



Überarbeitet im September 2019.

Die Anweisungen müssen sorgfältig beachtet werden. Bei Abweichungen von diesen Anweisungen kann die Zuverlässigkeit der Testergebnisse nicht gewährleistet werden.

Nur für die professionelle Anwendung im Labor.

■ PRODUKTBEZEICHNUNG

ARCHITECT Cyclosporine

■ VERWENDUNGSZWECK

Der ARCHITECT Cyclosporine Assay ist ein Chemilumineszenz-Mikropartikelimmunoassay (CMIA) zur quantitativen Bestimmung von Cyclosporin in Humanvollblut auf dem ARCHITECT i System.

Der ARCHITECT Cyclosporine Assay dient als Hilfsmittel bei der Überwachung von Patienten mit Herz-, Leber- und Nierentransplantaten, die mit Cyclosporin behandelt werden.

■ ZUSAMMENFASSUNG UND ERLÄUTERUNG DES TESTS

Cyclosporin, ein zyklisches Undecapeptid eines Pilzes, ist ein starkes Immunsuppressivum.¹ Es wird als Primärwirkstoff bei der Immunsuppressionstherapie nach Organtransplantationen verwendet. Immunsuppression ist vermutlich das Ergebnis einer Beeinträchtigung der T-Zell-Rezeptor-Transkription durch das IL-2-Gen.² Durch die Therapie mit Cyclosporin konnte die Lebensdauer von Transplantaten wie Herz, Leber und Niere erheblich gesteigert werden.^{3, 4}

Cyclosporin kann intravenös oder oral verabreicht werden.

Die Absorption aus dem Gastrointestinaltrakt variiert stark, ist unvollständig und im Einzelfall nicht vorhersagbar.⁵ Bei einer längeren Behandlung steigt die Bioverfügbarkeit an. Die oralen Dosen müssen deshalb allmählich reduziert werden, um eine konstante Cyclosporin-Konzentration im Blut zu gewährleisten.⁶

Die Bestimmung der Cyclosporin-Konzentration im Blut ist bei der jeweiligen Einstellung der Dosis von Nutzen und kann eine Wirkungslosigkeit aufgrund von Unterdosierung oder eine Toxizität aufgrund von Überdosierung vermeiden.^{7, 8} Cyclosporin wird fast ausschließlich über die Leber metabolisiert. Das Cytochrom P-450-Enzym ist für die Biotransformation von Cyclosporin und seiner Metaboliten verantwortlich. Mehr als 30 Metaboliten wurden bereits nachgewiesen.⁹ Vorläufige Studien ergaben, dass Cyclosporin-Metaboliten weniger immunsuppressiv und weniger toxisch wirken als der unveränderte Wirkstoff selbst.¹⁰

Zahlreiche Medikamente beeinflussen die Cyclosporin-Konzentration im Blut. Diese Medikamente verändern die Cyclosporin-Konzentration im Blut dadurch, dass sie die Verstoffwechslung des Medikaments induzieren, mit der Verstoffwechslung interferieren oder dessen Absorption beeinflussen. Eine solche Wechselwirkung zwischen Cyclosporin und Danazol, Diltiazem, Erythromycin, Fluconazol, Itraconazol, Ketoconazol, Metoclopramid, Nicardipin, Verapamil, Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Rifampicin und Cotrimoxazol konnte nachgewiesen werden.¹¹

Cyclosporin weist schwerwiegende, vor allem nephrotoxische und hepatotoxische Nebenwirkungen auf.^{12, 13} Weitere mögliche Nebenwirkungen sind Diarrhöe, Zahnfleischwucherungen, Übelkeit, Erbrechen, Hirsutismus, Tremor und Hypertonie.¹⁴ Verschiedene Studien belegen den Nutzen der Überwachung der Cyclosporin-Konzentrationen, dazu zählt ein Rückgang der akuten, per Biopsie nachgewiesenen Abstoßungen.¹⁵

■ BIOLOGISCHE GRUNDLAGEN DES VERFAHRENS

Dieser Assay ist ein automatisierter Zwei-Schritt-Immunoassay zur quantitativen Bestimmung von Cyclosporin in Humanvollblut und beruht auf der Technik des Chemilumineszenz-Mikropartikelimmunoassays (CMIA).

Vor Beginn des vollautomatischen ARCHITECT i System Testdurchlaufs wird ein manueller Vorbereitungsschritt durchgeführt. Dabei wird die Vollblutprobe mithilfe einer Solubilisierungslösung lysiert, mit einem Fällungsreagenz extrahiert und sodann zentrifugiert. Der Überstand wird in ein Transplant Pretreatment Tube ausgegossen, das auf dem ARCHITECT i System positioniert wird.

Probe, mit anti-Cyclosporin beschichtete paramagnetische Mikropartikel und assayspezifisches Verdünnungsmittel werden gemischt und inkubiert. Das in der Probe vorhandene Cyclosporin wird von den mit anti-Cyclosporin beschichteten Mikropartikeln gebunden. Das Gemisch wird gewaschen. Das Cyclosporin:akridiniummarkierte Konjugat wird zugegeben und so ein Reaktionsgemisch hergestellt und inkubiert. Nach einem Waschzyklus werden Pre-Trigger- und Triggerlösung zugegeben.

Die resultierende Chemilumineszenzreaktion wird in relativen Lichteinheiten (RLE) gemessen. Die Menge an Cyclosporin in der Probe ist zu den vom optischen System gemessenen RLE indirekt proportional.

Weitere Informationen zum System und zur Technik des Assays entnehmen Sie bitte der ARCHITECT Bedienungsanleitung, Kapitel 3.

■ REAGENZIEN

Inhalt des Kits

ARCHITECT Cyclosporine Reagent Kit 3R30

Die in der nachstehenden Tabelle aufgeführten Volumina (mL) stellen das Volumen pro Flasche dar.


REF	3R30-25
Tests pro Kit	100
Anzahl an Kits pro Packung	1
Tests pro Packung	100
MICROPARTICLES	8.0 mL
CONJUGATE	12.0 mL
ASSAY SPECIFIC DILUENT	10.0 mL
MICROPARTICLES	Mit anti-Cyclosporin (Maus, monoklonal) beschichtete Mikropartikel in MOPS-Puffer mit Protein stabilisator (Rind). Mindestkonzentration an festen Bestandteilen: 0.16 %. Konservierungsmittel: Natriumazid und ProClin 950.
CONJUGATE	Cyclosporin:akridiniummarkiertes Konjugat in Citratpuffer mit Detergens. Mindestkonzentration: 0.60 ng/mL. Konservierungsmittel: ProClin 300.
ASSAY SPECIFIC DILUENT	MES-Puffer und NaCl. Konservierungsmittel: ProClin 300.

Vorsichtsmaßnahmen


- **IVD**
- Zur Verwendung als In-vitro-Diagnostikum
- **Rx ONLY**

Sicherheitsvorkehrungen

ACHTUNG: Dieses Produkt erfordert den Umgang mit humanem Probenmaterial. Alle Humanmaterialien gelten als potentiell infektiös. Es wird empfohlen, alle Humanmaterialien gemäß den entsprechenden Sicherheitsvorschriften zu handhaben.¹⁶⁻¹⁹

Die folgenden Gefahren- und Sicherheitshinweise gelten für: MICROPARTICLES	
	
ACHTUNG	Enthält 4-Morpholinopropansulfonsäure*, Methylisothiazolon und Natriumazid.
H317	Kann allergische Hautreaktionen verursachen.
H316*	Verursacht leichte Hautreizungen.
EUH032	Entwickelt bei Berührung mit Säure sehr giftige Gase.
Prävention	
P261	Einatmen von Nebel / Dampf / Aerosol vermeiden.
P272	Kontaminierte Arbeitskleidung nicht außerhalb des Arbeitsplatzes tragen.
P280	Schutzhandschuhe / Schutzkleidung / Augenschutz tragen.
Reaktion	
P302+P352	BEI BERÜHRUNG MIT DER HAUT: Mit viel Wasser waschen.
P333+P313	Bei Hautreizung oder -ausschlag: Ärztlichen Rat einholen / ärztliche Hilfe hinzuziehen.
P362+P364	Kontaminierte Kleidung ausziehen und vor erneutem Tragen waschen.
Entsorgung	
P501	Inhalt / Behälter gemäß den geltenden gesetzlichen Vorschriften entsorgen.

* Nicht anwendbar in Ländern, in denen die Verordnung (EG) 1272/2008 (CLP) oder der OSHA Hazard Communication Standard 29 CFR 1910.1200 (HCS) 2012 umgesetzt wurde.

Die folgenden Gefahren- und Sicherheitshinweise gelten für: CONJUGATE / ASSAY SPECIFIC DILUENT	
	
ACHTUNG	Enthält Methylisothiazolon.
H317	Kann allergische Hautreaktionen verursachen.
Prävention	
P261	Einatmen von Nebel / Dampf / Aerosol vermeiden.
P272	Kontaminierte Arbeitskleidung nicht außerhalb des Arbeitsplatzes tragen.
P280	Schutzhandschuhe / Schutzkleidung / Augenschutz tragen.
Reaktion	
P302+P352	BEI BERÜHRUNG MIT DER HAUT: Mit viel Wasser waschen.
P333+P313	Bei Hautreizung oder -ausschlag: Ärztlichen Rat einholen / ärztliche Hilfe hinzuziehen.
P362+P364	Kontaminierte Kleidung ausziehen und vor erneutem Tragen waschen.
Entsorgung	
P501	Inhalt / Behälter gemäß den geltenden gesetzlichen Vorschriften entsorgen.

Die neuesten Informationen zu den Gefahrenhinweisen enthält das Sicherheitsdatenblatt zum Produkt.

Sicherheitsdatenblätter sind unter www.abbottiagnostics.com oder über den Kundendienst erhältlich.

Eine ausführliche Beschreibung der Sicherheitsvorkehrungen während des Systembetriebs entnehmen Sie bitte der ARCHITECT Bedienungsanleitung, Kapitel 8.

Handhabung der Reagenzien

- Reagenzien aus gleichen oder unterschiedlichen Kits nicht zusammengießen.
- Bevor der Reagenzienkit zum ersten Mal in das System eingesetzt wird, muss das Fläschchen mit den Mikropartikeln gemischt werden, um Mikropartikel, die sich während des Transportes abgesetzt haben, wieder zu suspendieren. Anweisungen zum Mischen von Mikropartikeln entnehmen Sie bitte dem Abschnitt TESTVERFAHREN, Testdurchführung in dieser Packungsbeilage.
- **Die Septen MÜSSEN verwendet werden, um eine Verdunstung und Kontamination der Reagenzien zu vermeiden und deren Unversehrtheit zu gewährleisten. Werden die Septen nicht gemäß den Anweisungen in dieser Packungsbeilage verwendet, kann die Zuverlässigkeit der Testergebnisse nicht gewährleistet werden.**
 - Um eine Kontamination zu vermeiden, beim Aufsetzen eines Septums auf ein unverschlossenes Reagenzfläschchen saubere Handschuhe tragen.
 - Nach dem Aufsetzen eines Septums auf ein offenes Reagenzfläschchen das Fläschchen nicht über Kopf schwenken, da ansonsten Reagenz verschüttet wird und die Zuverlässigkeit der Testergebnisse nicht gewährleistet werden kann.
 - Flüssigkeitsreste auf dem Septum können mit der Zeit trocknen. Dabei entstehen in der Regel trockene Salze, die die Leistung des Assays nicht beeinträchtigen.

Eine ausführliche Beschreibung der Hinweise zur Handhabung der Reagenzien während des Systembetriebs entnehmen Sie bitte der ARCHITECT Bedienungsanleitung, Kapitel 7.

Lagerung der Reagenzien

	Lagerungs- temperatur	Maximale Lagerungszeit	Zusätzliche Anweisungen zur Lagerung
Ungeöffnet	2 bis 8 °C	Bis zum Verfallsdatum	Aufrecht lagern.
Im Analysen- gerät	System- temperatur	14 Tage	
Geöffnet	2 bis 8 °C	Bis zum Verfallsdatum	Aufrecht lagern. Wird das Fläschchen mit den Mikropartikeln (mit aufgesetztem Septum) während der gekühlten Aufbewahrung außerhalb des Systems nicht aufrecht gelagert, muss der Reagenzienkit verworfen werden.

Die Reagenzien können im ARCHITECT i System oder außerhalb des Systems gelagert werden. Reagenzien, die aus dem System entnommen wurden, müssen bei 2 bis 8 °C (mit Septen und Ersatz-Reagenziendeckel) aufrecht gelagert werden. Damit die Reagenzien außerhalb des Systems aufrecht gelagert werden können, empfiehlt es sich, sie in ihrer Originalhalterung und -verpackung aufzubewahren.

Informationen zum Entladen von Reagenzien entnehmen Sie bitte der ARCHITECT Bedienungsanleitung, Kapitel 5.

Hinweise auf Zerfall der Reagenzien

Tritt ein Fehler bei der Kalibrierung auf oder liegt der Wert einer Kontrolle außerhalb des festgelegten Bereichs, muss ein Zerfall der Reagenzien vermutet werden. Die betreffenden Testergebnisse sind ungültig und es muss erneut getestet werden. Eine erneute Kalibrierung des Assays kann erforderlich sein.

Informationen zur Fehlerbehebung entnehmen Sie bitte der ARCHITECT Bedienungsanleitung, Kapitel 10.

ARBEITSWEISE DES GERÄTES

Vor der Durchführung des Assays muss die ARCHITECT Cyclosporine Assaydatei auf dem ARCHITECT i System installiert werden.

Weitere Informationen zur Installation der Assaydateien und zum Aufrufen und Ändern von Assayparametern entnehmen Sie bitte der ARCHITECT Bedienungsanleitung, Kapitel 2.

Informationen zum Ausdrucken von Assayparametern entnehmen Sie bitte der ARCHITECT Bedienungsanleitung, Kapitel 5.

Eine detaillierte Beschreibung der Arbeitsweise des Gerätes entnehmen Sie bitte der ARCHITECT Bedienungsanleitung.

Alternative Ergebniseinheiten

Zur Auswahl einer alternativen Einheit den Assayparameter "Ergebniseinheiten" ändern.

Umrechnungsformel:

$(\text{Konzentration in Standardeinstellung der Ergebniseinheit}) \times (\text{Umrechnungsfaktor}) = (\text{Konzentration in alternativer Ergebniseinheit})$

Standardeinstellung der Ergebniseinheit	Umrechnungsfaktor	Alternative Ergebniseinheit
ng/mL	1.0	µg/L
	0.831525	nmol/L

PROBENENTNAHME UND VORBEREITUNG FÜR DIE ANALYSE

Probentypen

Der nachfolgend genannte Probentyp kann mit diesem Assay verwendet werden.

Andere Proben- und Röhrchentypen wurden für diesen Assay nicht getestet.

Probentypen	Probenröhrchen
Vollblut	EDTA

- Die Proben sollten sowohl mit dem Zeitpunkt ihrer Entnahme als auch mit dem Zeitpunkt der letzten Medikamentenverabreichung gekennzeichnet werden.
- Flüssige Antikoagulantien können bei einzelnen Proben wie eine Verdünnung wirken und die Konzentrationswerte senken.

Das Gerät kann den Probentyp nicht überprüfen. Daher muss der Benutzer sicherstellen, dass der korrekte Probentyp für den Assay verwendet wird.

Probenmaterial

- Nicht verwenden:
 - hitzeinaktivierte Proben
 - Proben mit deutlich sichtbarer mikrobieller Kontamination
- Zur Vermeidung einer Kreuzkontamination wird die Verwendung von Einwegpipetten oder Einwegpipettenspitzen empfohlen.

Vorbereitung für die Analyse

Bei der Verwendung von Probenröhrchen beachten Sie bitte die Anweisungen des Herstellers.

Tiefgekühlte Proben wie folgt vorbereiten:

- Tiefgekühlte Proben müssen vor dem Mischen vollständig aufgetaut sein.
- Die Proben nach dem Auftauen bei geringer Geschwindigkeit auf dem Vortex oder durch 10-maliges Schwenken über Kopf gründlich mischen.

- Die Proben visuell überprüfen. Wird eine Schichtenbildung festgestellt, so lange mischen, bis die Proben sichtbar homogen sind.
- Werden die Proben nicht gründlich gemischt, kann es zu unzuverlässigen Ergebnissen kommen.

Anweisungen zur Vorbereitung entnehmen Sie bitte dem Verfahren zur manuellen Vorbehandlung im Abschnitt TESTVERFAHREN dieser Packungsbeilage.

Probenlagerung

Probentyp	Temperatur	Maximale Lagerungszeit
Vollblut	2 bis 8 °C	7 Tage

Wird der Test erst nach der maximalen Lagerungszeit bei 2 bis 8 °C durchgeführt, die Proben tiefgekühlt (-10 °C oder kälter) lagern.

Die Proben nicht häufiger als 3-mal einfrieren und wiederauftauen. Um zuverlässige Ergebnisse zu gewährleisten, müssen die Proben nach dem Auftauen gründlich gemischt werden.

Nach Abschluss des Tests übriges vorbehandeltes Probenmaterial entsorgen. ARCHITECT Cyclosporine Tests können nicht erneut angefordert werden. Für einen Wiederholungstest muss das Verfahren zur manuellen Vorbehandlung im Abschnitt TESTVERFAHREN dieser Packungsbeilage wiederholt werden.

Probenversand

Die Proben gemäß den geltenden nationalen und internationalen Bestimmungen für den Transport klinischer Proben und infektiöser Stoffe verpacken und kennzeichnen.

Die zuvor genannten Lagerungsfristen nicht überschreiten.

TESTVERFAHREN

Mitgelieferte Materialien

- 3R30 ARCHITECT Cyclosporine Reagent Kit

Benötigte, jedoch nicht mitgelieferte Materialien

- ARCHITECT Cyclosporine Assaydatei, erhältlich auf der ARCHITECT i System e-Assay CD-ROM unter www.abbottdiagnostics.com.
- 1L75-55 ARCHITECT Cyclosporine Whole Blood Precipitation Reagent Kit
- 1P06 Transplant Pretreatment Tubes (Transplant-Vorbehandlungsröhrchen)
- 3R30-01 ARCHITECT Cyclosporine Calibrators
- Kontrollen, die Cyclosporin enthalten
- Vortex
- Labormikrozentrifuge
- Zentrifugenröhrchen aus Polypropylen, kompatibel mit Labormikrozentrifuge
- ARCHITECT Pre-Trigger Solution
- ARCHITECT Trigger Solution
- ARCHITECT Wash Buffer
- ARCHITECT Septum
- Präzisionsmikropipetten
- Präzisionsdispenser, oder entsprechend
- Combitips (2.5 mL), oder entsprechend, für Präzisionsdispenser
- Pipetten/Pipettenspitzen (wahlweise) für die Abgabe der auf dem Bildschirm für die Anforderung von Patientenproben oder Kontrollen angegebenen Volumina.

Informationen zu den für den Betrieb des Gerätes benötigten Materialien entnehmen Sie bitte der ARCHITECT Bedienungsanleitung, Kapitel 1.

Informationen zu den für die Wartung benötigten Materialien entnehmen Sie bitte der ARCHITECT Bedienungsanleitung, Kapitel 9.

Verfahren zur manuellen Vorbehandlung

Beim ARCHITECT Cyclosporine Assay ist ein manueller Vorbehandlungsschritt für alle Vollblutpatientenproben, ARCHITECT Cyclosporine Calibrators und Kontrollen, die Cyclosporin enthalten, erforderlich.

Nur den ARCHITECT Cyclosporine Whole Blood Precipitation Reagent Kit (1L75-55) verwenden.

Nach dem Start des Verfahrens zur manuellen Vorbehandlung müssen alle Schritte unmittelbar nacheinander abgeschlossen werden.

Hinweis: Muss eine Probe verdünnt werden, ist die Verdünnung vor dem manuellen Vorbehandlungsschritt durchzuführen. Weitere Informationen entnehmen Sie bitte dem Abschnitt Verfahren zur Probenverdünnung in dieser Packungsbeilage.

Achtung: Bei der Vorbehandlung von Cyclosporin-Proben für die Verwendung mit dem ARCHITECT i System sind nur Transplant Pretreatment Tubes, Best.-Nr. 1P06, (Transplant-Vorbehandlungsröhrchen) zulässig. Die Zuverlässigkeit anderer ARCHITECT Testergebnisse ist unter Umständen beeinträchtigt, wenn die Transplant Pretreatment Tubes nicht mit dem ARCHITECT Cyclosporine Assay verwendet werden.

Hinweis: Über die Technical Library (Technische Bibliothek) unter www.corelaboratory.abbott oder Ihren Abbott Kundendienst erhalten Sie außerdem eine Anleitung zur Cyclosporine Probenvorbehandlung, in der die Vorbehandlungsschritte erläutert sind.

Verfahren zur manuellen Vorbehandlung

Achtung: Um mit dem ARCHITECT Cyclosporine Assay optimale Testergebnisse zu erreichen, müssen die nachfolgend aufgeführten Schritte zur manuellen Vorbehandlung exakt befolgt werden.

1. Alle Proben (Patientenproben, Kalibratoren oder Kontrollen) gründlich **mischen**, indem die Behälter **5- bis 10-mal** langsam über Kopf geschwenkt werden. Ältere Vollblutproben müssen unter Umständen länger gemischt werden. Es empfiehlt sich, eine Sichtkontrolle durchzuführen, um sicherzustellen, dass die Proben ordnungsgemäß gemischt sind.

2. Sofort nach dem Mischen mit der **Präzisionspipette 200 µL** von jeder Probe in ein Mikrozentrifugenröhrchen oder ein entsprechendes Zentrifugenröhrchen aus Polypropylen (z. B. Rundbodenröhrchen) pipettieren. Für jede Probe ein anderes Röhrchen verwenden.

Hinweis: Bei jedem Ansaugen von **200 µL** Probe **muss** eine neue Pipettenspitze verwendet werden. Die Pipettenspitze nicht abwischen. Eine Überansaugung vermeiden. Die Pipettenspitzen nicht mehrfach verwenden. Keine positiven Polsterpipetten verwenden, die Spitzen nicht befeuchten und kein reverses Pipettieren anwenden, da dies zu Fehlercodes führen und die Unpräzision des Assays erhöhen könnte.

3a. Einen Präzisionsdispenser (Repeater-Pipette) so **einstellen**, dass **100 µL** pipettiert werden. Den Dispenser mit ausreichend ARCHITECT Cyclosporine Whole Blood Solubilization Reagent (Vollblut-Solubilisierungslösung) aus dem kleinen Fläschchen mit dem orangefarbenen Etikett **füllen**.

Luftblasen aus dem Dispenser **entfernen**, indem eine kleine Menge Solubilisierungslösung in einen geeigneten Abfallbehälter pipettiert wird.

3b. **100 µL** ARCHITECT Cyclosporine Whole Blood Solubilization Reagent dem Inhalt jedes Zentrifugenröhrchens **hinzufügen**. Dabei mit der Spitze der Präzisionspipette die Wand des Zentrifugenröhrchens berühren.

4a. Einen Präzisionsdispenser (Repeater-Pipette) so **einstellen**, dass **400 µL** pipettiert werden. Den Dispenser mit ausreichend ARCHITECT Cyclosporine Whole Blood Precipitation Reagent (Vollblut-Fällungsreagenz) aus dem großen Fläschchen mit dem orangefarbenen Etikett **füllen**.

Luftblasen aus dem Dispenser **entfernen**, indem eine kleine Menge Fällungsreagenz in einen geeigneten Abfallbehälter pipettiert wird.

Hinweis: Das ARCHITECT Cyclosporine Whole Blood Precipitation Reagent ist sehr leichtflüchtig. Das Fläschchen fest verschlossen aufbewahren, wenn es nicht verwendet wird, um eine Verdunstung zu vermeiden.

4b. **400 µL** ARCHITECT Cyclosporine Whole Blood Precipitation Reagent dem Inhalt jedes Zentrifugenröhrchens **hinzufügen**. Dabei mit der Spitze der Präzisionspipette die Wand des Zentrifugenröhrchens berühren.

4c. Alle Zentrifugenröhrchen nach der Zugabe des ARCHITECT Cyclosporine Whole Blood Precipitation Reagent **verschließen** und mit dem Vortex mischen.

4d. **5-10** Sekunden lang kräftig mit dem **Vortex** mischen. Dabei die Maximaleinstellung verwenden.

Hinweis: Eine **Sichtkontrolle ist erforderlich**, um sicherzustellen, dass das Gemisch aus Probe, Solubilisierungslösung und Fällungsreagenz einheitlich und homogen ist.

Am Boden des Röhrchens darf kein unvermischter Rest verbleiben. Verbleibt ein Rest unvermischter Probe, ist dieser durch Schwenken des Röhrchens über Kopf und Klopfen auf der Unterseite zu lösen. Dann die Probe nochmals mit dem Vortex mischen. Dies deutet darauf hin, dass der erste Mischvorgang mit dem Vortex nicht ausreichend war. Nicht mit allen Vortex-Mischern kann eine adäquate Mischung hergestellt werden.

5. Jedes Röhrchen unter Beachtung einer gleichmäßigen Gewichtsverteilung im Rotor in eine Mikrozentrifuge **laden**. Gegebenenfalls kann ein Ausgleichsröhrchen dazugenommen werden. Es kann immer nur eine gerade Anzahl von Röhrchen zentrifugiert werden. Die Röhrchen mindestens 4 Minuten lang bei > 9500 x g oder 38 500 g-Minuten zentrifugieren.

6. Alle Röhrchen aus der Zentrifuge **nehmen** und auf gut sichtbares Pellet und durchsichtigen Überstand **überprüfen**.

7. Die Verschlusskappen von den Röhrchen **abnehmen** und den Überstand in die **Transplant Pretreatment Tubes abgießen**, sobald das ARCHITECT i System für die Probenaufnahme bereit ist.

Achtung: Den Bodensatz nicht aufrühren. **Den Überstand nicht pipettieren**. Dadurch wird sichergestellt, dass der Bodensatz nicht aufgerührt wird.

Hinweis: Für jede Probe ein anderes Transplant Pretreatment Tube verwenden.

Achtung: Bei der Vorbehandlung von Cyclosporin-Proben für die Verwendung mit dem ARCHITECT i System sind nur Transplant Pretreatment Tubes, Best.-Nr. 1P06, (Transplant-Vorbehandlungsröhrchen) zulässig. Die Zuverlässigkeit anderer ARCHITECT Testergebnisse ist unter Umständen beeinträchtigt, wenn die Transplant Pretreatment Tubes nicht mit dem ARCHITECT Cyclosporine Assay verwendet werden.

8. Das Transplant Pretreatment Tube **mit dem Vortex 5 - 10** Sekunden lang **mischen**.

9. Das Transplant Pretreatment Tube in den ARCHITECT Probencarrier **stellen**.

Hinweis: Das Transplant Pretreatment Tube so in den Carrier stellen, dass es den Boden berührt.

Nach Abschluss des Tests übriges vorbehandeltes Probenmaterial entsorgen. ARCHITECT Cyclosporine Tests können nicht erneut angefordert werden. Für einen Wiederholungstest muss das Verfahren zur manuellen Vorbehandlung erneut durchgeführt werden.

Testdurchführung

Nähere Informationen zur Durchführung eines Assays entnehmen Sie bitte der ARCHITECT Bedienungsanleitung, Kapitel 5.

- Informationen zur Verwendung von Primär- oder Aliquotröhrchen entnehmen Sie bitte der ARCHITECT Bedienungsanleitung, Kapitel 5, um sicherzustellen, dass das Volumen der Patientenprobe ausreichend ist.
- Bevor der Reagenzienkit zum ersten Mal in das System eingesetzt wird, muss das Fläschchen mit den Mikropartikeln gemischt werden, um Mikropartikel, die sich während des Transportes abgesetzt haben, wieder zu suspendieren. Sobald die Mikropartikel zum ersten Mal geladen wurden, ist kein weiteres Mischen erforderlich.
 - **Das Fläschchen mit den Mikropartikeln 30-mal über Kopf schwenken.**
 - Visuell überprüfen, ob die Mikropartikel im Fläschchen wieder suspendiert sind. Haften noch Mikropartikel am Fläschchen, dieses so lange über Kopf schwenken, bis die Mikropartikel wieder vollständig suspendiert sind.
 - **Lassen sich die Mikropartikel nicht wieder suspendieren, diese NICHT VERWENDEN. Wenden Sie sich bitte an Ihren Abbott Kundendienst.**
 - Sobald die Mikropartikel wieder suspendiert sind, ein Septum auf das Fläschchen aufsetzen. Weitere Anweisungen zum Aufsetzen eines Septums auf ein Fläschchen enthält der Abschnitt Handhabung der Reagenzien in dieser Packungsbeilage.
- Aus einem Transplant Pretreatment Tube dürfen nicht mehr als 12 Bestimmungen angefordert werden.
 - Alle vorbehandelten Proben (Patientenproben, Kalibratoren oder Kontrollen) müssen innerhalb von 3 Stunden, nachdem sie in die Transplant Pretreatment Tubes gegeben und im ARCHITECT i System platziert wurden, getestet werden.
 - Für Transplant Pretreatment Tubes die Probenmessschablone verwenden, um sicherzustellen, dass ausreichend Patientenprobe für den ARCHITECT Cyclosporine Assay vorhanden ist.
- Informationen zur Verwendung entnehmen Sie bitte der Packungsbeilage zu den ARCHITECT Cyclosporine Calibrators. Weitere Informationen zur Vorbereitung der Kalibratoren enthält der Abschnitt Verfahren zur manuellen Vorbehandlung in dieser Packungsbeilage.
- Eine allgemeine Beschreibung der Arbeitsweise des Gerätes entnehmen Sie bitte der ARCHITECT Bedienungsanleitung, Kapitel 5.
- Um eine einwandfreie Funktion des Analysengeräts zu garantieren, müssen die in Kapitel 9 der ARCHITECT Bedienungsanleitung beschriebenen routinemäßigen Wartungsverfahren durchgeführt werden. Sind im Labor häufigere Wartungsverfahren erforderlich, befolgen Sie bitte die entsprechenden Vorschriften.

Verfahren zur Probenverdünnung

Proben mit einer Cyclosporin-Konzentration von über 1500.0 ng/mL (1247.3 nmol/L) werden mit dem Code "> 1500.0 ng/mL" (> 1247.3 nmol/L) markiert und können unter Anwendung des manuellen Verdünnungsverfahrens verdünnt werden.

Manuelles Verdünnungsverfahren

Empfohlene Verdünnung: 1:2

Die Proben müssen vor der Vorbehandlung verdünnt werden.

150 µL Probe zu 150 µL ARCHITECT Cyclosporine Calibrator A geben und mit dem Verfahren zur manuellen Vorbehandlung im Abschnitt TESTVERFAHREN in dieser Packungsbeilage fortfahren.

Der Benutzer muss den Verdünnungsfaktor im Bildschirm für die Anforderung von Patientenproben oder Kontrollen eingeben. Das System verwendet diesen Verdünnungsfaktor zur automatischen Berechnung der Probenkonzentration, die vor der Verdünnung bestand, und gibt das Ergebnis aus.

Das Ergebnis (vor der Anwendung des Verdünnungsfaktors) sollte über 200.0 ng/mL (> 166.3 nmol/L) liegen.

Wird der Verdünnungsfaktor vom Benutzer nicht eingegeben, muss das Ergebnis vor Ausgabe des Ergebnisberichts manuell mit dem entsprechenden Verdünnungsfaktor multipliziert werden. Liegt das Ergebnis einer verdünnten Probe unter 200.0 ng/mL (166.3 nmol/L), das Ergebnis nicht verwenden. Das Verfahren mit einer geeigneten Verdünnung wiederholen.

Nähere Informationen zur Anforderung von Verdünnungen entnehmen Sie bitte der ARCHITECT Bedienungsanleitung, Kapitel 5.

Kalibrierung

Weitere Anweisungen zur Durchführung einer Kalibrierung entnehmen Sie bitte der ARCHITECT Bedienungsanleitung, Kapitel 6. Zur Überprüfung der Assaykalibrierung müssen alle Cyclosporin-Kontrollkonzentrationen getestet werden.

Sobald die Kalibrierung angenommen und gespeichert ist, können alle nachfolgenden Proben ohne weitere Kalibrierung getestet werden. Eine Neukalibrierung ist nur erforderlich:

- wenn ein Reagenzienkit mit einer neuen Chargenbezeichnung verwendet wird.
- wenn die Ergebnisse der täglichen Qualitätskontrolle außerhalb der statistisch errechneten Qualitätskontrollbereiche liegen, die gemäß den Angaben im Abschnitt Verfahren zur Qualitätskontrolle in dieser Packungsbeilage zur Überwachung und Kontrolle der Systemleistung dienen.
 - Wenn keine statistisch errechneten Qualitätskontrollbereiche verfügbar sind, sollte nach spätestens 30 Tagen eine erneute Kalibrierung durchgeführt werden.

Eine Neukalibrierung des Assays kann nach der Wartung an kritischen Teilen oder Teilsystemen oder nach der Durchführung von Servicemaßnahmen erforderlich sein.

Verfahren zur Qualitätskontrolle

Um die empfohlenen Kontrollanforderungen für den ARCHITECT Cyclosporine Assay zu erfüllen, müssen alle Kontrollkonzentrationen in Einzelbestimmung einmal innerhalb von 24 Stunden an jedem Tag der Testverwendung getestet werden.

Zusätzliche Kontrollen können entsprechend den gesetzlichen Vorschriften und den Verfahren zur Qualitätskontrolle Ihres Labors getestet werden.

Zur Festlegung statistisch errechneter Kontrollbereiche sollte jedes Labor seine eigene Richtkonzentration und eigenen Konzentrationsbereiche für neue Kontrollchargen und jede klinisch relevante Kontrollkonzentration durch mindestens Zwanzigfachbestimmung über mehrere (3 - 5) Tage hinweg bestimmen. Die ausgegebenen Ergebnisse können zur Ermittlung des erwarteten Mittelwertes (Ziel) und der Abweichungen vom Mittelwert (Bereich) für das Labor verwendet werden. Unter anderem sollten folgende Ursachen für Abweichungen in dieser Untersuchung berücksichtigt werden, damit sie repräsentativ für die künftige Leistung des Systems ist:

- Mehrere gespeicherte Kalibrierungen
- Verschiedene Reagenzienchargen
- Verschiedene Kalibratorchargen
- Verschiedene Bearbeitungsmodule (falls zutreffend)
- Daten von verschiedenen Zeitpunkten des Tages

Allgemeine Empfehlungen und Informationen zur Qualitätskontrolle entnehmen Sie bitte veröffentlichten Richtlinien wie dem Dokument C24, 4. Ausgabe, des Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) oder anderen veröffentlichten Richtlinien.²⁰

- Sind häufigere Kontrollen erforderlich, das für Ihr Labor festgelegte Qualitätskontrollverfahren befolgen.
- Erfüllen die Kontrollergebnisse nicht die von Ihrem Labor festgelegten Akzeptanzkriterien, sind die Probenergebnisse unter Umständen ungültig. Befolgen Sie das für Ihr Labor festgelegte Qualitätskontrollverfahren. Eine erneute Kalibrierung kann erforderlich sein. Informationen zur Fehlerbehebung entnehmen Sie bitte der ARCHITECT Bedienungsanleitung, Kapitel 10.
- Bei jedem Wechsel der Charge von Reagenz oder Kalibrator die Ergebnisse der Qualitätskontrolle und die Akzeptanzkriterien überprüfen.

Kontrollen sollten gemäß den Richtlinien und Empfehlungen des Herstellers verwendet werden. Die in der Packungsbeilage der Kontrollen angegebenen Konzentrationsbereiche sollten lediglich als Richtwerte verwendet werden.

Für jedes verwendete Kontrollmaterial sollte das Labor sicherstellen, dass die Matrix des Kontrollmaterials gemäß der Packungsbeilage des Assays zur Verwendung mit dem Assay geeignet ist.

Anleitung für die Qualitätskontrolle

Eine Anleitung für die Maßnahmen zur Qualitätskontrolle im Labor finden Sie in "Basic QC Practices" von James O Westgard, Ph.D.²¹

Überprüfung der Leistungsdaten

Informationen zu den Verfahren zur Überprüfung der in der Packungsbeilage angegebenen Leistungsdaten entnehmen Sie bitte der ARCHITECT Bedienungsanleitung, Anhang B.

Der ARCHITECT Cyclosporine Assay gehört zur Gruppe 6.

■ ERGEBNISSE

Berechnung

Beim ARCHITECT Cyclosporine Assay werden Kalibrierung und Ergebnisse mittels einer logistischen 4-Punkt-Datenreduktionskurve (4PLC, Y-gewichtet) erstellt.

Informationen zu alternativen Ergebniseinheiten entnehmen Sie bitte dem Abschnitt ARBEITSWEISE DES GERÄTES, Alternative Ergebniseinheiten in dieser Packungsbeilage.

Markierungen

Bei manchen Ergebnissen kann die Spalte "Markierungen" Informationen enthalten. Eine Beschreibung der Markierungen, die in dieser Spalte erscheinen können, entnehmen Sie bitte der ARCHITECT Bedienungsanleitung, Kapitel 5.

Messbereich

Auf der Grundlage von repräsentativen Daten für die Quantifizierungsgrenze und Nachweisgrenze sind die Bereiche, in denen Ergebnisse ausgegeben werden können, nachstehend gemäß den Definitionen im CLSI-Protokoll EP34, 1. Ausgabe, aufgeführt.²²

	ng/mL	nmol/L
Analytischer Messbereich (AMI) ^a	18.0 - 1500.0	15.0 - 1247.3
Erweiterter Messbereich (EMI) ^b	1500.0 - 3000.0	1247.3 - 2494.6
Messbereich ^c	6.7 - 3000.0	5.6 - 2494.6

^a AMI: Der analytische Messbereich (engl. Analytical Measuring Interval; AMI) reicht von der Quantifizierungsgrenze bis zur oberen Quantifizierungsgrenze. Dies wurde durch den Wertebereich in ng/mL (nmol/L) bestimmt, der akzeptable Leistungsdaten für Linearität, Unpräzision und Messwertabweichung zeigte.

^b EMI: Der erweiterte Messbereich (engl. Extended Measuring Interval; EMI) reicht von der oberen Quantifizierungsgrenze bis zur oberen Quantifizierungsgrenze × Verdünnungsfaktor. Bei dem Wert wurde ein Verdünnungsfaktor von 1:2 berücksichtigt.

^c Der Messbereich reicht von der Nachweisgrenze bis zur Obergrenze des erweiterten Messbereichs.

Hinweis: Die voreingestellte Niedrige Linearität der Assaydatei entspricht 6.7 ng/mL (5.6 nmol/L).

■ GRENZEN DES VERFAHRENS

- Für Vollblutproben keine ARCHITECT Probenbecher verwenden. Weitere Informationen hierzu enthält der Abschnitt Testdurchführung in dieser Packungsbeilage.
- Die Ergebnisse sollten in Verbindung mit anderen Daten verwendet werden, wie z. B. Symptome, Ergebnisse anderer Untersuchungen und klinischer Eindruck.
- Stimmen die Ergebnisse des Cyclosporine Assays nicht mit dem klinischen Bild überein, sollten weitere Tests durchgeführt werden.
- Wird die Cyclosporin-Konzentration einer bestimmten Probe mit Assays verschiedener Hersteller ermittelt, kann diese aufgrund der unterschiedlichen Testverfahren und Reagenzspezifität variieren.
- Die potentielle Interferenz durch andere als im Abschnitt SPEZIFISCHE LEISTUNGSDATEN, Interferenz dieser Packungsbeilage angegebene Substanzen wurde nicht evaluiert.
- Immunoassays sind nicht spezifisch und weisen eine Kreuzreaktivität mit Metaboliten auf. Bei Hemmung der Cyclosporin-Ausscheidung (z. B. bei Cholestase) können sich Cyclosporin-Metaboliten anhäufen. Die ermittelte Cyclosporin-Konzentration kann dadurch betroffen sein. In diesem Fall sollte die Verwendung eines spezifischen Assays (z. B. Flüssigkeitschromatographie-Massenspektrometrie/ Massenspektrometrie [LC/MS/MS]) in Erwägung gezogen werden. Weitere Informationen zur Kreuzreaktivität von ARCHITECT Cyclosporine mit einigen Cyclosporin-Metaboliten enthält der Abschnitt SPEZIFISCHE LEISTUNGSDATEN, Analytische Spezifität in dieser Packungsbeilage.
- Proben von Patienten, die aus diagnostischen oder therapeutischen Gründen Präparate mit monoklonalen Maus-Antikörpern erhalten haben, können humane anti-Maus-Antikörper (HAMA) enthalten. Solche Proben können bei Untersuchungen mit Testkits wie dem ARCHITECT Cyclosporine, bei denen monoklonale Maus-Antikörper verwendet werden, falsch erhöhte oder erniedrigte Werte ergeben. Zur Diagnose können weitere Informationen erforderlich sein.^{23, 24}
- In Humanserum enthaltene heterophile Antikörper können mit den Immunglobulinen des Reagenzes reagieren und bei In-vitro-Immunoassays zu Interferenzen führen. Derartige Interferenzen können bei Patienten auftreten, die regelmäßig mit Tieren oder Serumprodukten von Tieren in Kontakt kommen, so dass in diesen Fällen ungewöhnliche Werte gemessen werden können. Zur Diagnose können weitere Informationen erforderlich sein.²⁵

■ ERWARTETE WERTE

Es wird empfohlen, dass jedes Labor seinen eigenen Referenzbereich entsprechend den jeweiligen regionalen Bedingungen und Bevölkerungsmerkmalen erstellt.

Für Cyclosporin in Vollblut existiert kein fester therapeutischer Bereich. Angesichts der zahlreichen verschiedenen Faktoren, wie z. B. klinisches Bild, individuelle Sensitivität bezüglich immunsuppressiver und nephrotoxischer Wirkungen von Cyclosporin, gleichzeitige Verabreichung anderer Immunsuppressiva, Art des Transplantats und Zeit seit der Transplantation, kann keine allgemeingültige Aussage über optimale Cyclosporin-Konzentrationen im Blut gemacht werden. Daher können einzelne Cyclosporin-Werte nicht als einziges Kriterium verwendet werden, aufgrund dessen eine Änderung der Behandlung vorgenommen werden soll. Vor einer Therapieänderung bei einem Patienten sollte eine sorgfältige klinische Untersuchung erfolgen. Jeder Benutzer muss auf der Grundlage der klinischen Erfahrung eigene Bereiche festlegen.

Die therapeutischen Bereiche variieren je nach verwendetem im Handel erhältlichen Testverfahren und sollten deshalb für jedes im Handel erhältliche Testverfahren ermittelt werden. Werte, die mit unterschiedlichen Testverfahren ermittelt wurden, können aufgrund von Unterschieden im Testverfahren und in der Kreuzreaktivität mit Metaboliten nicht beliebig ausgetauscht werden. Auch sollten keine Korrekturfaktoren verwendet werden. Es wird daher empfohlen, bei einem Patienten jeweils das gleiche Testverfahren anzuwenden. Wenn die Testmethoden zur Cyclosporinbestimmung im Laufe der Überwachung eines Patienten geändert werden, auch bei Verwendung verschiedener Cyclosporin-Assays von Abbott, sollten zusätzliche Folgetests durchgeführt werden, um die Ausgangswerte zu bestätigen.

■ SPEZIFISCHE LEISTUNGSDATEN

Dieser Abschnitt enthält repräsentative Leistungsdaten. Die in verschiedenen Labors ermittelten Ergebnisse können unter Umständen voneinander abweichen.

Präzision

Präzision innerhalb des Labors

Es wurde eine Studie gemäß dem CLSI-Protokoll EP05-A3 durchgeführt.²⁶ Die Tests wurden mit 3 Chargen ARCHITECT Cyclosporine Reagent Kit, 3 Chargen ARCHITECT Cyclosporine Calibrators, 1 Charge handelsüblicher Kontrollen und 2 Geräten durchgeführt. 3 Kontrollen und 5 Humanvollblutpanels wurden 2-mal täglich in Doppelbestimmung über 20 Tage hinweg mit 6 Kombinationen aus Geräten/Reagenzienchargen/Kalibratorchargen getestet, wobei eine spezielle Reagenziencharge und eine spezielle Kalibratorcharge mit 1 Gerät kombiniert wurden. In den nachfolgenden Tabellen ist die Leistung einer repräsentativen Kombination zusammengefasst.

Probe	n	Mittelwert (ng/mL)	Innerhalb der Messreihe (Reproduzierbarkeit)		Innerhalb des Labors ^a	
			s	VK (%)	s (Bereich ^b)	VK (%) (Bereich ^b)
Konzentration 1	120	80.4	3.08	3.8	3.64 (3.64-4.16)	4.5 (4.5-5.3)
Konzentration 2	120	316.1	11.14	3.5	16.68 (16.68-21.05)	5.3 (5.3-6.6)
Konzentration 3	119	643.3	23.10	3.6	52.63 (49.20-57.12)	8.2 (6.9-8.8)
Panel 1	119	41.6	2.19	5.3	2.40 (2.40-3.55)	5.8 (5.8-9.0)
Panel 2	120	69.0	2.68	3.9	3.66 (3.42-3.99)	5.3 (5.0-5.8)
Panel 3	120	238.5	7.23	3.0	8.40 (8.40-11.30)	3.5 (3.5-4.5)
Panel 4	119	657.1	16.75	2.5	25.76 (25.76-33.20)	3.9 (3.9-4.6)
Panel 5	120	1357.9	59.46	4.4	77.69 (65.40-90.70)	5.7 (4.7-6.5)

^a Beinhaltet die Varianz innerhalb der Messreihe, zwischen den Messreihen und zwischen den Tagen.

^b Minimale und maximale s oder VK (%) für alle Kombinationen von Reagenziencharge und Gerät.

Probe	n	Mittelwert (nmol/L)	Innerhalb der Messreihe (Reproduzierbarkeit)		Innerhalb des Labors ^a	
			s	VK (%)	s (Bereich ^b)	VK (%) (Bereich ^b)
Konzentration 1	120	66.9	2.56	3.8	3.03 (3.02-3.46)	4.5 (4.5-5.3)
Konzentration 2	120	262.8	9.27	3.5	13.87 (13.87-17.50)	5.3 (5.3-6.6)
Konzentration 3	119	534.9	19.20	3.6	43.76 (40.92-47.50)	8.2 (6.9-8.8)

Probe	n	Mittelwert (nmol/L)	Innerhalb der Messreihe (Reproduzierbarkeit)		Innerhalb des Labors ^a	
			s	VK (%)	s (Bereich ^b)	VK (%) (Bereich ^b)
Panel 1	119	34.6	1.82	5.3	2.00 (2.00-2.95)	5.8 (5.8-9.0)
Panel 2	120	57.4	2.22	3.9	3.04 (2.85-3.31)	5.3 (5.0-5.8)
Panel 3	120	198.3	6.01	3.0	6.99 (6.99-9.40)	3.5 (3.5-4.5)
Panel 4	119	546.4	13.93	2.5	21.42 (21.42-27.61)	3.9 (3.9-4.6)
Panel 5	120	1129.1	49.44	4.4	64.61 (54.38-75.42)	5.7 (4.7-6.5)

^a Beinhaltet die Varianz innerhalb der Messreihe, zwischen den Messreihen und zwischen den Tagen.

^b Minimale und maximale s oder VK (%) für alle Kombinationen von Reagenziencharge und Gerät.

Richtigkeit – Wiederfindung

Die Tests wurden mit 1 Charge ARCHITECT Cyclosporine Reagent Kit, 1 Charge ARCHITECT Cyclosporine Calibrators, 1 Charge handelsüblicher Kontrollen und 1 Gerät durchgeführt. Dazu wurden 39 Humanvollblut-Einzelproben (EDTA) hergestellt, indem analytfreies Humanvollblut mit bekannten Cyclosporin-Konzentrationen innerhalb des Messbereichs angereichert wurde. Die Cyclosporin-Konzentration wurde mit dem ARCHITECT Cyclosporine Assay bestimmt und die prozentuale Wiederfindung für jedes Proben-Set berechnet.

Proben-Set	n	Konzentrationsbereich nach Cyclosporin-Zugabe (ng/mL)	Bereich der mittleren Testkonzentration (ng/mL)	Wiederfindungsbereich (%) ^a
Niedrig	13	54.00 – 69.00	50.40 – 71.32	93 - 109
Mittel	13	105.00 – 340.00	114.22 – 327.52	95 - 109
Hoch	13	360.00 – 1400.00	350.44 – 1372.54	90 - 100

$$^a \text{Wiederfindung (\%)} = \frac{\text{Mittlere Testkonzentration}}{\text{Konzentration nach Cyclosporin-Zugabe}} \times 100$$

16 humane Vollblutproben (EDTA) von Patienten unter Behandlung mit Cyclosporin mit anfänglichen Analytkonzentrationen von ungefähr 50.0 ng/mL bis 800.0 ng/mL wurden mit zusätzlichen 200.0 ng/mL Cyclosporin angereichert. Die Testproben und die (nicht angereicherten) Referenzproben wurden getestet und die durchschnittliche Wiederfindung lag in einem Bereich von 57.2 % bis 97.1 %.

Untere Messwertgrenze

Es wurde eine Studie gemäß dem CLSI-Protokoll EP17-A2 durchgeführt.²⁷ Die Tests wurden mit 3 Chargen ARCHITECT Cyclosporine Reagent Kit auf jeweils 2 Geräten über mindestens 3 Tage hinweg durchgeführt. Die höchste gemessene Leerwertgrenze, Nachweisgrenze und Quantifizierungsgrenze sind nachfolgend zusammengefasst.

	ng/mL	nmol/L
Leerwertgrenze ^a	3.3	2.7
Nachweisgrenze ^b	6.7	5.6
Quantifizierungsgrenze ^c	18.0	15.0

^a Die Leerwertgrenze entspricht der 95. Perzentile von n ≥ 60 Bestimmungen von analytfreien Proben.

^b Die Nachweisgrenze entspricht der niedrigsten Konzentration, bei der der Analyt mit einer 95%igen Wahrscheinlichkeit auf der Grundlage von n ≥ 60 Bestimmungen von Proben mit niedriger Analytkonzentration nachgewiesen werden kann.

^c Die in der Tabelle dargestellte Quantifizierungsgrenze entspricht der Untergrenze des analytischen Messbereichs des ARCHITECT Cyclosporine Assays auf dem ARCHITECT i System. Die ermittelte Quantifizierungsgrenze für das ARCHITECT i System betrug

1.9 ng/mL (9.9 nmol/L). Die Quantifizierungsgrenze ist als die niedrigste Konzentration definiert, die mit einer maximal zulässigen Präzision von 20 % VK bestimmt wurde, und wurde anhand von $n \geq 60$ Bestimmungen von Proben mit niedriger Analytkonzentration bestimmt.

Linearität

Es wurde eine Studie gemäß dem CLSI-Protokoll EP06-A durchgeführt.²⁸

Dieser Assay ist linear über den analytischen Messbereich von 18.0 bis 1500.0 ng/mL (15.0 bis 1247.3 nmol/L).

Analytische Spezifität

Interferenz

Potentiell interferierende endogene Substanzen

Es wurde eine Studie gemäß dem CLSI-Protokoll EP07, 3. Ausgabe, durchgeführt.²⁹ Jede Substanz wurde in 2 Analytkonzentrationen (ungefähr 70 ng/mL und 800 ng/mL) getestet. In den folgenden Konzentrationen wurde keine signifikante Interferenz (Interferenz innerhalb von ± 10 % [basierend auf 95%-Konfidenzintervallen]) festgestellt.

Potentiell interferierende Substanz	Konzentration der interferierenden Substanz
Albumin	12 g/dL
Bilirubin, konjugiert	60 mg/dL
Bilirubin, unkonjugiert	40 mg/dL
Cholesterin	500 mg/dL
Gammaglobulin (bei 70 ng/mL Cyclosporin)	9 g/dL
Gammaglobulin (bei 800 ng/mL Cyclosporin)	10 g/dL
Hämatokrit	15 %
Hämatokrit	60 %
Triglyceride	1500 mg/dL
Harnsäure	20 mg/dL

Für die folgende Substanz wurde eine Interferenz größer ± 10 % (basierend auf 95%-Konfidenzintervallen [KI]) in den unten angegebenen Konzentrationen und Analytkonzentrationen festgestellt.

Potentiell interferierende Substanz	Konzentration der interferierenden Substanz	Analytkonzentration	Interferenz (%) (95%-KI)
Gammaglobulin	10 g/dL	70 ng/mL	-7.9 % (-10.8, -5.0)
Gammaglobulin	12 g/dL	800 ng/mL	-12.8 % (-14.9, -10.7)

Potentiell interferierende andere Bedingungen

Es wurden 15 Proben, die Rheumafaktor (RF) enthalten, und 14 Proben, die humane anti-Maus-Antikörper (HAMA) enthalten, in der Studie untersucht. Jede Substanz wurde in 2 Analytkonzentrationen getestet. In den folgenden Konzentrationen wurde eine mittlere prozentuale Wiederfindung von 100 ± 10 % festgestellt.

Klinische Bedingung	n	Konzentrationsbereich der interferierenden Substanz	Konzentration des zugefügten Analyten	Mittlere Wiederfindung (%)	Wiederfindungsbereich (%)
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

Potentiell interferierende Medikamente

Es wurde eine Studie gemäß dem CLSI-Protokoll EP07, 3. Ausgabe, durchgeführt.²⁹ Jede Substanz wurde in 2 Analytkonzentrationen (ungefähr 70 ng/mL und 800 ng/mL) getestet. In den folgenden Konzentrationen wurde keine signifikante Interferenz (Interferenz innerhalb von ± 10 % [basierend auf 95%-Konfidenzintervallen]) festgestellt.

Potentiell interferierende Substanz	Konzentration der interferierenden Substanz
Paracetamol	20 mg/dL
Acyclovir	3.3 µg/mL
Allopurinol	5 mg/dL
Amikacin	15 mg/dL
Amphotericin B	6.0 µg/mL
Apresolin	100 µg/mL
Azathioprin	1 mg/dL
Biotin	4300 ng/mL
Bromocriptin	8 µg/mL
Carbamazepin	12 mg/dL
Cephalosporin	101 µg/mL
Chloramphenicol	25 mg/dL
Chloroquin	1.6 µg/mL
Cimetidin	10 mg/dL
Ciprofloxacin	7.6 µg/mL
Clonidin	0.01 µg/mL
Cortison	1.3 µg/mL
Digitoxin	85 ng/mL
Digoxin	5.0 ng/mL
Diltiazem	62 µg/mL
Dipyridamol	100 µg/mL
Disopyramid	3 mg/dL
K ₂ -EDTA	9 mg/mL
K ₃ -EDTA	9 mg/mL
Erythromycin	20 mg/dL
Ethosuximid	101 µg/mL
Everolimus	820 ng/mL
Fluconazol	30 µg/mL
Flucytosin	40 µg/mL
Furosemid	2 mg/dL
Ganciclovir	1005 µg/mL
Gemfibrozil	102 µg/mL
Gentamicin	12 mg/dL
Niedermolekulares Heparin	3035 Einheiten/L
Hochmolekulares Heparin	3060 Einheiten/L
Hydrocortison	1.3 µg/mL
Itraconazol	20 µg/mL
Kanamycinsulfat	6 mg/dL
Ketoconazol	50 µg/mL
Labetalol	17.6 µg/mL
Lidocain	6 mg/dL
Lincomycin	100 µg/mL
Lovastatin	20 µg/mL
Methotrexat	100 µg/mL
Methylprednisolon	100 µg/mL
Mycophenolsäure	503 µg/mL
Mycophenolsäureglucuronid	1928 µg/mL
N-Acetyl-Procaïnamid	12 mg/dL
Nadolol	1.3 µg/mL
Nicardipin	0.6 µg/mL
Penicillin G Na+	100 µg/mL
Phenobarbital	15 mg/dL
Phenytoin	10 mg/dL
Pimecrolimus	6 ng/mL
Prazosin	26 µg/mL
Prednisolon	101 µg/mL
Prednison	101 µg/mL
Primidon	10 mg/dL
Procainamid	10 mg/dL
Propranolol	0.5 mg/dL
Chinidin	5 mg/dL
Rifampicin	5 mg/dL
Salicylsäure	504 µg/mL

Potentiell interferierende Substanz	Konzentration der interferierenden Substanz
Sirolimus (Rapamycin)	62 ng/mL
Spectinomycin	101 µg/mL
Tacrolimus	0.06 µg/mL
Theophyllin	251 µg/mL
Tobramycin	2 mg/dL
Triamteren	100 µg/mL
Trimethoprim	41 µg/mL
Valproinsäure	52 mg/dL
Vancomycin	6 mg/dL
Verapamil	10 µg/mL

Anderes Probenmaterial oder Krankheitsbilder

Zur Ermittlung der potentiellen Interferenz wurde der ARCHITECT Cyclosporine Assay mit Proben von Personen mit nicht verwandten medizinischen Bedingungen getestet. Jede Probe wurde in 2 Analytkonzentrationen (ungefähr 70 ng/mL und 800 ng/mL) getestet, um die prozentuale Wiederfindung von Cyclosporin nach dem Anreichern zu bestimmen.

Kategorie	n	Mittlere Wiederfindung (%)		Wiederfindungsbereich (%)	
		70 ng/mL	800 ng/mL	70 ng/mL	800 ng/mL
Anti-dsDNA-Autoantikörper	12	99.0	101.7	83.7 - 105.5	89.9 - 110.4
Gegen Grippe geimpfte Personen	12	102.9	101.6	90.7 - 110.5	92.6 - 114.1
Mehrfachgebärende ≥ 2 termingerechte Geburten	12	104.9	104.5	96.4 - 113.8	90.7 - 118.0
Patienten mit Nierenerkrankungen	12	101.8	102.8	88.1 - 111.5	82.6 - 112.5

Kreuzreagierende Substanzen

Es wurde eine Studie gemäß dem CLSI-Protokoll EP07, 3. Ausgabe, durchgeführt.²⁹ Alle kreuzreagierenden Substanzen wurden bei einer Cyclosporin-Konzentration von 200.0 ng/mL getestet. Die Ergebnisse sind nachstehend aufgeführt.

Kreuzreagierende Substanz	Konzentration der kreuzreagierenden Substanz	Kreuzreaktivität (%) (95%-KI)
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)

Vergleich der Methoden

Es wurde eine Studie gemäß dem CLSI-Protokoll EP09-A3³⁰ unter Verwendung der gewichteten Regressionsmethode nach Deming durchgeführt. In der Studie wurde der ARCHITECT Cyclosporine Assay mit dem ARCHITECT Cyclosporine Assay (Best.-Nr. 1L75) unter Verwendung humaner Vollblutproben von Patienten mit Herz-, Leber- oder Nierentransplantaten, die mit Cyclosporin behandelt werden, verglichen.

ARCHITECT Cyclosporine vs. ARCHITECT Cyclosporine (Best.-Nr. 1L75)						
	Einheiten	n	Korrelationskoeffizient	Achsenabschnitt	Steigung	Konzentrationsbereich
Herz	ng/mL (nmol/L)	52	0.99	8.95 (7.44)	0.88	23.0 - 1317.3 (19.1 - 1095.4)
Niere	ng/mL (nmol/L)	55	0.99	9.66 (8.04)	0.88	24.8 - 1174.1 (20.6 - 976.3)

ARCHITECT Cyclosporine vs. ARCHITECT Cyclosporine (Best.-Nr. 1L75)						
	Einheiten	n	Korrelationskoeffizient	Achsenabschnitt	Steigung	Konzentrationsbereich
Leber	ng/mL (nmol/L)	55	0.99	8.93 (7.42)	0.88	52.7 - 1140.1 (43.8 - 948.1)
Gesamt	ng/mL (nmol/L)	162	0.99	9.11 (7.57)	0.88	23.0 - 1317.3 (19.1 - 1095.4)

Es wurde eine Studie gemäß dem CLSI-Protokoll EP21-A³¹ zur Schätzung des analytischen Gesamtfehlers und dem CLSI-Protokoll EP09-A3³⁰ unter Verwendung der gewichteten Regressionsmethode nach Deming durchgeführt. In der Studie wurde der ARCHITECT Cyclosporine Assay mit dem LC/MS/MS-Verfahren unter Verwendung humaner Vollblutproben von Patienten mit Herz-, Leber- oder Nierentransplantaten, die mit Cyclosporin behandelt wurden, verglichen. In dieser Studie lag der Bereich des analytischen Gesamtfehlers, der mindestens 95 % der Verteilung der prozentualen Unterschiede für alle Proben über den analytischen Messbereich enthielt, zwischen -30.0 % und 29.0 %.

ARCHITECT Cyclosporine vs. LC/MS/MS						
	Einheiten	n	Korrelationskoeffizient	Achsenabschnitt	Steigung	Konzentrationsbereich
Herz	ng/mL (nmol/L)	48	0.99	10.34 (8.60)	0.88	19.0 - 1231.0 (15.8 - 1023.6)
Niere	ng/mL (nmol/L)	55	0.98	9.36 (7.79)	0.84	28.0 - 1293.5 (23.3 - 1075.6)
Leber	ng/mL (nmol/L)	55	0.98	18.30 (15.21)	0.81	42.5 - 1236.0 (35.3 - 1027.8)
Gesamt	ng/mL (nmol/L)	158	0.98	11.55 (9.60)	0.84	19.0 - 1293.5 (15.8 - 1075.6)

LITERATUR

- 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 Pharmacokinetics* 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.



21. Westgard JO. *Basic QC Practices*. 3rd ed. Madison, WI: Westgard Quality Corporation; 2010.
22. 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.
23. 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. Boscato 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.

Hinweis zum Zahlenformat:

- Ein Leerzeichen dient als Tausendertrennzeichen (Beispiel: 10 000 Proben).
- Ein Punkt dient zur Trennung des ganzzahligen Anteils vom Bruchteil einer Zahl in Dezimalschreibweise (Beispiel: 3.12%).

■ Erläuterung der Symbole

ISO 15223 Symbole

	Gebrauchsanweisung beachten
	Hersteller
	Ausreichend für
	Temperaturbegrenzung
	Verwendbar bis
	In-vitro-Diagnostikum
	Chargenbezeichnung
	Bestellnummer
	Seriennummer

Weitere Symbole

	Assayspezifisches Verdünnungsmittel
	Konjugat
	Enthält Natriumazid. Entwickelt bei Berührung mit Säure sehr giftige Gase.
	Nummer der Kontrolle
	Mikropartikel
	Produkt aus Irland
	Reagenziencharge
	Nur zur Verwendung durch einen Arzt oder im Auftrag eines Arztes (gilt nur für die US-Klassifizierung).

ARCHITECT ist eine Marke von Abbott Laboratories in verschiedenen Ländern. Alle anderen Warenzeichen sind Eigentum der Rechteinhaber.



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



Bei Fragen wenden Sie sich bitte an Ihren Abbott Kundendienst. Länderspezifische Kontaktinformationen finden Sie auch unter www.abbottdiagnostics.com.

Überarbeitet im September 2019.

©2019 Abbott Laboratories

