

IVD Til in vitro-diagnostikk

Kun Rx

REF 100008 (sett med 17 ml, 17 ml)

Tiltenkt bruk

CEDIA™ Theophylline II Assay er in vitro-diagnostisk medisinsk utstyr som er beregnet på kvantitering av teofyllin i humant serum eller plasma. Målinger brukes til diagnostikk og behandling av teofyllinoverdoser og til overvåking av teofyllinnivåer for å sikre god behandling.

Sammendrag og forklaring av testen

Teofyllin er et metylxantinderivat som er svært vanlig å bruke til å behandle astma, obstruktiv lungesykdom og neonatal apné.¹

Effekten av teofyllin er nært knyttet til konsentrasjonen av legemiddelet i serum. Det terapeutiske området for teofyllin er 10 til 20 µg/ml hos voksne² og 5 til 10 µg/ml hos nyfødte for behandling av apné.³ Toksiske virkninger av teofyllin forekommer vanligvis ved konsentrasjoner over 20 µg/ml hos voksne⁴⁻⁷, selv om milde symptomer kan forekomme over 15 µg/ml. Disse virkningene omfatter anoreksi, kvalme, oppkast, hodepine og nervøsitet. Alvorlige bivirkninger, som økt puls, arytm, hjerneanfall og puste- eller hjertestans, forekommer vanligvis ved konsentrasjoner over 40 µg/ml, men kan også forekomme ved lavere konsentrasjoner.

Det er svært viktig å overvåke teofyllinkonsentrasjoner i serum, ettersom clearancehastigheten for teofyllin kan variere fra person til person.^{8,9} Eliminering av teofyllin er langsommere hos pasienter med fedme, pasienter med leversykdom og pasienter med et kosthold som består av mye karbohydrat og lite protein. Hos premature spedbarn er elimineringen av teofyllin svært langsom.⁴ Den er derimot svært rask hos røykere.² I kombinasjon med andre kliniske data kan overvåking av teofyllinnivåer i serum gi legen nyttig informasjon som et hjelpemiddel for å justere pasientdosen og oppnå optimal behandlingseffekt.

CEDIA Theophylline II Assay bruker rekombinant DNA-teknologi (amerikansk patentnr. 4708929) til å produsere et unikt homogent enzymimmunanalyse-system.¹⁰

Analysen er basert på det bakterielle enzymet β-galaktosidase, som er genetisk fremstilt i to inaktive fragmenter. Disse fragmentene gjenforbindes spontant til å danne et fullt aktivt enzym, som i analyseformatet splitter et substrat og genererer en fargeendring som kan måles spektrofotometrisk.

I analysen konkurrerer analytten i prøven med analytten konjugert i ett inaktivt fragment av β-galaktosidase, om antistoffbindingssteder. Hvis det finnes analytt i prøven, bindes den til antistoffet slik at de inaktive enzymfragmentene kan danne aktive enzymer. Hvis det ikke finnes analytt i prøven, bindes antistoffet til analytten konjugert på det inaktive fragmentet. Dette hemmer gjendannelse av inaktive β-galaktosidasefragmenter, og det dannes ikke noe aktivt enzym.

Mengden aktivt enzym som dannes, og resulterende absorpsjonsendringer, er direkte proporsjonal med analyttmengden som finnes i prøven.¹⁰

Reagenser

- EA-rekonstitusjonsbuffer:** inneholder MOPS (3-(N-morpholino)propansulfonsyrebuffer), 150 mg/l monoklonalt anti-teofyllin-antistoff, stabilisator og konserveringsmiddel.
- EA-reagens:** inneholder 0,171 g/l enzymakseptor, buffersalter og konserveringsmiddel.
- ED-rekonstitusjonsbuffer:** inneholder MES (2-(N-morpholino)etansulfonsyrebuffer), stabilisatorer og konserveringsmiddel.
- EA-reagens:** inneholder 0,06 mg/l enzymdonor konjugert til teofyllin, 1,637 g/l klorofenolrød-β-D-galaktopyranosid og konserveringsmiddel.

Ytterligere materialer som er nødvendig (men som ikke følger med):

REF

100007

Beskrivelse av settet

CEDIA Core TDM Multi-Cal

Kommersiell(e) kontroll(er) –

Kontakt teknisk kundestøtte for anbefalinger om egnet kontrollmateriale.

⚠ Forholdsregler og advarsler

FARE: Pulverreagens inneholder ≤ 56 % w/w bovint albumin serum (BSA) og ≤ 2 % w/w natriumazid. Væskereagens inneholder ≤ 1,0 % bovint serum, ≤ 0,3 % natriumazid og ≤ 0,1 % legemiddelspesifikt antistoff (mus).

H317 – Kan forårsake allergisk hudreaksjon.

H334 – Kan forårsake allergi- eller astmasymptomer eller pustebesvær ved innånding.

EUH032 – Kontakt med syrer frigjør veldig giftig gass.

Unngå å puste inn støv/tåke/damp/sprut. Tilsølte arbeidsklær må ikke fjernes fra arbeidsplassen. Benytt vernehansker/vernebriller/ansiktsskjerm. Ved utilstrekkelig ventilasjon skal åndedrettsvern benyttes. VED HUDKONTAKT: Vask med mye såpe og vann. VED INNÅNDING: Hvis det blir tungt å puste, skal offeret bæres ut i frisk luft og legges i en hvilestilling som gjør det komfortabelt å puste. Ved hudirritasjon eller utslett: Søk legehjelp. Ved symptomer i luftveiene: Kontakt et GIFTINFORMASJONSSENTER eller lege. Vask tilsølte klær før de brukes på nytt. Innhold/holder skal kasseres i henhold til lokale/regionale/nasjonale/internasjonale bestemmelser.

Klargjøring og oppbevaring av reagens

Se nedenfor for å få informasjon om klargjøring av løsningen for Hitachi-analysatorer. For alle andre analysatorer, se analysatorspesifikke bruksark.

Ta settet ut av kjøleskapet umiddelbart før løsningene skal klagjøres.

Klargjør løsningene i følgende rekkefølge for å minimere mulig kontaminasjon.

R2 enzymdonorløsning: Koble flaske 2a (ED-reagens) til flaske 2 (ED-rekonstitusjonsbuffer) med en av de vedlagte adapterne. Bland ved å snu forsiktig på flasken, slik at alt lyofilisert materiale fra flaske 2a overføres til flaske 2. Unngå dannelse av skum. Koble flaske 2a og adapteren fra flaske 2, og kast dem. Sett hetten på flaske 2 og la den stå ca. 5 minutter ved romtemperatur (15–25 °C). Bland på nytt. Noter rekonstitueringsdatoen på flaskeetiketten. Sett flasken direkte i reagensrommet i analysatoren eller i kjøleskap (2–8 °C), og la den stå 5 minutter før bruk.

R1 enzymakseptorløsning: Koble flaske 1a (EA-reagens) til flaske 1 (EA-rekonstitusjonsbuffer) med en av de vedlagte adapterne. Bland ved å snu forsiktig på flasken, slik at alt lyofilisert materiale fra flaske 1a overføres til flaske 1. Unngå dannelse av skum. Koble flaske 1a og adapteren fra flaske 1 og kast dem. Sett hetten på flaske 1, og la den stå ca. 5 minutter ved 15–25 °C. Bland på nytt. Noter rekonstitueringsdatoen på flaskeetiketten. Sett flasken direkte i reagensrommet i analysatoren eller i kjøleskap (2–8 °C), og la den stå 5 minutter før bruk.

MERKNAD 1: Komponentene i dette settet skal brukes som en integrert enhet. Ikke bland komponenter fra ulike partier.

MERKNAD 2: Unngå krysskontaminering av reagenser ved å bruke riktig reagenshette på riktig reagensflaske. R2-løsningen skal være guloransje i fargen. Rød eller rødlig farge tyder på at reagensen er forurenset og må kasseres.

MERKNAD 3: R1- og R2-løsningene må holde samme temperatur som reagensrommet i analysatoren for analysen utføres. Se det analysatorspesifikke bruksarket for ytterligere informasjon.

MERKNAD 4: For å sikre stabiliteten til rekonstituert EA-løsning må den beskyttes mot langvarig og kontinuerlig eksponering for sterkt lys.

Reagensene skal oppbevares ved 2–8 °C. **MÅ IKKE FRYSES.** Se utløpsdatoen på esken eller flaskeetikettene med hensyn til stabiliteten til de uåpnede komponentene.

R1-løsningen: 60 dager nedkjølt i analysator eller ved 2–8 °C.

R2-løsningen: 60 dager nedkjølt i analysator eller ved 2–8 °C.

Innsamling og behandling av prøver

Serum- eller plasmaprøver (Na- eller Li-heparin, Na EDTA) er egnet for bruk i analysen. Sørg for at det ikke dannes skum i prøver. Unngå gjentatt frysing og tining for å bevare prøvens integritet fra den innhentes til den analyseres. Sentrifuger prøver som inneholder partikler. Prøver skal korkes og oppbevares ved 2–8 °C og analyseres innen 1 uke. Hvis prøven skal sendes, korkes prøven og holdes fryst. Oppbevar prøvene ved –20 °C, og analyser innen 4 uker. **Alle pasientprøver skal behandles som om de er potensielt smittefarlige.**

Analyseprosedyre

Kjemiske analyseapparater som kan opprettholde en konstant temperatur, pipettere prøver, blande reagenser, måle enzymer og beregne reaksjonen nøyaktig, kan brukes til å utføre denne analysen. Bruksark med spesifikke instrumentparametere er tilgjengelig fra Microgenics, en del av Thermo Fisher Scientific.

MERKNAD: Hvis strekkoden ikke leses av av analyseapparatet, kan strekkodens tallsekvens legges inn manuelt med tastaturet.

Kvalitetskontroll og kalibrering¹¹

Topunkts kalibrering anbefales

- etter bytte av reagensflaske
- etter bytte av reagensparti
- i henhold til gjeldende kvalitetskontrollprosedyrer

Verifisering av kalibrering: ikke nødvendig.

I henhold til god laboratoriepraksis skal minst to nivåer (f.eks. lavt og høyt punkt for medisinsk avgjørelse) av kvalitetskontroller testes hver dag det analyseres pasientprøver og hver gang det utføres kalibrering. Overvåk kontrollverdiene for eventuelle trender eller endringer. Hvis det oppdages trender eller endringer, eller hvis kontrollen ikke restitueres innenfor det angitte området, må alle driftsparametere granskes. Kontakt teknisk kundestøtte for ytterligere assistanse og anbefalinger om egnet kontrollmateriale. Alle påkrevde kvalitetskontroller skal utføres i samsvar med lokale, regionale og/eller nasjonale bestemmelser og godkjenningskrav.

Resultater og forventede verdier

CEDIA Theophylline II Assay er utformet for å kvantitere pasientprøver mellom 0,8 µg/ml og 40 µg/ml.

Prøver med mer enn 40 µg/ml kan rapporteres som over 40 µg/ml eller fortynnes ved å ta én del prøve og blande med én del Low Calibrator, og så analyseres på nytt. Verdien som innhentes ved ny analyse, skal utledes på følgende måte:

Faktisk verdi = (2 x fortynnet verdi) – konsentrasjon for Low Calibrator

Prøver som gir verdier under den laveste detekterbare konsentrasjonen av analysen, skal rapporteres som < 0,8 µg/ml.

Bruk følgende konversjonsfaktor for å konvertere µg/ml til µmol/l:

$$\begin{aligned} \mu\text{g/ml} \times 5,55 &= \mu\text{mol/l} \\ \mu\text{mol/l} \times 0,18 &= \mu\text{g/ml} \end{aligned}$$

For terapeutiske og toksiske nivåer av teofyllin kan følgende publiserte data brukes som referanse:

Undersøker	Terapeutisk område (µg/ml)	Skadelig område (µg/ml)
Mitenko and Ogilvie ¹²	5-20	
Buelow et al. ¹³	8-20	
Hendeles and Weinberger ²	10-20	
Weinberger and Bronsky ¹⁴	8-20	
Aranda et al. ³	5-15	
Ogilvie ⁴		> 20
Jacobs et al. ⁵		> 20

Begrensninger

- Forekomsten av pasienter med antistoffer mot E. coli β-galaktosidase er ekstremt lav. Men enkelte prøver som inneholder slike antistoffer, kan produsere kunstig høye resultater, noe som kanskje ikke stemmer med pasientens kliniske profil.
- På grunn av kryssreaktivitet med 1,3-dimetyllurinsyre skal ikke CEDIA Theophylline II Assay brukes til å kvantitere prøver fra pasienter med uremi.¹⁵⁻¹⁹
- Som med alle analyser der museantistoffer brukes, finnes det en mulighet for interferens av humane antimuseantistoffer (HAMA) i prøven. Dette kan resultere i feilaktig forhøyede resultater.

Spesifikke ytelsesegenskaper

Vanlige ytelsesresultater fra Hitachi 911-analyseapparatet vises nedenfor.²⁰ Resultatene som oppnås i laboratoriet, kan avvike fra disse dataene. Se den analysatorspesifikke bruksprotokollen for ytterligere ytelsesdata for analysatoren.

Presisjon

Målte presisjonsundersøkelser ved bruk av reagensene i pakken og kontrollsera ga følgende resultater i µg/ml ved å bruke modifiserte NCCLS-retningslinjer for gjentakelseseksperiment.

	Presisjon under testen			Total presisjon		
n	120	120	120	120	120	120
x ⁻ (µg/ml)	5,1	15,1	29,3	5,1	15,1	29,3
SD (µg/ml)	0,2	0,3	0,4	0,26	0,36	0,59
CV %	3,3	1,9	1,3	5,1	2,4	2,0

Metodesammenligning

En sammenligning ved bruk av CEDIA Theophylline II Assay (y) med en kommersielt tilgjengelig fluorescenspolarisasjonsimmunanalyse (x) gav følgende korrelasjon (µg/ml):

Demings regresjon	Lineær regresjon
y = 1,01x - 0,41	y = 1,01x - 0,38
r = 0,997	r = 0,997
Sy.x = 0,47	Sy.x = 0,67

Antall prøver målt: 125

Prøvekonsentrasjonene var mellom 0,9 og 37,4 µg/ml.

Linearitet

En prøve med høy dose ble fortynnet med Low Calibrator. Prosentverdien for gjenvinning ble deretter beregnet ved å dividere den målte verdien med den forventede verdien.

% høy prøve	Forventet verdi (µg/ml)	Målt verdi (µg/ml)	% gjenvinning
100,0	–	46,9	–
90,0	42,2	42,1	100
80,0	37,5	38,3	102
70,0	32,8	33,6	102
60,0	28,1	29,5	105
50,0	23,5	24,9	106
40,0	18,8	19,9	106
30,0	14,1	14,5	103
20,0	9,4	9,6	102
10,0	4,7	4,4	93,6
0,0	–	0,0	–

Gjenvinning

En prøve med høy teofyllindose (teofyllin tilsatt i en prøve med lav teofyllindose, beriket til innenfor 10 % av analyseområdet) ble fortynnet med en prøve uten analytt. Prosentverdien for gjenvinning ble deretter beregnet ved å dividere den målte verdien med den forventede verdien.

% høy prøve	Forventet verdi (µg/ml)	Målt verdi (µg/ml)	% gjenvinning
100,0	–	46,3	–
90,0	41,7	42,3	101
80,0	37,1	38,2	103
70,0	32,5	34,3	106
60,0	27,9	29,8	107
50,0	23,2	25,1	108
40,0	18,6	20,0	108
30,0	14,0	14,8	106
20,0	9,4	10,0	106
10,0	4,8	4,7	100
0,0	–	0,1	–

Spesifisitet

Følgende forbindelser ble testet for kryssreaktivitet i analysen.

Forbindelse	Konsentrasjon testet (µg/ml)	% kryssreaktivitet
1,3,7-trimetyllurinsyre	1000	0,5
1,3-dimetyllurinsyre	200	9,8
1,7-dimetyllurinsyre	1000	0,1
1,7-dimetylxantin	1000	1,8
1-metyllurinsyre	1000	0,1
1-metylxantin	1000	1,3
3,7-dimetyllurinsyre	1000	0,5
3-metyllurinsyre	1000	0,2
3-metylxantin	1430	1,4
7-(2-hydroksyetyl) teofyllin	1430	1,4
7-(b-hydroksypropyl) teofyllin	1818	1,1
7-metyllurinsyre	1000	< 0,08
7-metylxantin	1000	0,2
8-kloroteofyllin	360	5,6
Allopurinol	1000	0,1
Ampicillin	2000	< 0,08
Koffein	645	3,1
Klindamycin	2000	< 0,08
Diprofyllin	2000	0,7
Heparin	2000	< 0,08
Hypoxantin	1000	< 0,08
Fenobarbital	2000	< 0,08
Prednison	2000	< 0,08
Pseudoefedrin	2000	< 0,08
Sultiam	1000	< 0,08
Terbutalin	2000	< 0,08
Teobromin	800	2,5
Urea	2000	< 0,08
Urinsyre	1000	< 0,08
Xantin	1000	< 0,08
Xantosin	1000	< 0,8

Ingen interferens ble funnet i CEDIA Theophylline II Assay med:

Stoff	Konsentrasjon	Stoff	Konsentrasjon
Bilirubin	≤ 66 mg/dl	Triglyserider	≤ 1,0 g/dl
Hemoglobin	≤ 1000 mg/dl	Totalprotein	≤ 12,9 g/dl

Følsomhet

Den laveste detekterbare konsentrasjonen av CEDIA Theophylline II Assay er 0,8 µg/ml (4,4 µmol/l). Denne verdien ble fastslått ved å beregne konsentrasjonen av teofyllin som vil gi en respons som tilsvarer to standardavvik over responsen til Low Calibrator.

Referanser

1. Rall TW, The xanthines. In: Gilman, A.G., Goodman, L.S. and Gilman, A. eds: The Pharmacological Basis of Therapeutics. New York: MacMillan Publishing Company, 1980: 592-607.
2. Hendeles L, Weinberger MM: Theophylline therapeutic use and serum concentration monitoring. In: Taylor WJ, Finn AL, eds: Individualizing Drug Therapy: Practical Applications of Drug Monitoring. New York: Gross Townsend Frank, Inc., 1981: vol 1, pp 31-66.
3. Aranda JV, Sitar DS, Parsons WD, Loughnan PM, Neims AH: Pharmacokinetic aspects of theophylline in premature newborns. New England Journal of Medicine 1976; 295: 413-416.
4. Ogilvie RI: Clinical pharmacokinetics of theophylline. Clinical Pharmacokinetics 1978; 3:267-293.
5. Jacobs MH, Senior RM, Kessler G: Clinical experience with theophylline. Relationships between dosage, serum concentration, and toxicity. Journal of the American Medical Association 1976;235: 1983-1986.
6. Weinberger MW, Matthay RA, Ginchansky EJ, Chidsey CA, Petty TL: Intravenous aminophylline dosage. Use of serum theophylline measurement for guidance. Journal of the American Medical Association 1976;235: 2110-2113.
7. Zwillich CW, Sutton FD, Neff TA, Cohn WM, Matthay RA, Weinberger MM: Theophylline-induced seizures in adults. Correlation with serum concentrations. Annals of Internal Medicine 1975;82: 784-787.
8. Piafsky KM, Ogilvie RI: Drug therapy. Dosage of theophylline in bronchial asthma. New England Journal of Medicine 1975; 292:1218-1222.
9. Leung P, Kalisker A, Bell TD: Variation in theophylline clearance rate with time in chronic childhood asthma. Journal of Allergy and Clinical Immunology 1977;59: 440-444.
10. Henderson DR, Friedman SB, Harris JD, Manning WB, Zoccoli MA: CEDIA, a New Homogeneous Immunoassay System. Clin Chem 1986;32(9): 1637-1641.
11. Data on traceability are on file at Microgenics Corporation, a part of Thermo Fisher Scientific.
12. Mitenko, P.A. and Ogilvie, R.I.: Rational intravenous doses of theophylline. New England Journal of Medicine 1973b;289: 600-603.
13. Buelow KB, Larsson H, Leideman T: Plasma theophylline level and ventilatory function in chronic obstructive pulmonary disease during prolonged oral treatment with choline theophyllinate. European Journal of Clinical Pharmacology 1975;8: 119-123.
14. Weinberger MM, Bronsky EA: Evaluation of oral bronchodilator therapy in asthmatic children. Journal of Pediatrics 1974; 84:421-427.
15. Breiner R, McComb Lewis S, Wong, SHY, Marzouk N, Kapke GF: Positive interference with immunoassay of theophylline in serum of uremics, letters to the editor. Clin. Chem. 1985;31:1575-1577.
16. Nelson KM, Mathews SE, Bowers LD: Theophylline concentrations may be falsely high in serum or uremic patients (letter to the editors). Clin Chem 1983;29: 2125-2126.
17. Nicot G, Charmes JP, Lachatre G, Sautereau D, Valette JP, Eichler E, Leroux-Robert C: Theophylline toxicity risks and chronic renal failure. Int J Clin Pharmacol 1989; 27:398-401.
18. Opein KE, Ainardi V, Raisys VA, Smith CM, Messenfer LJ: Increase in apparent theophylline concentration in the serum of two uremic patients as measured by some immunoassay methods (caused by 1,3-dimethyluric acid?) (letters to the editors). Clin Chem 1983;29:1698-1699.
19. Patel JA, Clayton LT, LeBel CP, McClatchey KD: Abnormal theophylline levels in plasma by fluorescence polarization immunoassay in patients with renal disease. Ther. Drug Monit. 1984;6:458-460.
20. Data på fil hos Microgenics Corporation, en del av Thermo Fisher Scientific.

Ordliste:

<http://www.thermofisher.com/symbols-glossary>



Microgenics Corporation
46500 Kato Road
Fremont, CA 94538 USA
Kundestøtte og teknisk
støtte for USA:
1-800-232-3342



B-R-A-H-M-S GmbH
Neuendorfstrasse 25
16761 Hennigsdorf, Germany



Oppdateringer knyttet til pakningsvedlegg finner du på:
www.thermofisher.com/diagnostics

Andre land:

Kontakt den lokale representanten for Thermo Fisher Scientific.

10003634-9-NO
2021 04

thermo
scientific