

IVD För in vitro-diagnostisk användning

Rx Only

REF 100008 (17 mL, 17 mL-kit)

Avsedd användning

CEDIA™ Theophylline II-analysen är en in vitro-diagnostisk medicinteknisk produkt avsedd för kvantifiering av teofyllin i humant serum eller plasma. Mätningarna används för att diagnostisera och behandla överdosering med teofyllin samt övervaka nivåerna av teofyllin för att säkerställa korrekt behandling.

Sammanfattning och förklaring av testet

Teofyllin är ett metylxantinderivat som är allmänt använt vid behandling av astma, obstruktiv lungsjukdom och neonatal apné.¹

Effekten av teofyllin är nära korrelerad med koncentrationen av läkemedlet i serum. Det terapeutiska intervallet för teofyllin är 10 till 20 µg/mL hos vuxna² och 5 till 10 µg/mL hos nyfödda för behandling av apné.³ Toxiska effekter av teofyllin uppstår vanligtvis vid koncentrationer över 20 µg/mL hos vuxna,⁴⁻⁷ men lindriga symtom kan uppstå vid koncentrationer över 15 µg/mL. Dessa effekter innefattar aptitlöshet, illamående, kräkningar, huvudvärk och oro. Svåra biverkningar, t.ex. ökad hjärtfrekvens, arytm, cerebrala krampor och andnings- eller hjärtstillestånd, uppstår vanligtvis vid koncentrationer över 40 µg/mL, men kan även uppstå vid lägre koncentrationer.

Övervakning av teofyllinkoncentrationerna i serum är mycket viktigt, eftersom clearancehastigheten för teofyllin kan variera mellan olika individer.^{8,9} Elimineringen av teofyllin är långsammare hos obesa patienter, patienter med leversjukdom och patienter som står på en kost med ett högt intag av kolhydrater och ett lågt intag av protein. Elimineringshastigheten för teofyllin är mycket låg hos prematura spädbarn.⁴ Däremot är elimineringen av teofyllin snabbare hos cigarettökare.² I kombination med övriga kliniska data kan övervakning av teofyllinnivåerna i serum ge läkaren användbar information som underlättar justering av patientdoserna för att uppnå optimal terapeutisk effekt samtidigt som läkemedelstoxicitet undviks.

I CEDIA Theophylline II-analysen används rekombinant DNA-teknik (USA-patent nr 4708929) för att producera ett unikt homogent enzymimmunanalyssystem.¹⁰

Analysen är baserad på bakterieenzymet β-galaktosidas, som genom genteknik har omvandlats till två inaktiva fragment. Dessa fragment återförenas spontant och bildar fullt aktiva enzym som i analysformatet klyver ett substrat och genererar en färgförändring som kan mätas spektrofotometriskt.

Vid analysen konkurrerar analyt i provet med analyt som konjugerats till ett inaktivt fragment av β-galaktosidas om antikroppsbindningsplatser. Om analyt finns i provet binder det till antikropparna och lämnar de inaktiva enzymfragmenten fria att bilda aktivt enzym. Om analyt inte finns i provet binder antikropparna till analytet som konjugerats till det inaktiva fragmentet, vilket förhindrar återförening av inaktiva β-galaktosidasfragment, och därmed bildas inget aktivt enzym.

Mängden aktivt enzym som bildas och den resulterande absorbansförändringen är direkt proportionell mot mängden analyt i provet.¹⁰

Reagens

- 1 EA-rekonstitutionsbuffert:** Innehåller MOPS (3-(N-morfolin) propansulfonsyrbuffert), 150 mg/L monoklonala anti-teofyllin-antikroppar, stabiliserings- och konserveringsmedel.
- 1a EA-reagens:** Innehåller 0,171 g/L enzymacceptor, buffertsalter och konserveringsmedel.
- 2 ED-rekonstitutionsbuffert:** Innehåller MES (2-(N-morfolin) etansulfonsyrbuffert), stabiliserings- och konserveringsmedel.
- 2a ED-reagens:** Innehåller 0,06 mg/L enzymdonator som konjugerats till teofyllin, 1,637 g/L klorofenol röd-β-D-galaktopyranosid, konserveringsmedel.

Ytterligare material som krävs (säljs separat):

REF

100007

Kitbeskrivning

CEDIA Core TDM Multi-Cal

Kommersiella kontroller –

Kontakta den tekniska supporten för rekommendationer om lämpligt kontrollmaterial.

⚠ Försiktighetsåtgärder och varningar

FARA: Pulverreagens innehåller ≤56 % w/w bovint serumalbumin (BSA) och ≤2 % w/w natriumazid. Flytande reagens innehåller ≤1,0 % bovint serum, ≤0,3 % natriumazid och ≤0,1 % läkemedelsspecifika antikroppar (mus).

H317 – Kan orsaka allergisk hudreaktion.

H334 – Kan orsaka allergi- eller astmasymtom eller andningsvärvigheter vid inandning.

EUH032 – Utvecklar mycket giftig gas vid kontakt med syra.

Undvik att andas damm/dimma/ångor/sprej. Nedstänkta arbetskläder får inte avlägsnas från arbetsplatsen. Använd skyddshandskar/ögonskydd/ansiktsskydd. Använd andningsskydd vid otillräcklig ventilation. Vid hudkontakt: Tvätta med mycket tvål och vatten. VID INANDNING: Vid andningsbesvär, flytta personen till frisk luft och se till att han eller hon vilar i en ställning som underlättar andningen. Vid hudirritation eller utslag: Sök läkarhjälp. Vid besvär i luftvägarna: Kontakta GIFTINFORMATIONSCENTRAL eller läkare. Nedstänkta kläder ska tvättas innan de används igen. Dispose of contents/container to location in accordance with local/regional/national/international regulations.

Beredning och förvaring av reagens

Information om hur lösningarna bereds för Hitachi-analysatorer finns nedan. Information om alla övriga analysatorer finns i det analysatorspecifika informationsbladet.

Ta ut kitet ur kylskåpet precis innan du bereder lösningarna.

Bered lösningarna i följande ordning för att minimera risken för kontaminering.

R2-enzymdonatorlösning: Anslut flaska 2a (ED-reagens) till flaska 2 (ED-rekonstitutionsbuffert) med en av de medföljande adaptrarna. Blanda genom att försiktigt vända upp och ned, samtidigt som du kontrollerar att allt frystorkat material från flaska 2a överförs till flaska 2. Undvik skumbildning. Ta loss flaska 2a och adaptorn från flaska 2 och kassera. Förslut flaska 2 och låt stå ungefär 5 minuter i rumstemperatur (15–25 °C). Blanda igen. Anteckna rekonstitutionsdatumet på flaskans etikett. Placera flaskan direkt i analysatorns reagensfack eller i kylskåp (2–8 °C) och låt stå 5 minuter före användning.

R1-enzymacceptorlösning: Anslut flaska 1a (EA-reagens) till flaska 1 (EA-rekonstitutionsbuffert) med en av de medföljande adaptrarna. Blanda genom att försiktigt vända upp och ned, samtidigt som du kontrollerar att allt frystorkat material från flaska 1a överförs till flaska 1. Undvik skumbildning. Ta loss flaska 1a och adaptorn från flaska 1 och kassera. Förslut flaska 1 och låt stå ungefär 5 minuter i 15–25 °C. Blanda igen. Anteckna rekonstitutionsdatumet på flaskans etikett. Placera flaskan direkt i analysatorns reagensfack eller i kylskåp (2–8 °C) och låt stå 5 minuter före användning.

ANMÄRKNING 1: Komponenterna i detta kit är avsedda att användas som en integrerad enhet. Blanda inte komponenter från olika partier.

ANMÄRKNING 2: Undvik korskontaminering av reagens genom att matcha rätt reagenslock med rätt reagensflaska. R2-lösningen ska ha gulorange färg. En röd eller lilafärg indikerar att reagenset har kontaminerats och måste kasseras.

ANMÄRKNING 3: Lösningarna R1 och R2 måste ha samma temperatur som analysatorns förvaringsfack för reagens innan analysen genomförs. Ytterligare information finns i det analysatorspecifika informationsbladet.

ANMÄRKNING 4: Säkerställ den rekonstituerade EA-lösningens stabilitet genom att skydda den mot långvarig kontinuerlig exponering för starkt ljus.

Förvara reagens i 2–8 °C. **FÅR EJ FRYNAS.** Se utgångsdatum på kartongens eller flaskans etiketter för information om stabilitet för öppnade komponenter.

R1-lösning: 60 dagar kylid i analysator eller i 2–8 °C.

R2-lösning: 60 dagar kylid i analysator eller i 2–8 °C.

Insamling och hantering av prover

Serum- eller plasmaprover (Na- eller Li-heparin; Na-EDTA) är lämpliga att användas vid analysen. Undvik skumbildning och upprepad nedfrysning och upptining av provet för att bevara dess integritet från provtagningstillfället till analysstillfället. Centrifugera prover som innehåller partiklar. Proverna ska förseas med lock, förvaras i 2–8 °C och analyseras inom 1 vecka. Förse proverna med lock och frys ned dem om de ska transporteras. Förvara prover i -20 °C och analysera inom 4 veckor. **Hantera alla patientprover som potentiellt smittförande.**

Analysprocedur

Kemiska analysinstrument som kan hålla en konstant temperatur, pipettera prover, blanda reagens, mäta enzymatiska hastigheter och tidsberäkna reaktionen exakt kan användas för att utföra denna analys. Informationsblad med specifika instrumentparametrar kan erhållas från Microgenics, en del av Thermo Fisher Scientific.

OBS! Om analysatorn inte kan läsa streckkoden kan den numeriska sekvensen på streckkodsetiketten anges manuellt med tangentbordet.

Kvalitetskontroll och kalibrering¹

- Tvåpunktskalibrering rekommenderas
- efter byte av reagensflaska
- efter byte av reagensparti
- vid behov efter kvalitetskontrollprocedurer.

Verifiering av kalibrering: Inte nödvändigt.

Enligt god laboratoriepraxis bör kvalitetskontroller testas på minst två nivåer (låga och höga brytpunkter) varje dag som patientprover analyseras och varje gång som kalibrering utförs. Övervaka kontrollvärdena för att upptäcka eventuella trender eller förändringar. Om en trend eller förändring upptäcks eller om kontrollen inte återhämtas inom angivet intervall ska samtliga användningsparametrar granskas. Kontakta den tekniska supporten för ytterligare assistans och rekommendationer om lämpligt kontrollmaterial. Alla krav på kvalitetskontroll ska följas i enlighet med lokala, regionala och/eller nationella föreskrifter eller myndighetskrav.

Resultat och förväntade värden

CEDIA Theophylline II-analysen är avsedd för att kvantifiera patientprover mellan 0,8 µg/mL och 40 µg/mL.

Prover som kvantifieras till ett högre värde än 40 µg/mL kan rapporteras som högre än 40 µg/mL eller spädas med en del prov och en del låg kalibrator och analyseras igen. Det värde som erhålls efter den nya analysen ska härledas på följande sätt:

$$\text{Faktiskt värde} = (2 \times \text{utspätt värde}) - \text{koncentration av låg kalibrator}$$

Prover som ger lägre värden än analysens lägsta påvisbara koncentration ska rapporteras som < 0,8 µg/mL.

Använd följande konverteringsfaktor för att konvertera µg/mL till µmol/L:

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

För information om terapeutiska och toxiska nivåer av teofyllin kan följande publicerade data användas som referens:

Undersökare	Terapeutiskt intervall (µg/mL)	Toxiskt intervall (µg/mL)
Mitenko och Ogilvie ¹²	5–20	
Buelow et al. ¹³	8–20	
Hendeles och Weinberger ²	10–20	
Weinberger och Bronsky ¹⁴	8–20	
Aranda et al. ³	5–15	
Ogilvie ⁴		> 20
Jacobs et al. ⁵		> 20

Begränsningar

- Förekomsten av patienter som har antikroppar mot E. coli β-galaktosidas är extremt låg. Vissa prover som innehåller sådana antikroppar kan emellertid ge felaktigt höga resultat som inte stämmer överens med den kliniska profilen.
- På grund av korsreaktivitet med 1,3-dimetylurinsyra ska CEDIA Theophylline II-analysen inte användas för att kvantifiera prover från patienter med uremi.^{15–19}
- Som vid alla analyser där musantikroppar används finns möjligheten för interferens med humana anti-mus-antikroppar (HAMA) i provet, vilket kan orsaka falskt förhöjda värden.

Specifika prestandaegenskaper

Typiska prestandadata erhållna med Hitachi 911-analysatorn visas nedan.²⁰ De resultat som erhållits i ditt laboratorium kan skilja sig från dessa data. Ytterligare analysatorspecifika prestandadata finns i det analysatorspecifika tillämpningsprotokollet.

Precision

Studier av uppmätt precision, där paketerade reagens och kontrollserum användes, gav följande resultat µg/mL när riktlinjerna för NCCLS-modifierat replikationsexperiment användes.

	Precision inom körning			Total precision		
	n	120	120	120	120	120
\bar{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 i %	3,3	1,9	1,3	5,1	2,4	2,0

Metodjämförelse

En jämförelse mellan CEDIA Theophylline II-analysen (y) och en kommersiellt tillgänglig immunokemisk fluorescenspolarisationsanalys (x) gav följande korrelation (µg/mL):

Demings regression

$$\begin{aligned} y &= 1,01x - 0,41 \\ r &= 0,997 \\ S_{y,x} &= 0,47 \end{aligned}$$

Linjär regression

$$\begin{aligned} y &= 1,01x - 0,38 \\ r &= 0,997 \\ S_{y,x} &= 0,67 \end{aligned}$$

Antal mätta prover: 125

Provkoncentrationerna låg mellan 0,9 och 37,4 µg/mL.

Linearitet

Ett högt prov späddes med den låga kalibratoren. Procentandelen återhämtning fastställdes sedan genom division av det analyserade värdet med det förväntade värdet.

% högt prov	Förväntat värde (µg/mL)	Analyserat värde (µg/mL)	Återhämtning i %
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	-

Återhämtning

Ett högt teofyllinprov (teofyllin tillsatt till ett lågt teofyllinprov som spikats så att det låg inom 10 % av analysintervallet) späddes med ett analytfritt prov. Procentandelen återhämtning fastställdes sedan genom division av det analyserade värdet med det förväntade värdet.

% högt prov	Förväntat värde (µg/mL)	Analyserat värde (µg/mL)	Återhämtning i %
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	-

Specificitet

Följande föreningar testades för korsreaktivitet i analysen.

Förening	Testad koncentration (µg/mL)	Korsreaktivitet i %
1,3,7-trimetylxantinsyra	1 000	0,5
1,3-dimetylxantinsyra	200	9,8
1,7-dimetylxantinsyra	1 000	0,1
1,7-dimetylxantin	1 000	1,8
1-metylxantinsyra	1 000	0,1
1-metylxantin	1 000	1,3
3,7-dimetylxantinsyra	1 000	0,5
3-metylxantinsyra	1 000	0,2
3-metylxantin	1 430	1,4
7-(2-hydroxyetyl) teofyllin	1 430	1,4
7-(b-hydroxypropyl) teofyllin	1 818	1,1
7-metylxantinsyra	1 000	< 0,08
7-metylxantin	1 000	0,2
8-kloroteofyllin	360	5,6
Allopurinol	1 000	0,1
Ampicillin	2 000	< 0,08
Koffein	645	3,1
Klindamycin	2 000	< 0,08
Diprofyllin	2 000	0,7
Heparin	2 000	< 0,08
Hypoxantin	1 000	< 0,08
Fenobarbital	2 000	< 0,08
Prednison	2 000	< 0,08
Pseudoefedrin	2 000	< 0,08
Sultiam	1 000	< 0,08
Terbutalin	2 000	< 0,08
Teobromin	800	2,5
Urea	2 000	< 0,08
Urinsyra	1 000	< 0,08
Xantin	1 000	< 0,08
Xantosin	1 000	< 0,8

Ingen interferens observerades i CEDIA Theophylline II-analysen med följande ämnen:

Substans	Koncentration	Substans	Koncentration
Bilirubin	≤ 66 mg/dL	Triglycerider	≤ 1,0 g/dL
Hemoglobin	≤ 1 000 mg/dL	Totalprotein	≤ 12,9 g/dL

Sensitivitet

Lägsta påvisbara koncentration av CEDIA Theophylline II-analysen är 0,8 µg/mL (4,4 µmol/L). Det här värdet har fastställts genom beräkning av den koncentration av teofyllin som skulle ge en respons lika med två standardavvikelser ovanför responsen för den låga kalibratoren.

Referenser

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, Matthey 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, Matthey 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, Kalischer 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 om spårbarhet finns på fil hos Microgenics Corporation, en del av 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, Ainaridi V, Raisys VA, Smith CM, Messner 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.

Ordlista:

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



Microgenics Corporation
46500 Kato Road
Fremont, CA 94538 USA
Kundsupport och
teknisk support i USA:
1-800-232-3342



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



Uppdateringar av bipacksedeln finns på:
www.thermofisher.com/diagnostics

Övriga länder:

Kontakta din lokala representant för Thermo Fisher Scientific.