczynnik korelacji	Punkt przecięcia z osią współrzędnych	Nachylenie krzywej	Zakres stężeń	
Serce	ng/mL (nmol/L)	50	0.99	-11.49 (-9.56)	1.02	28.2 - 1116.1 (23.5 - 928.1)
Nerki	ng/mL (nmol/L)	54	0.99	-5.46 (-4.53)	0.95	34.1 - 1153.0 (28.4 - 958.7)
Wątroba	ng/mL (nmol/L)	51	0.99	-7.33 (-5.88)	0.98	49.2 - 999.6 (40.9 - 831.2)
Ogółem	ng/mL (nmol/L)	155	0.99	-6.76 (-5.62)	0.98	28.2 - 1153.0 (23.5 - 958.7)

Badanie to przeprowadzono na analizatorze ARCHITECT i2000SR. Przeprowadzono badanie w oparciu o wytyczne CLSI zawarte w dokumencie EP21-A<sup>31</sup> pod kątem oszacowania całkowitego błędu analitycznego oraz wytyczne CLSI zawarte w dokumencie EP09-A3<sup>30</sup> z zastosowaniem metody regresji ważonej Deminga. Przeprowadzono badanie w celu porównania testu ARCHITECT Cyclosporine z metodą LC/MS/MS przy użyciu próbek ludzkiej pełnej krwi pobranych od pacjentów po przeszczepie serca, nerek i wątroby, poddawanych leczeniu cyklosporyną. W badaniu tym przedział całkowitego błędu zawierający co najmniej 95% rozkładu procentowych różnic dla

wszystkich próbek pochodzących od pacjentów po przeszczepie o wartościach w analitycznym zakresie pomiarowym wyniósł od -30.0% do 29.0%.

ARCHITECT Cyclosporine względem LC/MS/MS						
Jedn.	n	Współczynnik korelacji	Punkt przecięcia z osią współrzędnych	Nachylenie krzywej	Zakres stężeń	
Serce	ng/mL (nmol/L)	48	0.99	10.34 (8.60)	0.88	19.0 - 1231.0 (15.8 - 1023.6)
Nerki	ng/mL (nmol/L)	55	0.98	9.36 (7.79)	0.84	28.0 - 1293.5 (23.3 - 1075.6)
Wątroba	ng/mL (nmol/L)	55	0.98	18.30 (15.21)	0.81	42.5 - 1236.0 (35.3 - 1027.8)
Ogółem	ng/mL (nmol/L)	158	0.98	11.55 (9.60)	0.84	19.0 - 1293.5 (15.8 - 1075.6)

## PIŚMIENNICTWO

- Borel JF. Cyclosporin-A—present experimental status. *Transplant Proc* 1981;13(1):344-348.
- Quesniaux VFJ. Immunosuppressants: tools to investigate the physiological role of cytokines. *BioEssays* 1993;15(11):731-739.
- Kahan BD. Cyclosporine: a powerful addition to the immunosuppressive armamentarium. *Am J Kidney Dis* 1984;3(6):444-455.
- Cohen DJ, Loertscher R, Rubin MF, et al. Cyclosporine: a new immunosuppressive agent for organ transplantation. *Ann Intern Med* 1984;101(5):667-682.
- Gerson B. Cyclosporine. *J Clin Immunoassay* 1985;8(3):177-184.
- Faynor SM, Moyer TP, Sterioff S, et al. Therapeutic drug monitoring of cyclosporine. *Mayo Clin Proc* 1984;59:571-572.
- Holt DW, Johnston A, Roberts NB, et al. Methodological and clinical aspects of cyclosporin monitoring: report of the association of clinical biochemists task force. *Ann Clin Biochem* 1994;31:420-446.
- Oellerich M, Armstrong VW, Kahan B, et al. Lake Louise consensus conference on cyclosporin monitoring in organ transplantation: report of the consensus panel. *Ther Drug Monit* 1995;17(6):642-654.
- Christians U, Sewing K-F. Cyclosporin metabolism in transplant patients. *Pharmac Ther* 1993;57:291-345.
- Yatscoff RW, Rosano TG, Bowers LD. The clinical significance of cyclosporine metabolites. *Clin Biochem* 1991;24:23-35.
- Campana C, Regazzi MB, Buggia I, et al. Clinically significant drug interactions with cyclosporin. *Clin Pharmacokinet* 1996;30(2):141-179.
- Barton CH, Vaziri ND. Cyclosporine nephrotoxicity. *Int J Artificial Organs* 1985;8(6):291-296.
- Myers BD, Ross J, Newton L, et al. Cyclosporine - associated chronic nephropathy. *New Engl J Med* 1984;311(11):699-705.
- Canafax DM, Ascher NL. Cyclosporine immunosuppression. *Clin Pharm* 1983;2:515-524.
- Morris RG, Russ GR, Cervelli MJ, et al. Comparison of trough, 2-hour, and limited AUC blood sampling for monitoring cyclosporine (Neoral) at day 7 post-renal transplantation and incidence of rejection in the first month. *Ther Drug Monit* 2002;24(4):479-486.
- US Department of Labor, Occupational Safety and Health Administration, 29 CFR Part 1910.1030, Bloodborne pathogens.
- US Department of Health and Human Services. *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories*. 5th ed. Washington, DC: US Government Printing Office; December 2009.
- World Health Organization. *Laboratory Biosafety Manual*. 3rd ed. Geneva: World Health Organization; 2004.
- Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Protection of Laboratory Workers From Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline—Fourth Edition*. CLSI Document M29-A4. Wayne, PA: CLSI; 2014.
- Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Statistical Quality Control for Quantitative Measurement Procedures: Principles and Definitions*. 4th ed. CLSI Guideline C24. Wayne, PA: CLSI; 2016.
- Westgard JO. *Basic QC Practices*. 3rd ed. Madison, WI: Westgard Quality Corporation; 2010.
- Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Establishing and Verifying an Extended Measuring Interval Through Specimen Dilution and Spiking*. 1st ed. CLSI Guideline EP34. Wayne, PA: CLSI; 2018.
- Primus FJ, Kelley EA, Hansen HJ, et al. "Sandwich"-type immunoassay of carcinoembryonic antigen in patients receiving murine monoclonal antibodies for diagnosis and therapy. *Clin Chem* 1988;34(2):261-264.

24. Schroff RW, Foon KA, Beatty SM, et al. Human anti-murine immunoglobulin responses in patients receiving monoclonal antibody therapy. *Cancer Res* 1985;45(2):879-885.
25. Boscolo LM, Stuart MC. Heterophilic antibodies: a problem for all immunoassays. *Clin Chem* 1988;34(1):27-33.
26. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Evaluation of Precision of Quantitative Measurement Procedures: Approved Guideline—Third Edition*. CLSI Document EP05-A3. Wayne, PA: CLSI; 2014.
27. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Evaluation of Detection Capability for Clinical Laboratory Measurement Procedures; Approved Guideline—Second Edition*. CLSI Document EP17-A2. Wayne, PA: CLSI; 2012.
28. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Evaluation of the Linearity of Quantitative Measurement Procedures: A Statistical Approach; Approved Guideline*. CLSI Document EP06-A. Wayne, PA: CLSI; 2003.
29. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Interference Testing in Clinical Chemistry*. 3rd ed. CLSI Guideline EP07. Wayne, PA: CLSI; 2018.
30. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Measurement Procedure Comparison and Bias Estimation Using Patient Samples; Approved Guideline—Third Edition*. CLSI Document EP09-A3. Wayne, PA: CLSI; 2013.
31. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Estimation of Total Analytical Error for Clinical Laboratory Methods; Approved Guideline*. CLSI Document EP21-A. Wayne, PA: CLSI; 2003.

Alinity oraz ARCHITECT są znakami towarowymi firmy Abbott Laboratories podlegającej różnym jurysdykcjom. Wszystkie pozostałe znaki towarowe stanowią własność poszczególnych firm.



Abbott Ireland  
Diagnostics Division  
Finisklin Business Park  
Sligo  
Ireland  
+353-71-9171712



**Obsługa Klienta: Prosimy o kontakt z przedstawicielem regionalnym. Dane kontaktowe do lokalnego oddziału firmy znajdują się również na stronie internetowej [www.abbottdiagnostics.com](http://www.abbottdiagnostics.com)**

Data opracowania: wrzesień 2019

©2019 Abbott Laboratories

## Objaśnienia symboli

### Symbole ISO 15223

	Zajrzyj do instrukcji używania.
	Wytwórca
	Zawartość wystarczająca do <n> badań
	Ograniczenie dopuszczalnej temperatury
	Użyć do/Data ważności
<b>IVD</b>	Wyrób medyczny do diagnostyki <i>in vitro</i>
<b>LOT</b>	Numer partii
<b>REF</b>	Numer katalogowy
<b>SN</b>	Numer seryjny

### Pozostałe symbole

<b>ASSAY SPECIFIC DILUENT</b>	Rozcieńczalnik właściwy dla testu
<b>CONJUGATE</b>	Koniugat
<b>CONTAINS: AZIDE</b>	Zawiera azyd sodu. W kontakcie z kwasami uwalnia bardzo toksyczny gaz.
<b>INVERSIONS PERFORMED</b>	Zawartość wymieszano poprzez odwracanie zestawu
<b>MICROPARTICLES</b>	Mikrocząstki
<b>PRODUCT OF IRELAND</b>	Wyprodukowano w Irlandii.
<b>Rx ONLY</b>	Wyłącznie do użytku przez lub na zlecenie lekarza (dotyczy wyłącznie klasyfikacji obowiązującej w USA).

Uwaga dotycząca formatu liczb:

- Do oddzielania grup trzycyfrowych (tysiące) zastosowano znak spacji (na przykład: 10 000 próbek).
- Do oddzielania części całkowitej od części ułamkowej w zapisie liczby dziesiętnej zastosowano znak kropki (na przykład: 3.12%).