

Dimension® clinical chemistry system

Flex® reagent cartridge

THEO

See shaded sections: Updated information from 2015-04 version

Issue Date 2019-04-22

Theophylline

Intended Use: The THEO method used on the Dimension® clinical chemistry system is an *in vitro* diagnostic test intended for the quantitative determination of theophylline in human serum and plasma.

Summary: Theophylline measurements may be used in the diagnosis and treatment of theophylline overdose and in therapeutic drug monitoring. Theophylline is a methylated xanthine, 1,3-dimethylxanthine. It is structurally related to purines and uric acid, as well as to xanthine itself. The most commonly used compounds are aminophylline, the double salt of theophylline and ethylenediamine. About 10% is excreted unchanged in the urine and the remaining 90% of the drug is converted to other compounds before it is eliminated from the body. The biologic half-life of theophylline varies from about 3.5 hours in young children to 8 – 9 hours in most adults. It is substantially prolonged in the presence of liver disease and/or cardiac decompensation.^{1,2,3}

Principles of Procedure: The THEO method is a homogeneous particle enhanced turbidimetric inhibition immunoassay (PETINIA) technique which uses a synthetic particle-theophylline conjugate (PR) and theophylline-specific monoclonal antibody (Ab). Theophylline present in the sample competes with the particles for the antibody, thereby decreasing the rate of aggregation. Hence, the rate of aggregation is inversely proportional to the concentration of theophylline in the sample. The rate of aggregation is measured using a turbidimetric rate at 340 nm.



Reagents

Wells ^a	Form	Ingredient	Concentration ^b	Source
1, 2	Liquid	Antibody	0.070 g/L ^{c,d}	Mouse, monoclonal
4, 5	Liquid	Particle Reagent	8.0 g/L ^{c,d}	
7	Liquid	Buffer	150 mM	

- Wells are numbered consecutively from the wide end of the cartridge.
- Nominal value per test at manufacture.
- Antibody titer and conjugate activity may vary from lot to lot.
- Contains buffers, stabilizers and preservatives.

Risk and Safety:

H412
P273, P501
Harmful to aquatic life with long lasting effects.

Avoid release to the environment. Dispose of contents and container in accordance with all local, regional, and national regulations.

Contains: 2-methyl-4-isothiazolin-3-one

Safety data sheets (MSDS/SDS) available on siemens.com/healthcare

Precautions: Contains human source material. Each donor unit used in the preparation of this product was tested by FDA-approved methods for the presence of antibodies to Human Immunodeficiency Virus type 1 (HIV-1) and type 2 (HIV-2), as well as for Hepatitis B surface Antigen (HBsAg) and antibody to Hepatitis C Virus (HCV), and found to be negative (not repeatedly reactive). Because no testing can offer complete assurance that these or other infectious agents are absent, this material should be handled using good laboratory practice to avoid skin contact and ingestion.

Used cuvettes contain human body fluids; handle with appropriate care to avoid skin contact or ingestion.

For *in vitro* diagnostic use

Reagent Preparation: All reagents are liquid and ready to use.

Store at: 2 – 8 °C

Expiration: Refer to carton for expiration date of individual unopened reagent cartridges. Sealed cartridge wells on the instrument are stable for 30 days.

Open Well Stability: 3 days for wells 1 – 5
30 days for well 7

Specimen Collection and Handling: Serum and plasma can be collected using recommended procedures for collection of diagnostic blood specimens by venipuncture.⁴

Follow the instructions provided with your specimen collection device for use and processing.⁵

Complete clot formation should take place before centrifugation.⁶

Specimens should be free of particulate matter.

Separated specimens are stable for 8 hours at room temperature and 7 days at 2 – 8 °C. For longer storage, specimens may be frozen at -20 °C or colder for up to 3 months.^{6,7}

Collection tubes containing EDTA, lithium heparin, potassium oxalate or sodium fluoride do not affect the THEO method.

Corvac® and SST® collection tubes do not affect the THEO method.

Corvac® is a registered trademark of Monoject, Division of Sherwood Medical, St. Louis, MO.
SST® is a registered trademark of Becton-Dickinson, Rutherford, NJ.

Procedure

THEO Flex® reagent cartridge, Cat. No. DF71

Materials Provided

Drug Calibrator, Cat. No. DC22B
Quality Control Materials

Materials Required But Not Provided

Test Steps

Sampling,⁸ reagent delivery, mixing, and processing and printing of results are automatically performed by the Dimension® system. For details of this processing, refer to your Dimension® Operator's Guide.

e. The sample container (if not a primary tube) must contain sufficient quantity to accommodate the sample volume plus the dead volume. Precise container filling is not required.

Test Conditions

Sample Volume	4 µL
Reagent 1 Volume	305 µL
Reagent 2 Volume	40 µL
Reagent 3 Volume	40 µL
Diluent Volume	111 µL
Temperature	37 °C
Wavelength	340 nm
Type of Measurement	Turbidimetric rate

Calibration

Assay Range 2.0 – 40.0 µg/mL [11 – 222 µmol/L]^f
Calibration Material Drug Calibrator, Cat. No. DC22B
Calibration Scheme 5 levels, n = 2
Units µg/mL [µmol/L]

(µg/mL x 5.55) = [µmol/L]
Typical Calibration Levels 0.0, 5.0, 10.0, 20.0, 40.0 µg/mL
[0, 28, 56, 111, 222 µmol/L]

Calibration Frequency Every 2 months for any one lot
A new calibration is required

Assigned Coefficients
C₀ 330.0
C₁ -350.0
C₂ -2.00
C₃ 14.00
C₄ 0.500

f. Système International d' Unités [SI Units] are in brackets.

Quality Control

At least once each day of use, analyze two levels of a Quality Control (QC) material with known theophylline concentrations.

Follow your laboratory internal QC procedures if the results obtained are outside acceptable limits.

Results: The instrument automatically calculates and prints the concentration of theophylline in µg/mL [µmol/L] using the calculation scheme illustrated in your Dimension® Operator's Guide.

Results of this test should always be interpreted in conjunction with the patient's medical history, clinical presentation and other findings.

Analytical Measurement Range (AMR): 2.0 – 40.0 µg/mL [11 – 222 µmol/L]

This is the range of analyte values that can be directly measured on the specimen without any dilution or pretreatment that is not part of the usual analytical process and is equivalent to the assay range.

Samples with results in excess of 40.0 µg/mL [222 µmol/L] should be repeated on dilution.

Manual Dilution: Make appropriate dilution with theophylline-free serum or plasma or Reagent grade water to obtain result within the assay range. Enter dilution factor. Reassay. Resulting readout is corrected for dilution.

Autodilution (AD): Refer to your Dimension® Operator's Guide.

THEO results less than 2.0 µg/mL [11 µmol/L] should be reported as "less than 2.0 µg/mL [11 µmol/L]" instead of the numerical value.

Limitations of Procedure

The instrument reporting system contains error messages to warn the operator of specific malfunctions. Any report slip containing such error messages should be held for follow-up. Refer to your Dimension® Operator's Guide.

A system malfunction may exist if the following 5-test precision is observed:

Concentration	SD
10 µg/mL [56 µmol/L]	>0.6 µg/mL [3.3 µmol/L]
20 µg/mL [111 µmol/L]	>1.0 µg/mL [5.5 µmol/L]

Interfering Substances

A theophylline metabolite, 1,3-dimethyl uric acid, is usually undetectable in samples from patients receiving theophylline. However, it can reach detectable levels in uremic patients. Theophylline values will be increased by 1.0 µg/mL [5.5 µmol/L] in the presence of 10 µg/mL [51.0 µmol/L] of 1,3-dimethyl uric acid.

Lipemia (Intralipid®) of 3000 mg/dL [33.9 mmol/L] and above tripped an error flag on this method, so the magnitude of the interference could not be determined.

Intralipid® is a registered trademark of Fresenius Kabi AG, Bad Homburg, Germany.

Therapeutic Range: Therapeutic theophylline concentrations vary significantly, depending on the individual. A range of 10 – 20 µg/mL [56 – 111 µmol/L] includes effective serum concentrations for many patients; however, some individuals are best treated outside this range. Concentrations greater than 20.0 µg/mL [111 µmol/L] are often associated with toxic symptoms.^{1,2,3}

The physician must determine the appropriate therapeutic range for each patient.

Specific Performance Characteristics^a

Material	Mean µg/mL [µmol/L]	Precision ^b	
		Standard Deviation (% CV) Within-run	Between-day
Control Gilford TDM			
Level I	29.1 [161]	0.4 [2.2] (1.4)	0.9 [5.0] (3.1)
Level II	14.1 [78]	0.2 [1.1] (1.4)	0.5 [2.8] (3.5)
Level III	7.6 [42]	0.1 [0.5] (1.3)	0.2 [1.1] (2.6)

g. All specific performance characteristics tests were run after normal recommended equipment quality control checks were performed (refer to your Dimension® Operator's Guide).

h. Specimens at each level were analyzed in triplicate for 20 days. The within-run and between-day standard deviations were calculated by the analysis of variance method.

Method Comparison

Comparative Method	Regression Statistics ^d			
	Slope	Intercept µg/mL [µmol/L]	Correlation Coefficient	n
THEO method on the aca® discrete clinical analyzer	0.95	0.1 [0.5]	0.986	124

j. Model equation for regression statistics is: [results of-Dimension® system] = slope x [comparative method results] + intercept.

Specificity

HIL Interference

The THEO method was evaluated for interference from hemolysis, icterus and lipemia according to CLSI/NCCLS EP7-P. Bias, defined as the difference between the control sample (does not contain interferent) and the test sample (contains the interferent), is shown in the table below. Bias exceeding 10% is considered "interference".

Substance Tested	Test Concentration SI Units	THEO Concentration µg/mL [µmol/L]	Bias ^f %
Hemoglobin (hemolysate)	1000 mg/dL [0.62 mmol/L] (monomer)	17.8 [89]	<10
Bilirubin (unconjugated)	80 mg/dL [1368 µmol/L]	19.3 [106]	<10
Lipemia (Intralipid®)	1000 mg/dL [11.3 mmol/L]	18.7 [104]	<10

j. Analyte results should not be corrected based on this bias.

Non-Interfering Substances

The following substances do not interfere with the THEO method when present in the amounts indicated, which approximate maximum physiological concentrations. Systematic inaccuracies (bias) due to these substances are less than 1.0 µg/mL [5 µmol/L] at theophylline concentrations of 10.0 µg/mL [55 µmol/L].

Substance	Test Concentration	SI Units
Caffeine	30 µg/mL	154.5 µmol/L
Theobromine	10 µg/mL	55.5 µmol/L
p-Xanthine	10 µg/mL	56.8 µmol/L
3-Methyl-Xanthine	10 µg/mL	60.2 µmol/L
1-Methyluric Acid	10 µg/mL	54.5 µmol/L
8-Chlorotheophylline	50 µg/mL	232.5 µmol/L

The following substances do not interfere with the THEO method when present in serum and plasma at the concentrations indicated. Inaccuracies (biases) due to these substances are less than 10% at the THEO concentration of 22.3 µg/mL [124 µmol/L].

Substance	Test Concentration	SI Units
Acetaminophen	0.024 mg/dL	1.66 µmol/L
Amikacin	15 mg/dL	256 µmol/L
Ampicillin	5.3 mg/dL	152 µmol/L
Ascorbic Acid	5 mg/dL	284 µmol/L
Caffeine	6 mg/dL	308 µmol/L
Carbamazepine	3 mg/dL	127 µmol/L
Chloramphenicol	5 mg/dL	155 µmol/L
Chlordiazepoxide	1 mg/dL	33.3 µmol/L
Chlorpromazine	0.2 mg/dL	6.27 µmol/L
Cholesterol	500 mg/dL	12.9 mmol/L
Cimetidine	2 mg/dL	79.2 µmol/L
Creatinine	30 mg/dL	2652 µmol/L
Dextran 40	6000 mg/dL	1500 µmol/L
Diazepam	0.5 mg/dL	17.6 µmol/L
Digoxin	5 ng/mL	6.15 nmol/L
Erythromycin	6 mg/dL	81.6 µmol/L
Ethanol	400 mg/dL	86.8 mmol/L
Ethosuximide	25 mg/dL	1770 µmol/L
Furosemide	6 mg/dL	181 µmol/L
Gentamicin	12 µg/mL	25.9 µmol/L
Heparin	3 U/mL	3000 U/L
Ibuprofen	50 mg/dL	2425 µmol/L
Immunoglobulin G	5 g/dL	500 g/L
Lidocaine	1.2 mg/dL	51.2 µmol/L
Lithium	2.3 mg/dL	3.2 mmol/L
Nicotine	0.1 mg/dL	6.2 µmol/L
Penicillin G	25 U/mL	25000 U/L
Pentobarbital	8 mg/dL	354 µmol/L
Phenobarbital	10 mg/dL	431 µmol/L
Phenytoin	5 mg/dL	198 µmol/L
Primidone	4 mg/dL	183 µmol/L
Propoxyphene	0.2 mg/dL	4.91 µmol/L
Protein: Albumin	6 g/dL	60 g/L
Protein: Total	12 g/dL	120 g/L
Salicylate	60 mg/dL	4.34 mmol/L
Urea	500 mg/dL	83.3 mmol/L
Uric Acid	20 mg/dL	1190 µmol/L
Valproic Acid	50 mg/dL	3467 µmol/L

Analytical Sensitivity: 1.0 µg/mL [6 µmol/L]

This analytical sensitivity represents the lowest concentration of theophylline that can be distinguished from zero. The sensitivity is defined as the mean value (n = 20) plus two standard deviations of the 0.00 µg/mL [0 µmol/L] level 1 Drug Calibrator.

Symbols Key: See adjacent panel.

Bibliography: See adjacent panel.

Dimension®, Flex® and aca® are trademarks of Siemens Healthcare Diagnostics.

©2008 Siemens Healthcare Diagnostics
All rights reserved.

Dimension® clinical chemistry system

Flex® reagent cartridge

THEO

Siehe schraffierte Abschnitte: Aktualisierte Informationen gegenüber der Version 2015-04

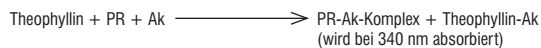
Ausgabedatum 2019-04-22

Theophyllin

Verwendungszweck: Die THEO-Methode, die auf dem klinisch-chemischen Analysensystem Dimension® verwendet wird, ist ein *In-vitro*-Diagnostikum zur quantitativen Bestimmung von Theophyllin in Humanserum und -plasma.

Zusammenfassung: Theophyllin-Messungen können in der Diagnose und Behandlung einer Theophyllin-Überdosis und zur Überwachung der Therapie verwendet werden. Theophyllin ist denaturiertes Xanthin, 1,3-Dimethylxanthin. Strukturell ist es mit Purin und Harnsäure sowie mit Xanthin selbst verwandt. Die am häufigsten verwendeten Verbindungen sind Aminophyllin, das Doppelsalz von Theophyllin und Ethylendiamin. Ungefähr 10 % werden unverändert mit dem Urin ausgeschieden und die verbleibenden 90 % des Medikaments werden in andere Verbindungen umgewandelt, bevor es aus dem Körper ausgeschieden wird. Die biologische Halbwertszeit von Theophyllin variiert von ca. 3,5 Stunden bei kleinen Kindern bis 8 – 9 Stunden bei den meisten Erwachsenen. Bei einer Lebererkrankung und/oder Herzleistungsstörung ist die Halbwertszeit von Theophyllin wesentlich länger.^{1,2,3}

Grundlagen des Verfahrens: Die THEO-Methode ist ein homogener partikelverstärkter turbidimetrischer Hemmungs-Immunoassay (PETINIA), in dem ein synthetisches Partikel-Theophyllin-Konjugat (PR) und ein Theophyllin-spezifischer monoklonaler Antikörper (Ak) eingesetzt werden. Das in der Probe vorhandene Theophyllin konkurriert mit den Partikeln um verfügbare Antikörper und verringert so die Aggregationsrate. Die Aggregationsrate ist also umgekehrt proportional zur Konzentration von Theophyllin in der Probe. Die Aggregationsrate wird gemessen mit Trübungsmessungen bei 340 nm.



Reagenzien

Zellen ^a	Form	Inhaltsstoff	Konzentration ^b	Ursprung
1, 2	Flüssig	Antikörper	0,070 g/l ^{c,d}	Maus, monoklonal
4, 5	Flüssig	Partikelreagenz	8,0 g/l ^{c,d}	
7	Flüssig	Puffer	150 mM	

- a. Die Zellen sind vom breiten Ende der Kassette aus durchgehend nummeriert.
 b. Nennwert pro Test bei Herstellung.
 c. Antikörperlitter und Konjugataktivität können von Charge zu Charge schwanken.
 d. Enthält Puffer, Stabilisatoren und Konservierungsmittel.

Gefahrenhinweise und Sicherheitssätze:

H412
 P273, P501
 Schädlich für Wasserorganismen, mit langfristiger Wirkung.

Freisetzung in die Umwelt vermeiden. Inhalt und Behälter sind in Übereinstimmung mit den gesetzlichen Bestimmungen zu entsorgen.

Enthält: 2-methyl-4-isothiazolin-3-one

Sicherheitsdatenblätter (MSDS/SDS) verfügbar auf siemens.com/healthcare

Vorsichtsmaßnahmen: Enthält Material menschlichen Ursprungs. Jede bei der Herstellung dieses Produkts verwendete Spendereinheit wurde mit von der FDA genehmigten Methoden auf Antikörper gegen das humane Immundefizienzvirus Typ I (HIV-1) und Typ II (HIV-2) sowie auf Hepatitis-B-Oberflächenantigen (HBsAg) und Antikörper gegen das Hepatitis-C-Virus (HCV) getestet und als negativ (nicht wiederholt reaktiv) bestätigt. Da auch Tests keine hundertprozentige Sicherheit gegen die oben genannten oder andere infektiöse Erreger bieten können, muss dieses Material nach den Regeln der Guten Laborpraxis gehandhabt werden, um Hautkontakt oder Verschlucken auszuschließen.

Gebrauchte Küvetten enthalten menschliche Körperflüssigkeiten; mit entsprechender Vorsicht handhaben und Hautkontakt oder Verschlucken vermeiden.

In-vitro-Diagnostikum

Reagenz Vorbereitung: Alle Reagenzien sind flüssig und gebrauchsfertig.

Aufbewahrung bei: 2 – 8 °C

Verfalldatum: Verfalldatum einzelner ungeöffneter Reagenzkassetten siehe Umkarton. Verschlossene Kassettenszellen sind im Gerät 30 Tage lang stabil.

Stabilität geöffneter Zellen: 3 Tage für Zellen 1 – 5
 30 Tage für Zelle 7

Probenentnahme und -handhabung: Serum und Plasma können mit empfohlenen Verfahren zur Entnahme diagnostischer Blutproben durch Venenpunktion gewonnen werden.⁴

Anweisungen zur Verwendung der Probenentnahmevorrichtung und zur Probenverarbeitung beachten.⁵
 Vor dem Zentrifugieren sollte die vollständige Gerinnung abgewartet werden.⁶

Die Proben müssen partikelfrei sein.

Getrennte Proben sind bei Raumtemperatur 8 Stunden lang und bei 2 – 8 °C 7 Tage lang stabil. Proben können bei -20 °C oder darunter eingefroren und bis zu 3 Monate lang gelagert werden.^{6,7}

Entnahmeröhrchen mit EDTA, Lithiumheparin, Kaliumoxalat oder Natriumfluorid haben keinen Einfluss auf die THEO-Methode.

Corvac®- und SST®-Entnahmeröhrchen haben keinen Einfluss auf die THEO-Methode.

Corvac® ist eine eingetragene Marke der Monoject, Division of Sherwood Medical, St. Louis, MO, USA.
 SST® ist eine eingetragene Marke der Becton-Dickinson, Rutherford, NJ, USA.

Verfahren

THEO Flex®-Reagenzkassette, Art.- Nr. DF71

Mitgelieferte Materialien

Erforderliche, aber nicht mitgelieferte Materialien

Substanzkalibrator, Art.- Nr. DC22B
 Qualitätskontrollmaterialien

Testschritte

Probenentnahme,⁸ Reagenzzugabe, Mischung und Bearbeitung sowie Ergebnisausdruck werden vom Dimension®-System automatisch durchgeführt. Weitere Informationen entnehmen Sie bitte dem Dimension®-Bedienungshandbuch.

e. Das Probengefäß (sofern es sich nicht um ein Primäröhrchen handelt) muss genügend Material für Probe und Totvolumen enthalten. Exaktes Füllen ist nicht notwendig.

Testbedingungen

Probenvolumen	4 µl
Volumen Reagenz 1	305 µl
Volumen Reagenz 2	40 µl
Volumen Reagenz 3	40 µl
Volumen Verdünnungsmittel	111 µl
Temperatur	37 °C
Wellenlänge	340 nm
Messverfahren	Trübungsmessung, kinetisch

Kalibration

Messbereich 2,0 – 40,0 µg/ml [11 – 222 µmol/l]^f
 Kalibrationsmaterial Substanzkalibrator, Art.- Nr. DC22B
 Kalibrierschema 5 Level, n = 2
 Einheiten µg/ml [µmol/l]

(µg/ml x 5,55) = [µmol/l]
 Typische Kalibrator-Level 0,0, 5,0, 10,0, 20,0, 40,0 µg/ml
 [0, 28, 56, 111, 222 µmol/l]

Alle 2 Monate mit derselben Charge

- Eine neue Kalibration ist erforderlich
- Für jede neue Charge von Flex®-Reagenzkassetten
 - Nach größeren Wartungs- oder Servicemaßnahmen, falls die Ergebnisse der Qualitätskontrolle dies nahelegen
 - Nach Maßgabe der Qualitätskontrollverfahren des Labors
 - Nach Maßgabe behördlicher Vorschriften

Ursprungs-Koeffizienten
 C_0 330,0
 C_1 -350,0
 C_2 -2,00
 C_3 14,00
 C_4 0,500

f. SI-Einheiten sind in Klammern angegeben.

Qualitätskontrolle

In der Praxis sollten mindestens einmal täglich zwei Konzentrations-Level eines Qualitätskontroll(QK)-materials mit bekannten Theophyllinkonzentrationen analysiert werden.

Bei Ergebnissen außerhalb der akzeptablen Grenzwerte nach laborinternen QK-Vorschriften vorgehen.

Ergebnisse: Das Gerät berechnet automatisch die Konzentration von Theophyllin in µg/ml [µmol/l] nach dem Berechnungsschema, das im Dimension®-Bedienungshandbuch dargestellt ist, und druckt sie aus.

Resultate dieses Tests sollten stets in Verbindung mit der Vorgeschichte des Patienten, dem klinischen Bild und anderen Untersuchungsergebnissen interpretiert werden.

Analytischer Messbereich: 2,0 – 40,0 µg/ml [11 – 222 µmol/l]

Dies ist der Bereich von Analysewerten, der ohne vorherige Verdünnung oder Vorbehandlung, die nicht Teil des üblichen Analysevorgangs ist, in der Probe direkt ermittelt werden kann, und entspricht dem Messbereich.

Proben mit Ergebnissen über 40,0 µg/ml [222 µmol/l] sollten nach einer Verdünnung erneut analysiert werden.

Manuelle Verdünnung:

Stellen Sie eine geeignete Verdünnung mit Theophyllin-freiem Serum oder Plasma oder mit Wasser von Reagenzqualität her, um Ergebnisse innerhalb des Messbereichs zu erhalten. Geben Sie den Verdünnungsfaktor ein, und wiederholen Sie den Test. Im Ergebnisausdruck wird die Verdünnung berücksichtigt.

Automatische Verdünnung (AD): Siehe Dimension®-Bedienungshandbuch.

Für THEO-Ergebnisse unter 2,0 µg/ml [11 µmol/l] sollte anstelle des numerischen Werts „weniger als 2,0 µg/ml [11 µmol/l]“ angegeben werden.

Grenzen des Verfahrens

Das integrierte Meldesystem des Geräts macht das Bedienpersonal durch Fehlermeldungen auf bestimmte Fehlfunktionen aufmerksam. Alle Befundblätter, die derartige Fehlermeldungen enthalten, für Folgemaßnahmen aufbewahren. Siehe Dimension®-Bedienungsanleitung.

Treten die im Folgenden aufgeführten Präzisionswerte bei Fünffach-Bestimmung auf, kann es sich um eine Fehlfunktion des Systems handeln:

Konzentration	SA
10 µg/ml [56 µmol/l]	> 0.6 µg/ml [3.3 µmol/l]
20 µg/ml [111 µmol/l]	> 1.0 µg/ml [5.5 µmol/l]

Störsubstanzen

Ein Theophyllinmetabolit, 1,3-Dimethylharnsäure, ist normalerweise in Proben von Patienten mit verabreichtem Theophyllin nicht nachweisbar. Bei urämischen Patienten kann es jedoch in nachweisbaren Konzentrationen vorhanden sein. Theophyllinwerte werden bei Vorhandensein von 10 µg/ml [51.0 µmol/l] 1,3-Dimethylharnsäure um 1.0 µg/ml [5.5 µmol/l] erhöht.

Lipämie (Intralipid®) mit einem Wert von 3000 mg/dl [33.9 mmol/l] und höher löste bei dieser Methode eine Fehlerkennzeichnung aus; das Ausmaß der Interferenz konnte daher nicht festgestellt werden.

Intralipid® ist eine eingetragene Marke der Fresenius Kabi AG, Bad Homburg, Deutschland.

Therapeutischer Bereich: Therapeutische Theophyllinkonzentrationen können von Patient zu Patient erhebliche Unterschiede aufweisen. Die wirksame Serumkonzentration für viele Patienten liegt in einem Bereich von 10 – 20 µg/ml [56 – 111 µmol/l]; bei manchen Personen ist eine Behandlung mit Konzentrationen außerhalb dieses Bereichs angezeigt. Konzentrationen über 20.0 µg/ml [111 µmol/l] gehen oft mit toxischen Symptomen einher.^{1,2,3}

Der Arzt muss den am besten geeigneten therapeutischen Bereich für den jeweiligen Patienten festlegen.

Spezifische Leistungsdaten^g

Material	Präzision ^h		
	Mittelwert µg/ml [µmol/l]	Standardabweichung (% VK) In der Serie	Von Tag zu Tag
Control Gilford TDM			
Level I	29.1 [161]	0.4 [2.2] (1.4)	0.9 [5.0] (3.1)
Level II	14.1 [78]	0.2 [1.1] (1.4)	0.5 [2.8] (3.5)
Level III	7.6 [42]	0.1 [0.5] (1.3)	0.2 [1.1] (2.6)

g. Alle Experimente zur Ermittlung der spezifischen Testleistung wurden nach den üblichen empfohlenen Qualitätskontrollprüfungen des Geräts durchgeführt (siehe Dimension®-Bedienungsanleitung).

h. Proben jedes Konzentrations-Niveaus wurden an 20 Tagen in Dreifachbestimmung analysiert. Die Standardabweichungen in der Serie bzw. von Tag zu Tag wurden mit Hilfe einer Varianz-Analyse berechnet.

Methodenvergleich

Regressionsstatistikⁱ

Vergleichsmethode	Achsabschnitt		Korrelationskoeffizient	n
	Steigung	µg/ml [µmol/l]		
THEO-Methode auf dem diskreten, klinischen aca®-Analysesystem	0.95	0.1 [0.5]	0.986	124

i. Die Modellgleichung für die Regressionsstatistik lautet: [Ergebnis für Dimension®-System] = Steigung x [Ergebnis Vergleichsmethode] + Achsabschnitt.

Spezifität

HIL-Interferenz

Die THEO-Methode wurde nach CLSI/NCCLS EP7-P auf mögliche Interferenz durch Hämolyse, Ikterus und Lipämie untersucht. Die Abweichung, die als Werteunterschied zwischen der Kontrollprobe (ohne Störsubstanz) und der Testprobe (mit Störsubstanz) definiert ist, wird in der folgenden Tabelle aufgeführt. Eine Abweichung von mehr als 10 % wird als „Interferenz“ bezeichnet.

Getestete Substanz	Testkonzentration SI-Einheiten	THEO-Konzentration µg/ml [µmol/l]	Abweichung ^j %
Hämoglobin (Hämolysat)	1000 mg/dl [0.62 mmol/l] (monomer)	17.8 [89]	<10
Bilirubin (unkonjugiert)	80 mg/dl [1368 µmol/l]	19.3 [106]	<10
Lipämie (Intralipid®)	1000 mg/dl [11.3 mmol/l]	18.7 [104]	<10

j. Analysewerte dürfen nicht anhand dieser Abweichung korrigiert werden.

Nicht störende Substanzen

Die folgenden Substanzen haben keinen Einfluss auf THEO-Testergebnisse, wenn sie in den genannten Konzentrationen, annähernd den maximalen physiologischen Konzentrationen, vorhanden sind. Systemische Ungenauigkeiten (Abweichungen) aufgrund dieser Substanzen belaufen sich bei einer Theophyllinkonzentration von 10.0 µg/ml [55 µmol/l] auf weniger als 1.0 µg/ml [5 µmol/l].

Substanz	Testkonzentration	SI-Einheiten
Koffein	30 µg/ml	154.5 µmol/l
Theobromin	10 µg/ml	55.5 µmol/l
p-Xanthin	10 µg/ml	56.8 µmol/l
3-Methyl-Xanthin	10 µg/ml	60.2 µmol/l
1-Methylharnsäure	10 µg/ml	54.5 µmol/l
8-Chlortheophyllin	50 µg/ml	232.5 µmol/l

Die folgenden Substanzen haben keinen Einfluss auf die THEO-Methode, wenn sie in den genannten Konzentrationen in Serum und Plasma enthalten sind. Ungenauigkeiten (Abweichungen) aufgrund dieser Substanzen belaufen sich bei einer THEO-Konzentration von 22.3 µg/ml [124 µmol/l] auf weniger als 10 %.

Substanz	Testkonzentration	SI-Einheiten
Acetaminophen	0.024 mg/dl	1.66 µmol/l
Amikacin	15 mg/dl	256 µmol/l
Ampicillin	5.3 mg/dl	152 µmol/l
Ascorbinsäure	5 mg/dl	284 µmol/l
Koffein	6 mg/dl	308 µmol/l
Carbamazepin	3 mg/dl	127 µmol/l
Chloramphenicol	5 mg/dl	155 µmol/l
Chlordiazepoxid	1 mg/dl	33.3 µmol/l
Chlorpromazin	0.2 mg/dl	6.27 µmol/l
Cholesterin	500 mg/dl	12.9 mmol/l
Cimetidin	2 mg/dl	79.2 µmol/l
Kreatinin	30 mg/dl	2652 µmol/l
Dextran 40	6000 mg/dl	1500 µmol/l
Diazepam	0.5 mg/dl	17.6 µmol/l
Digoxin	5 ng/ml	6.15 nmol/l
Erythromycin	6 mg/dl	81.6 µmol/l
Ethanol	400 mg/dl	86.8 mmol/l
Ethosuximid	25 mg/dl	1770 µmol/l
Furosemid	6 mg/dl	181 µmol/l
Gentamicin	12 µg/ml	25.9 µmol/l
Heparin	3 U/ml	3000 U/l
Ibuprofen	50 mg/dl	2425 µmol/l
Immunglobulin G	5 g/dl	500 g/l
Lidocain	1.2 mg/dl	51.2 µmol/l
Lithium	2.3 mg/dl	3.2 mmol/l
Nikotin	0.1 mg/dl	6.2 µmol/l
Penicillin G	25 U/ml	25000 U/l
Pentobarbital	8 mg/dl	354 µmol/l
Phenobarbital	10 mg/dl	431 µmol/l
Phenytoin	5 mg/dl	198 µmol/l
Primidon	4 mg/dl	183 µmol/l
Propoxyphen	0.2 mg/dl	4.91 µmol/l
Protein: Albumin	6 g/dl	60 g/l
Gesamteiweiß	12 g/dl	120 g/l
Salicylat	60 mg/dl	4.34 mmol/l
Harnstoff	500 mg/dl	83.3 mmol/l
Harnsäure	20 mg/dl	1190 µmol/l
Valproinsäure	50 mg/dl	3467 µmol/l

Analytische Sensitivität: 1.0 µg/ml [6 µmol/l]

Die analytische Sensitivität stellt die niedrigste Theophyllinkonzentration dar, die von Null unterschieden werden kann. Diese Sensitivität ist definiert als Mittelwert (n = 20) plus zwei Standardabweichungen von 0.00 µg/ml [0 µmol/l] des Substanzkalibrators Level 1.

Symbolschlüssel: Siehe Verzeichnis im Anhang.

Literatur: Siehe Verzeichnis im Anhang.

Dimension®, Flex® und aca® sind Warenzeichen von Siemens Healthcare Diagnostics.

©2008 Siemens Healthcare Diagnostics
Alle Rechte vorbehalten.

Dimension® clinical chemistry system

Flex® reagent cartridge

THEO

Voir les sections ombrées : Informations mises à jour à partir de la version 2015-04

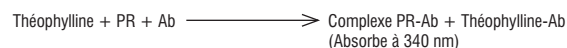
Date d'édition 2019-04-22

Théophylline

Utilisation : La méthode THEO utilisée sur le système de chimie clinique Dimension® est un test de diagnostic *in vitro* conçu pour la détermination quantitative de la théophylline dans le sérum et le plasma humains.

Résumé : Les mesures de la théophylline peuvent être utilisées dans le diagnostic et le traitement des surdoses de théophylline ainsi que pour la pharmacovigilance. La théophylline est une xanthine méthylée, la 1,3-diméthylxanthine. Elle est structuellement liée aux purines et à l'acide urique, ainsi qu'à la xanthine elle-même. Ses composés les plus couramment utilisés sont l'aminophylline et le sel double de théophylline et d'éthylènediamine. Environ 10 % sont excrétés inchangés dans l'urine et les 90 % restants de la substance sont convertis en d'autres composés avant d'être éliminés par l'organisme. La demi-vie biologique de la théophylline varie d'environ 3,5 heures chez les jeunes enfants à 8 – 9 heures chez la plupart des adultes. Elle est substantiellement prolongée en cas de pathologie hépatique et/ou de décompensation cardiaque.^{1,2,3}

Principes de la méthode : La méthode THEO est une technique homogène d'immunodosage par inhibition turbidimétrique améliorée de particules (PETIMIA) qui utilise un conjugué de synthèse particules-théophylline (PR) et un anticorps monoclonal spécifique à la théophylline (Ab). La théophylline présente dans l'échantillon entre en compétition avec les particules pour l'anticorps, ce qui réduit le taux d'agrégation. Ainsi, le taux d'agrégation est inversement proportionnel à la concentration de théophylline dans l'échantillon. Il se mesure grâce à un taux turbidimétrique de 340 nm.



Réactifs

Puits ^a	Forme	Composant	Concentration ^b	Origine
1, 2	Liquide	Anticorps	0,070 g/l ^{c,d}	Souris, monoclonal
4, 5	Liquide	Réactif à particules	8,0 g/l ^{c,d}	
7	Liquide	Tampon	150 mM	

- a. Les puits sont numérotés consécutivement, depuis l'extrémité la plus large de la cartouche.
 b. Valeur nominale par test à la fabrication.
 c. Le titre de l'anticorps et l'activité du conjugué sont susceptibles de varier selon les lots.
 d. Contient des tampons, des stabilisateurs et des conservateurs.

Risque et sécurité :

H412
 P273, P501

Nocif pour les organismes aquatiques, entraîne des effets néfastes à long terme.

Éviter le rejet dans l'environnement. Éliminer les contenus et les contenants conformément à toutes les réglementations locales, régionales et nationales.

Contient : 2-méthyl-4-isothiazolin-3-one

Les fiches de sécurité sont disponibles sur siemens.com/healthcare

Précautions : Contient des échantillons d'origine humaine. Chaque unité de donneur utilisée dans la préparation de ce produit a été testée conformément aux méthodes approuvées par la FDA concernant la présence d'anticorps du virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH 1) et de type 2 (VIH 2), ainsi que l'antigène de surface de l'hépatite B (AgHBs) et l'anticorps du virus de l'hépatite C (VHC) et s'est avérée négative (pas de réaction répétée). Comme aucun test ne peut totalement garantir l'absence de ces agents infectieux ou d'autres, ce matériel doit être manipulé conformément aux bonnes pratiques de laboratoire afin d'éviter tout risque de contact avec la peau ou d'ingestion.

Les cuvettes utilisées contiennent des liquides biologiques humains. Les manipuler avec soin pour éviter tout risque de contact avec la peau ou d'ingestion.

Pour diagnostic *in vitro*

Préparation des réactifs : Tous les réactifs sont liquides et prêts à l'emploi.

Conserver : entre 2 et 8 °C

Péremption : Voir la date de péremption indiquée sur l'emballage de chaque cartouche de réactifs non ouverte. Les puits de cartouche fermés sont stables sur l'instrument pendant 30 jours.

Stabilité des puits ouverts : 3 jours pour les puits 1 à 5
 30 jours pour le puits 7

Prélèvement et manipulation des échantillons : Le sérum et le plasma peuvent être prélevés au moyen des procédures recommandées de prélèvement d'échantillons sanguins pour diagnostic par ponction veineuse.⁴

Suivre les instructions d'utilisation et de traitement fournies avec le dispositif de prélèvement des échantillons.⁵

Une coagulation complète doit avoir lieu avant la centrifugation.⁶

Les échantillons doivent être dépourvus de particules.

Les échantillons séparés sont stables pendant 8 heures à température ambiante et pendant 7 jours entre 2 et 8 °C. Pour une conservation de plus longue durée, ils peuvent être congelés à -20 °C ou moins jusqu'à 3 mois.^{6,7}

Les tubes de prélèvement contenant de l'EDTA, de l'héparine lithium, de l'oxalate de potassium ou du fluorure de sodium n'affectent pas la méthode THEO.

Les tubes de prélèvement Corvac® et SST® n'affectent pas la méthode THEO.

Corvac® est une marque déposée de Monoject, Division de Sherwood Medical, St. Louis, MO, USA.
 SST® est une marque déposée de Becton-Dickinson, Rutherford, NJ, USA.

Procédure

Matériel fourni

Cartouche de réactifs THEO Flex®, réf : DF71

Matériel requis mais non fourni

Calibrateur de la substance, réf : DC22B

Matériel de contrôle de qualité

Étapes du dosage

L'échantillonnage^a la distribution des réactifs, le mélange, le traitement et l'impression des résultats sont automatiquement réalisés par le système Dimension®. Pour les détails du traitement, voir le guide de l'opérateur du système Dimension®.

- e. Le conteneur d'échantillons (si ce n'est pas le tube principal) doit contenir une quantité suffisante pour prendre en charge le volume d'échantillon plus le volume mort. Il n'est pas nécessaire de remplir le conteneur avec précision.

Conditions du test

Volume d'échantillon	4 µl
Volume du réactif 1	305 µl
Volume du réactif 2	40 µl
Volume du réactif 3	40 µl
Volume de diluant	111 µl
Température	37 °C
Longueur d'onde	340 nm
Type de mesure	Cinétique turbidimétrique

Étalonnage

Domaine de mesure 2,0 – 40,0 µg/ml [11 – 222 µmol/l]^f
 Matériel d'étalonnage Calibrateur de la substance, réf : DC22B
 Schéma d'étalonnage 5 niveaux, n = 2
 Unités µg/ml [µmol/l]

(µg/ml x 5,55) = [µmol/l]
 Niveaux d'étalonnage types 0,0, 5,0, 10,0, 20,0, 40,0 µg/ml
 [0, 28, 56, 111, 222 µmol/l]

Fréquence d'étalonnage Tous les 2 mois pour chaque lot

Un nouvel étalonnage est requis

- Pour chaque nouveau lot de cartouches de réactifs Flex®
- Après une maintenance ou une réparation majeure, en fonction des résultats du contrôle de qualité
- Comme indiqué dans les procédures de contrôle de qualité du laboratoire
- Selon les réglementations nationales en vigueur

Coefficients attribués

C ₀	330,0
C ₁	-350,0
C ₂	-2,00
C ₃	14,00
C ₄	0,500

- f. Les unités SI [Système International d'Unités] sont indiquées entre crochets.

Contrôle de qualité

Analyser au moins une fois par jour d'utilisation, deux niveaux d'un matériel de contrôle de qualité, aux concentrations connues de théophylline.

Suivre les procédures de contrôle de qualité internes du laboratoire si les résultats obtenus ne sont pas compris dans les limites acceptables.

Résultats : L'instrument calcule et imprime automatiquement la concentration de théophylline en µg/ml [µmol/l] grâce au schéma de calcul illustré dans le guide de l'opérateur du système Dimension®.

Les résultats de ce test doivent toujours être interprétés en rapport avec les antécédents médicaux du patient, les signes cliniques et autres constatations.

Domaine de mesure analytique (AMR) : 2,0 – 40,0 µg/ml [11 – 222 µmol/l]

Il s'agit du domaine des valeurs d'analyte pouvant être mesurées directement dans l'échantillon sans dilution ni traitement préalable qui ne fasse pas partie de la méthode d'analyse usuelle et qui est équivalent au domaine de mesure.

Les échantillons renvoyant des résultats supérieurs à 40,0 µg/ml [222 µmol/l] doivent être répétés à la dilution.

Dilution manuelle :

Réaliser la dilution qui convient avec du sérum ou du plasma dépourvu de théophylline ou de l'eau de qualité réactif afin d'obtenir un résultat compris dans le domaine de mesure. Saisir le facteur de dilution. Redoser. Le résultat lu tient compte de la dilution.

Dilution automatique (DA) : Voir le guide de l'opérateur du système Dimension®.

Les résultats THEO inférieurs à 2,0 µg/ml [11 µmol/l] doivent être communiqués comme « inférieurs à 2,0 µg/ml [11 µmol/l] » et non pas sous forme de valeur numérique.

Limites de la procédure

Le système de rapport de l'instrument renvoie des messages d'erreurs signalant à l'opérateur des dysfonctionnements particuliers. Tout message d'erreur renvoyé doit être conservé afin d'y donner suite de manière appropriée. Voir le guide de l'opérateur du système Dimension®.

Il peut y avoir un dysfonctionnement du système si la précision suivante est observée lors de 5 tests consécutifs :

Concentration	ET
10 µg/ml [56 µmol/l]	> 0.6 µg/ml [3.3 µmol/l]
20 µg/ml [111 µmol/l]	> 1.0 µg/ml [5.5 µmol/l]

Substances interférentes

Un métabolite de la théophylline, l'acide 1,3-diméthyl urique, n'est en général pas détectable dans les échantillons de patients recevant de la théophylline. Il peut toutefois atteindre des niveaux détectables chez les patients urémiques. Les valeurs de théophylline augmentent de 1.0 µg/ml [5.5 µmol/l] en présence de 10 µg/ml [51.0 µmol/l] d'acide 1,3-diméthyl urique.

Une lipémie (Intralipid®) de 3000 mg/dl [33.9 mmol/l] et plus a déclenché un message d'erreur ; l'ampleur de l'interférence n'a donc pas pu être déterminée.

Intralipid® est une marque déposée de Fresenius Kabi AG, Bad Homburg, Allemagne.

Domaine thérapeutique : Les concentrations thérapeutiques de théophylline varient de façon significative selon chaque patient. Un domaine de 10 – 20 µg/ml [56 – 111 µmol/l] inclut des concentrations efficaces dans le sérum pour de nombreux patients, toutefois, certains individus tirent un meilleur bénéfice du traitement à des concentrations en dehors de ce domaine. Des concentrations supérieures à 20.0 µg/ml [111 µmol/l] sont souvent associées à des symptômes toxiques.^{1,2,3}

Il revient au médecin de déterminer le domaine thérapeutique qui convient le mieux à chaque patient.

Caractéristiques spécifiques de performance^a

Matériel	Précision ^b		
	Moyenne µg/ml [µmol/l]	Écart type (CV %)	
		Intra-série	De jour à jour
Contrôle Gilford TDM			
Niveau I	29.1 [161]	0.4 [2.2] (1.4)	0.9 [5.0] (3.1)
Niveau II	14.1 [78]	0.2 [1.1] (1.4)	0.5 [2.8] (3.5)
Niveau III	7.6 [42]	0.1 [0.5] (1.3)	0.2 [1.1] (2.6)

g. Tous les tests des caractéristiques spécifiques de performances ont été effectués après réalisation normale du contrôle de qualité tel que préconisé pour le système (voir le guide de l'opérateur du système Dimension®).

h. Les échantillons ont été analysés en triple à chaque niveau pendant 20 jours. Les écarts types intra-séries et de jour à jour ont été calculés par la méthode de l'analyse de la variance.

Comparaison de méthode

Statistiques de régressionⁱ

Méthode comparative	Pente	Ordonnée à l'origine µg/ml [µmol/l]	Coefficient de corrélation	n
Méthode THEO sur l'analyseur clinique discret aca®	0.95	0.1 [0.5]	0.986	124

j. L'équation employée pour calculer les statistiques de régression est la suivante : [résultats du système Dimension®] = pente x [résultats de la méthode comparative] + ordonnée à l'origine.

Spécificité

Interférence HIL

Les interférences de la méthode THEO ont été évaluées sur l'hémolyse, l'ictère et la lipémie conformément au document EP7-P du CLSI/NCCLS. Le biais, défini comme la différence existant entre l'échantillon de contrôle (ne contenant pas de substance interférente) et l'échantillon test (contenant une substance interférente), est présenté dans le tableau ci-dessous. Un biais supérieur à 10 % est considéré comme une « interférence ».

Substance testée	Concentration du test Unités SI	Concentration THEO µg/ml [µmol/l]	Biais ⁱ %
Hémoglobine (hémolysat)	1000 mg/dl [0.62 mmol/l] (monomère)	17.8 [89]	< 10
Bilirubine (non conjuguée)	80 mg/dl [1368 µmol/l]	19.3 [106]	< 10
Lipémie (Intralipid®)	1000 mg/dl [11.3 mmol/l]	18.7 [104]	< 10

j. Les résultats de l'analyte ne doivent pas être corrigés en fonction du biais.

Substances non interférentes

Les substances suivantes n'interfèrent pas avec la méthode THEO lorsqu'elles sont présentes aux quantités indiquées, qui approchent des concentrations physiologiques maximales. Les imprécisions systématiques (biais) dues à ces substances sont inférieures à 1.0 µg/ml [5 µmol/l] à une concentration de théophylline de 10.0 µg/ml [55 µmol/l].

Substance	Concentration du test	Unités SI
Caféine	30 µg/ml	154.5 µmol/l
Théobromine	10 µg/ml	55.5 µmol/l
p-Xanthine	10 µg/ml	56.8 µmol/l
3-Méthyl-Xanthine	10 µg/ml	60.2 µmol/l
Acide 1-méthylurique	10 µg/ml	54.5 µmol/l
8-Chlorothéophylline	50 µg/ml	232.5 µmol/l

Les substances suivantes n'interfèrent pas avec la méthode THEO lorsqu'elles sont présentes dans le sérum et le plasma aux concentrations indiquées. Les imprécisions (biais) dues à ces substances sont inférieures à 10 % à une concentration THEO de 22.3 µg/ml [124 µmol/l].

Substance	Concentration du test	Unités SI
Acétaminophène	0.024 mg/dl	1.66 µmol/l
Amikacine	15 mg/dl	256 µmol/l
Ampicilline	5.3 mg/dl	152 µmol/l
Acide ascorbique	5 mg/dl	284 µmol/l
Caféine	6 mg/dl	308 µmol/l
Carbamazépine	3 mg/dl	127 µmol/l
Chloramphénicol	5 mg/dl	155 µmol/l
Chlordiazépoxide	1 mg/dl	33.3 µmol/l
Chlorpromazine	0.2 mg/dl	6.27 µmol/l
Cholestérol	500 mg/dl	12.9 mmol/l
Cimétidine	2 mg/dl	79.2 µmol/l
Créatinine	30 mg/dl	2652 µmol/l
Dextran 40	6000 mg/dl	1500 µmol/l
Diazépam	0.5 mg/dl	17.6 µmol/l
Digoxine	5 ng/ml	6.15 nmol/l
Érythromycine	6 mg/dl	81.6 µmol/l
Éthanol	400 mg/dl	86.8 mmol/l
Éthosuximide	25 mg/dl	1770 µmol/l
Furosémide	6 mg/dl	181 µmol/l
Gentamicine	12 µg/ml	25.9 µmol/l
Héparine	3 U/ml	3000 U/l
Ibuprofène	50 mg/dl	2425 µmol/l
Immunoglobuline G	5 g/dl	500 g/l
Lidocaïne	1.2 mg/dl	51.2 µmol/l
Lithium	2.3 mg/dl	3.2 mmol/l
Nicotine	0.1 mg/dl	6.2 µmol/l
Pénicilline G	25 U/ml	25000 U/l
Pentobarbital	8 mg/dl	354 µmol/l
Phénobarbital	10 mg/dl	431 µmol/l
Phénytoïne	5 mg/dl	198 µmol/l
Primidone	4 mg/dl	183 µmol/l
Propoxyphène	0.2 mg/dl	4.91 µmol/l
Protéine : Albumine	6 g/dl	60 g/l
Protéine : Total	12 g/dl	120 g/l
Salicylate	60 mg/dl	4.34 mmol/l
Urée	500 mg/dl	83.3 mmol/l
Acide urique	20 mg/dl	1190 µmol/l
Acide valproïque	50 mg/dl	3467 µmol/l

Sensibilité analytique : 1.0 µg/ml [6 µmol/l]

La sensibilité analytique représente la plus faible concentration de théophylline qui puisse être différenciée de zéro. Elle est définie comme la valeur moyenne (n = 20) plus deux écarts types du calibrateur de la substance de niveau 1 0.00 µg/ml [0 µmol/l].

Explication des symboles : Voir le tableau ci-contre.

Bibliographie : Voir le tableau ci-contre.

Dimension®, aca® et Flex® sont des marques commerciales de Siemens Healthcare Diagnostics.

©2008 Siemens Healthcare Diagnostics
Tous droits réservés.

Dimension® clinical chemistry system

Flex® reagent cartridge

THEO

Vedere le sezioni ombreggiate: informazioni aggiornate dalla versione 2015-04

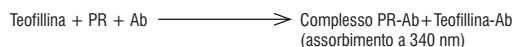
Data di edizione 2019-04-22

Teofillina

Uso previsto: Il metodo THEO utilizzato sul sistema di chimica clinica Dimension® è un test diagnostico *in vitro* finalizzato alla determinazione quantitativa della teofillina in siero e plasma umani.

Riassunto: Le misurazioni della teofillina possono essere utilizzate nella diagnosi e nel trattamento dell'overdose da teofillina e nel monitoraggio terapeutico del farmaco. La teofillina è una xantina metilata, 1,3-dimetilxantina. È strutturalmente correlata alle purine e all'acido urico, oltre che alla xantina in sé. I composti più comunemente utilizzati sono l'aminofillina, ovvero il doppio sale di teofillina ed etilendiammina. Circa il 10% viene escreto inalterato nelle urine, mentre il restante 90% del farmaco viene trasformato in altri composti prima di essere smaltito dall'organismo. L'emivita biologica della teofillina varia da 3.5 ore nei bambini piccoli fino alle 8 – 9 ore nella maggior parte degli adulti. Viene sostanzialmente prolungata dalla presenza di patologie epatiche e dallo scompenso cardiaco.^{1,2,3}

Principi del metodo: Il metodo THEO sfrutta un'avanzata tecnica di immunoinibizione turbidimetrica con particelle omogenee (PETINIA) la quale impiega un coniugato sintetico particelle-teofillina (PR) e un anticorpo monoclonale specifico per la teofillina (Ab). La teofillina presente nel campione entra in competizione con le particelle per l'anticorpo, riducendo pertanto la percentuale di aggregazione. La percentuale di aggregazione dunque è inversamente proporzionale alla concentrazione di teofillina nel campione. La percentuale di aggregazione viene misurata mediante letture turbidimetriche biometriche a 340 nm.



Reagenti

Pozzetti ^a	Forma	Componente	Concentrazione ^b	Origine
1, 2	Liquida	Anticorpo	0,070 g/l ^{c,d}	Murino, monoclonale
4, 5	Liquida	Reagente con particelle	8,0 g/l ^{c,d}	
7	Liquida	Tampone	150 mM	

a. I pozzetti sono numerati consecutivamente a partire dall'estremità larga della cartuccia.
b. Valore nominale per test in produzione.

c. La titolazione dell'anticorpo e l'attività del coniugato possono variare da un lotto all'altro.
d. Contiene tamponi, stabilizzanti e conservanti.

Rischio e sicurezza:

H412
P273, P501

Nocivo per gli organismi acquatici con effetti di lunga durata.

Non disperdere nell'ambiente. Smaltire il prodotto e il contenitore in conformità con tutte le disposizioni locali, regionali e nazionali.

Contiene: 2-methyl-4-isothiazolin-3-one

Le schede di sicurezza sono disponibili sul sito siemens.com/healthcare

Precauzioni: Contiene materiale di origine umana. Ciascuna unità del donatore utilizzata nella preparazione di questo prodotto è stata analizzata secondo metodi approvati dalla FDA per rilevare la presenza di anticorpi dell'HIV-1 (Human Immunodeficiency Virus Type 1) e HIV-2 (Human Immunodeficiency Virus Type 2), nonché per l'HBsAg (Hepatitis B Surface Antigen) e gli anticorpi dell'HCV (Hepatitis C Virus), ed è risultata negativa (non ripetutamente reattiva). Poiché nessun test è in grado di offrire la certezza assoluta che questi o altri agenti infettivi siano assenti, tale materiale deve essere trattato in conformità alle Buone pratiche di laboratorio per evitarne il contatto con la pelle o l'ingestione.

Le cuvette usate contengono liquidi di origine umana; maneggiare con cura per evitarne il contatto con la pelle o l'ingestione.

Per uso diagnostico *in vitro*

Preparazione del reagente: Tutti i reagenti sono liquidi e pronti per l'uso.

Conservare a: 2 – 8 °C

Scadenza: Per la data di scadenza delle singole cartucce reagenti ancora chiuse fare riferimento alla confezione. I pozzetti delle cartucce sigillati sullo strumento sono stabili per 30 giorni.

Stabilità pozzetto aperto: 3 giorni per i pozzetti da 1 a 5
30 giorni per il pozzetto 7

Raccolta e manipolazione dei campioni: Il siero e il plasma possono essere prelevati utilizzando le procedure consigliate per il prelievo dei campioni diagnostici di sangue mediante venopuntura.⁴

Per l'uso del dispositivo di raccolta dei campioni e l'analisi, seguire le istruzioni fornite col dispositivo.⁵

La formazione completa del coagulo deve avvenire prima della centrifugazione.⁶

I campioni devono essere privi di materiale corpuscolato.

I campioni separati sono stabili per 8 ore a temperatura ambiente, per 7 giorni a una temperatura compresa fra 2 e 8 °C. Per una conservazione più prolungata, i campioni congelati a -20 °C o a temperature inferiori si conservano fino a 3 mesi.^{6,7}

Le provette di raccolta del sangue contenenti EDTA, litio eparina, ossalato di potassio e fluoruro di sodio non interferiscono con il metodo THEO.

Le provette di raccolta Corvac® e SST® non influiscono sul metodo THEO.

Corvac® è un marchio registrato di Monoject, Division of Sherwood Medical, St. Louis, MO, USA.
SST® è un marchio registrato di Becton-Dickinson, Rutherford, NJ, USA.

Procedura

Materiale fornito

Cartuccia reagente THEO Flex®, Num. cat. DF71

Materiale necessario ma non fornito

Calibratore per farmaci, Num. cat. DC22B

Materiali di controllo qualità

Fasi del test

Il sistema Dimension® effettua automaticamente il campionamento,⁸ l'erogazione del reagente, la miscelazione, l'analisi e la stampa dei risultati. Per ulteriori informazioni, fare riferimento alla Guida per l'operatore del sistema Dimension®.

e. Il contenitore del campione (se non si tratta di una provetta primaria) deve avere una capacità sufficiente a contenere il volume del campione più un volume residuo. Non è necessario il riempimento preciso del contenitore.

Condizioni del test

Volume di campione	4 µl
Volume di reagente 1	305 µl
Volume di reagente 2	40 µl
Volume di reagente 3	40 µl
Volume del diluente	111 µl
Temperatura	37 °C
Lunghezza d'onda	340 nm
Tipo di misurazione	Tasso turbidimetrico

Calibrazione

Intervallo di misura	2.0 – 40.0 µg/ml [11 – 222 µmol/l] ¹
Materiale di calibrazione	Calibratore per farmaci, Num. cat. DC22B
Schema di calibrazione	5 livelli, n = 2
Unità	µg/ml [µmol/l]

(µg/ml x 5.55) = [µmol/l]
Livelli di calibrazione tipici
0.0, 5.0, 10.0, 20.0, 40.0 µg/ml
[0, 28, 56, 111, 222 µmol/l]

Frequenza di calibrazione
Ogni 2 mesi per ciascun lotto

Occorre effettuare una nuova calibrazione

- Per ogni nuovo lotto di cartucce reagenti Flex®
- In seguito a manutenzione o riparazione importante, se indicato dai risultati del controllo qualità
- Se indicato nelle procedure del controllo qualità del laboratorio
- Quando richiesto in base alle normative in vigore

Coefficienti assegnati	C ₀ 330.0
	C ₁ -350.0
	C ₂ -2.00
	C ₃ 14.00
	C ₄ 0.500

f. Le unità SI (Système International d'Unités) sono tra parentesi.

Controllo qualità

Almeno una volta per ogni giorno di utilizzo, analizzare due livelli di un materiale di controllo qualità con concentrazioni note di teofillina.

Seguire le procedure di controllo qualità interne del laboratorio se i risultati ottenuti non rientrano nei limiti accettabili.

Risultati: Lo strumento calcola e stampa automaticamente la concentrazione della teofillina in µg/ml [µmol/l] utilizzando lo schema di calcolo illustrato nella Guida per l'operatore del sistema Dimension®.

I risultati di questo test devono essere sempre interpretati alla luce della anamnesi del paziente, della presentazione clinica e valutando contestualmente l'esito di altri accertamenti.

Intervallo di misura analitica (AMR): 2.0 – 40.0 µg/ml [11 – 222 µmol/l]

È l'intervallo dei valori di analita che è possibile misurare direttamente dal campione senza alcuna diluizione o pretrattamento e che non sia parte integrante del processo di analisi abituale e sia equivalente all'intervallo di misura.

I campioni con risultati superiori a 40.0 µg/ml [222 µmol/l] devono essere diluiti e rianalizzati.

Diluizione manuale Effettuare una diluizione appropriata con siero o plasma privo di teofillina o acqua di grado reagente per ottenere risultati che rientrano nell'intervallo di misura. Inserire il fattore di diluizione. Ripetere l'analisi. La lettura che ne risulta è quella corretta per la diluizione.

Autodiluizione (AD): Fare riferimento alla Guida per l'operatore del sistema Dimension®.

Risultati del metodo THEO inferiori a 2.0 µg/ml [11 µmol/l] devono essere referenziati come "inferiore a 2.0 µg/ml [11 µmol/l]" anziché con il valore numerico.

Limiti della procedura

Il sistema di refertazione dello strumento include messaggi di errore che avvertono l'operatore della presenza di guasti specifici. Tutti i fogli di referto che contengono tali messaggi di errore devono essere conservati per il follow-up. Fare riferimento alla Guida per l'operatore di Dimension®.

La seguente precisione con cinque test indica la possibilità di un cattivo funzionamento del sistema:

Concentrazione	SD
10 µg/ml [56 µmol/l]	> 0.6 µg/ml [3.3 µmol/l]
20 µg/ml [111 µmol/l]	> 1.0 µg/ml [5.5 µmol/l]

Sostanze interferenti

Un metabolita della teofillina, l'acido 1,3-dimetilurico, di solito non è rilevabile nei campioni di pazienti che ricevono teofillina. Può tuttavia raggiungere livelli rilevabili nei pazienti uremici. I valori della teofillina aumentano di 1.0 µg/ml [5.5 µmol/l] in presenza di 10 µg/ml [51.0 µmol/l] di acido 1,3-dimetilurico.

A un livello di lipemia (Intralipid®) di 3000 mg/dl [33.9 mmol/l] e superiore è stato generato un errore per questo metodo, pertanto non è stato possibile determinare l'entità dell'interferenza.

Intralipid® è un marchio registrato di Fresenius Kabi AG, Bad Homburg, Germania.

Intervallo terapeutico: Le concentrazioni terapeutiche di teofillina variano significativamente nei singoli pazienti. Un intervallo di 10 – 20 µg/ml [56 – 111 µmol/l] include concentrazioni sieriche efficaci per molti pazienti, alcuni individui tuttavia ricevono maggiore beneficio a concentrazioni al di fuori di questo intervallo. Concentrazioni superiori a 20.0 µg/ml [111 µmol/l] spesso si associano a sintomi tossici.^{1,2,3}

Il medico dovrà determinare l'intervallo terapeutico adatto a ogni paziente.

Caratteristiche specifiche di prestazione^a

Materiale	Precisione ^b		
	Media µg/ml [µmol/l]	Deviazione standard (% CV) Intra-serie	Fra un giorno e l'altro
Controllo Gifford TDM			
Livello I	29.1 [161]	0.4 [2.2] (1.4)	0.9 [5.0] (3.1)
Livello II	14.1 [78]	0.2 [1.1] (1.4)	0.5 [2.8] (3.5)
Livello III	7.6 [42]	0.1 [0.5] (1.3)	0.2 [1.1] (2.6)

g. Tutti i test delle caratteristiche specifiche di prestazione sono stati condotti dopo aver eseguito le normali verifiche di controllo qualità dell'apparecchiatura (fare riferimento alla Guida per l'operatore del sistema Dimension®).

h. I campioni di ogni livello sono stati analizzati in triplicato per 20 giorni. Le deviazioni standard intra-serie e fra un giorno e l'altro sono state calcolate con il metodo dell'analisi della varianza.

Comparazione dei metodi

Metodo comparativo	Statistiche di regressione ^c			n
	Pendenza	Intercetta µg/ml [µmol/l]	Coefficiente di correlazione	
Metodo THEO su analizzatore clinico discreto aca®	0.95	0.1 [0.5]	0.986	124

j. L'equazione del modello per le statistiche di regressione è: [risultati del sistema Dimension®] = pendenza x [risultati del metodo comparativo] + intercetta.

Specificità

Interferenza HIL

È stata verificata l'interferenza sul metodo THEO da parte di emolisi, ittero e lipemia, in base alle linee guida del CLSI/NCCLS EP7-P. Nella tabella seguente è riportato il bias, definito come la differenza fra il campione di controllo (non contenente sostanze interferenti) e il campione di test (contenente sostanze interferenti). Un bias superiore al 10% è considerato come interferenza.

Sostanza analizzata	Concentrazione del test Unità S.I.	Concentrazione THEO µg/ml [µmol/l]	Bias ^d %
Emoglobina (emolisato)	1000 mg/dl [0.62 mmol/l] (monomero)	17.8 [89]	<10
Bilirubina (non coniugata)	80 mg/dl [1368 µmol/l]	19.3 [106]	<10
Lipemia (Intralipid®)	1000 mg/dl [11.3 mmol/l]	18.7 [104]	<10

j. I risultati dell'analisi non devono essere corretti in base a questo bias.

Sostanze non interferenti

Le sostanze seguenti non interferiscono con il metodo THEO se presenti nelle quantità indicate, che si avvicinano alle massime concentrazioni fisiologiche. Le imprecisioni sistematiche (bias) dovute a queste sostanze sono inferiori a 1.0 µg/ml [5 µmol/l] a concentrazioni di teofillina di 10.0 µg/ml [55 µmol/l].

Sostanza	Concentrazione del test	Unità S.I.
Caffeina	30 µg/ml	154.5 µmol/l
Teobromina	10 µg/ml	55.5 µmol/l
p-Xantina	10 µg/ml	56.8 µmol/l
3-Metil-xantina	10 µg/ml	60.2 µmol/l
Acido 1-Metilurico	10 µg/ml	54.5 µmol/l
8-Cloroteofillina	50 µg/ml	232.5 µmol/l

Le seguenti sostanze non interferiscono con il metodo THEO se presenti nel siero e nel plasma nelle concentrazioni indicate. Le imprecisioni sistematiche (bias) dovute a queste sostanze sono inferiori al 10% ad una concentrazione di teofillina di 22.3 µg/ml [124 µmol/l].

Sostanza	Concentrazione del test	Unità S.I.
Acetaminofene	0.024 mg/dl	1.66 µmol/l
Amikacina	15 mg/dl	256 µmol/l
Ampicillina	5.3 mg/dl	152 µmol/l
Acido ascorbico	5 mg/dl	284 µmol/l
Caffeina	6 mg/dl	308 µmol/l
Carbamazepina	3 mg/dl	127 µmol/l
Cloramfenicolo	5 mg/dl	155 µmol/l
Clordiazepossido	1 mg/dl	33.3 µmol/l
Clorpromazina	0.2 mg/dl	6.27 µmol/l
Colesterolo	500 mg/dl	12.9 mmol/l
Cimetidina	2 mg/dl	79.2 µmol/l
Creatinina	30 mg/dl	2652 µmol/l
Destrano 40	6000 mg/dl	1500 µmol/l
Diazepam	0.5 mg/dl	17.6 µmol/l
Digossina	5 mg/ml	6.15 nmol/l
Eritromicina	6 mg/dl	81.6 µmol/l
Etanolo	400 mg/dl	86.8 mmol/l
Etosuccimide	25 mg/dl	1770 µmol/l
Furosemide	6 mg/dl	181 µmol/l
Gentamicina	12 µg/ml	25.9 µmol/l
Eparina	3 U/ml	3000 U/l
Ibuprofene	50 mg/dl	2425 µmol/l
Immunoglobulina G	5 g/dl	500 g/l
Lidocaina	1.2 mg/dl	51.2 µmol/l
Litio	2.3 mg/dl	3.2 mmol/l
Nicotina	0.1 mg/dl	6.2 µmol/l
Penicillina G	25 U/ml	25000 U/l
Pentobarbital	8 mg/dl	354 µmol/l
Fenobarbital	10 mg/dl	431 µmol/l
Fenitoina	5 mg/dl	198 µmol/l
Primidone	4 mg/dl	183 µmol/l
Propossifene	0.2 mg/dl	4.91 µmol/l
Proteine: albumina	6 g/dl	60 g/l
Proteine: totali	12 g/dl	120 g/l
Salicilato	60 mg/dl	4.34 mmol/l
Urea	500 mg/dl	83.3 mmol/l
Acido urico	20 mg/dl	1190 µmol/l
Acido valproico	50 mg/dl	3467 µmol/l

Sensibilità analitica: 1.0 µg/ml [6 µmol/l]

La sensibilità analitica rappresenta la concentrazione più bassa di teofillina che possa essere distinta dallo zero. La sensibilità è definita come il valore medio (n = 20) più due deviazioni standard del Calibratore per farmaci di livello 1 a 00.0 µg/ml [0 µmol/l].

Interpretazione simboli: Vedere la sezione aggiunta.

Bibliografia: Vedere la sezione aggiunta.

Dimension®, Flex® e aca® sono marchi di Siemens Healthcare Diagnostics.

©2008 Siemens Healthcare Diagnostics
Tutti i diritti riservati.

Dimension® clinical chemistry system

Flex® reagent cartridge

THEO

Consulte las secciones sombreadas: Información actualizada desde la versión de 2015-04

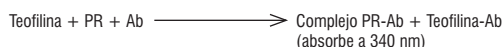
Fecha de la edición 2019-04-22

Teofilina

Uso previsto: El método THEO utilizado en el sistema de química clínica Dimension® es una prueba de diagnóstico *in vitro* para la determinación cuantitativa de la teofilina en suero y plasma humanos.

Resumen: Las mediciones de teofilina se pueden utilizar en el diagnóstico y tratamiento de la sobredosis de teofilina, así como en el control terapéutico del fármaco. La teofilina es xantina metilada, 1,3-dimetilxantina. Está estructuralmente relacionada con las purinas y el ácido úrico, así como con la propia xantina. Los compuestos utilizados con mayor frecuencia son la aminofilina, la sal doble de teofilina y etilendiamina. Aproximadamente el 10% se excreta inalterada en la orina y el 90% del fármaco se convierte en otros compuestos antes de que se elimine del cuerpo. La vida media biológica de la teofilina varía de unas 3.5 horas en niños pequeños hasta las 8 – 9 horas en la mayoría de los adultos. Este tiempo aumenta considerablemente en presencia de trastornos hepáticos y/o descompensación cardíaca.^{1,2,3}

Principios del procedimiento: El método THEO es una técnica de inmunoensayo de inhibición turbidimétrica mejorado con partículas homogéneas (PETINIA) que utiliza un conjugado sintético de las partículas de teofilina (PR) y un anticuerpo monoclonal específico de la teofilina (Ab). La teofilina presente en la muestra compete con las partículas por el anticuerpo, reduciendo así la tasa de agregación. De esta forma, la tasa de agregación es inversamente proporcional a la concentración de teofilina en la muestra. La tasa de agregación se mide mediante una tasa turbidimétrica a 340 nm.



Reactivos

Pocillos ^a	Forma	Ingrediente	Concentración ^b	Origen
1, 2	Líquida	Anticuerpo	0.070 g/L ^{c,d}	Ratón, monoclonal
4, 5	Líquida	Reactivo de partículas	8.0 g/L ^{c,d}	
7	Líquida	Tampón	150 mM	

- a. Los pocillos están numerados consecutivamente desde el extremo ancho del cartucho.
 b. Valor nominal por prueba en el momento de la fabricación.
 c. El título de anticuerpo y la actividad conjugada pueden variar de un lote a otro.
 d. Contienen tampones, estabilizantes y conservantes.

Riesgos y seguridad:

H412
 P273, P501

Nocivo para los organismos acuáticos, con efectos nocivos duraderos.

Evitar su liberación al medio ambiente. Eliminar el contenido y el recipiente de acuerdo con las normativas locales, regionales y nacionales

Contiene: 2-methyl-4-isothiazolin-3-one

Las fichas de datos de seguridad (MSDS/SDS) están disponibles en siemens.com/healthcare

Precauciones: Contiene material de origen humano. Todas las unidades de donantes utilizadas para preparar este producto fueron analizadas, conforme a métodos aprobados por la FDA, para detectar la presencia de anticuerpos al Virus de la Inmunodeficiencia Humana Tipo 1 (VIH-1) y Tipo 2 (VIH-2), antígeno de superficie de la Hepatitis B (HBsAg) y anticuerpos al virus de la Hepatitis C (HCV), obteniéndose resultados negativos (reiteradamente no reactivo). Dado que ningún análisis puede ofrecer la seguridad total de la ausencia de estos u otros agentes infecciosos, el presente material debe ser manipulado según las buenas prácticas de laboratorio con el fin de evitar la ingestión y el contacto con la piel.

Las cubetas usadas contienen fluidos corporales de origen humano; manipular con el cuidado apropiado para evitar el contacto con la piel o la ingestión.

Para uso diagnóstico *in vitro*

Preparación del reactivo: Todos los reactivos son líquidos y están listos para su uso.

Conservar a: 2 – 8 °C

Caducidad: Consulte en el envase la fecha de caducidad de los cartuchos de reactivos individuales sin abrir. Los pocillos sellados del cartucho en el instrumento son estables durante 30 días.

Estabilidad de los pocillos abiertos: 3 días para los pocillos 1 – 5
 30 días para el pocillo 7

Recogida de muestras y manipulación: El suero y el plasma se pueden recoger utilizando los procedimientos recomendados para la obtención de muestras de sangre mediante venopunción.⁴

Siga las instrucciones de uso y procesamiento suministradas con el dispositivo de recogida de muestras.⁵ Antes de la centrifugación, debe producirse la formación completa del coágulo.⁶

Las muestras deben estar libres de partículas.

Las muestras separadas son estables durante 8 horas a temperatura ambiente y 7 días a 2 – 8 °C. Para un almacenamiento más prolongado, las muestras pueden congelarse a -20 °C o menos durante un máximo de 3 meses.^{6,7}

Los tubos de recogida que contienen EDTA, heparina de litio, oxalato de potasio o fluoruro sódico no afectan al método THEO.

Los tubos de recogida Corvac® y SST® no afectan al método THEO.

Corvac® es una marca registrada de Monoject, Division of Sherwood Medical, St. Louis, MO, USA.

SST® es una marca registrada de Becton-Dickinson, Rutherford, NJ, USA.

Procedimiento

Materiales suministrados

Cartucho de reactivos Flex® de THEO, ref. DF71

Materiales necesarios pero no suministrados

Calibrador de fármacos, ref. DC22B

Materiales de control de calidad

Proceso del análisis

El sistema Dimension® realiza de manera automática el muestreo,⁸ la dispensación de reactivos, la mezcla, el procesamiento y la impresión de resultados. Para más detalles sobre este proceso, consulte el Manual del usuario del sistema Dimension®.

e. El recipiente de la muestra (si no se trata de un tubo principal) debe tener la cantidad suficiente para contener el volumen de muestra necesario más el volumen muerto. No se requiere el llenado exacto del recipiente.

Condiciones del análisis

Volumen de muestra	4 µL
Volumen del reactivo 1	305 µL
Volumen del reactivo 2	40 µL
Volumen del reactivo 3	40 µL
Volumen de diluyente	111 µL
Temperatura	37 °C
Longitud de onda	340 nm
Tipo de medición	Tasa turbidimétrica

Calibración

Intervalo del ensayo 2.0 – 40.0 µg/mL [11 – 222 µmol/L][†]
 Material de calibración Calibrador de fármacos, ref. DC22B
 Esquema de calibración 5 niveles, n = 2
 Unidades µg/mL [µmol/L]

(µg/mL x 5.55) = [µmol/L]
 Niveles habituales de calibración 0.0, 5.0, 10.0, 20.0, 40.0 µg/mL
 [0, 28, 56, 111, 222 µmol/L]

Frecuencia de calibración Cada 2 meses para cualquier lote

Se requiere una nueva calibración • Para cada lote nuevo de cartuchos de reactivos Flex®
 • Después de la realización de importantes tareas de mantenimiento o servicio, si los resultados de control de calidad así lo indican
 • Tal como se indica en los procedimientos de control de calidad del laboratorio
 • Cuando es obligatorio según las reglamentaciones gubernamentales

Coefficientes asignados
 C_0 330.0
 C_1 -350.0
 C_2 -2.00
 C_3 14.00
 C_4 0.500

f. Las unidades del Sistema Internacional de Unidades [unidades SI] se indican entre corchetes.

Control de calidad

Al menos una vez por día de uso, analice dos niveles de un material de control de calidad (CC) con concentraciones conocidas de teofilina.

Siga los procedimientos internos de CC de su laboratorio si los resultados obtenidos no se encuentran dentro de los límites aceptables.

Resultados: El instrumento calcula e imprime automáticamente la concentración de teofilina en µg/mL [µmol/L] según el esquema de cálculo ilustrado en el Manual del usuario del sistema Dimension®.

Los resultados de esta prueba deberán interpretarse siempre de acuerdo con la historia clínica del paciente, la sintomatología clínica y otras observaciones.

Intervalo de medición analítico (AMR): 2.0 – 40.0 µg/mL [11 – 222 µmol/L]

Se trata del intervalo de valores del analito que puede medirse directamente a partir de la muestra sin requerir dilución ni tratamiento previo que no sea parte del proceso analítico habitual y es equivalente al intervalo del ensayo.

Las muestras con resultados que superen los 40.0 µg/mL [222 µmol/L] deben repetirse con dilución.

Dilución manual: Realice la dilución apropiada con suero o plasma libres de teofilina o agua de grado reactivo para obtener resultados dentro del intervalo del ensayo. Introduzca el factor de dilución. Repita el análisis. La lectura resultante se corregirá en función de la dilución.

Autodilución (AD): Consulte el Manual del usuario del sistema Dimension®.

Los resultados de THEO inferiores a 2.0 µg/mL [11 µmol/L] deberán registrarse como "inferiores a 2.0 µg/mL [11 µmol/L]" en lugar del valor numérico.

Limitaciones del procedimiento

El sistema de informes del instrumento contiene mensajes de error para avisar al usuario de fallos específicos de funcionamiento. Cualquier informe con dichos mensajes de error debe ser conservado para seguimiento. Consulte el Manual del usuario del sistema Dimension®.

Existe la posibilidad de un funcionamiento incorrecto del sistema si se obtiene la siguiente precisión en 5 pruebas consecutivas:

Concentración	DE
10 µg/mL [56 µmol/L]	>0.6 µg/mL [3.3 µmol/L]
20 µg/mL [111 µmol/L]	>1.0 µg/mL [5.5 µmol/L]

Sustancias que causan interferencia

Un metabolito de la teofilina, 1,3-dimetil ácido úrico, normalmente es imposible de detectar en las muestras de los pacientes a los que se administra teofilina. No obstante, puede alcanzar niveles detectables en pacientes urémicos. Los valores de teofilina aumentarán en 1.0 µg/mL [5.5 µmol/L] en presencia de 10 µg/mL [51.0 µmol/L] de 1,3-dimetil ácido úrico.

La lipemia (Intralipid®) a 3000 mg/dL [33.9 mmol/L] y superior generó un indicador de error; por tanto, no se ha podido determinar la magnitud de la interferencia.

Intralipid® es una marca registrada de Fresenius Kabi AG, Bad Homburg, Alemania.

Intervalo terapéutico: Las concentraciones terapéuticas de teofilina varían significativamente dependiendo de cada individuo. Un intervalo de 10 – 20 µg/mL [56 – 111 µmol/L] incluye concentraciones efectivas en plasma o suero para muchos pacientes; no obstante, las concentraciones óptimas para algunos pacientes se encuentran fuera de este intervalo. Las concentraciones superiores a 20.0 µg/mL [111 µmol/L] suelen asociarse con síntomas tóxicos.^{1,2,3}

El médico debe determinar el intervalo terapéutico adecuado para cada paciente.

Características específicas de funcionamiento^a

Material	Precisión ^a		
	Media µg/mL [µmol/L]	Desviación estándar (% CV)	
		Intra-ensayo	Inter-diaria
Control Gilford TDM			
Nivel I	29.1 [161]	0.4 [2.2] (1.4)	0.9 [5.0] (3.1)
Nivel II	14.1 [78]	0.2 [1.1] (1.4)	0.5 [2.8] (3.5)
Nivel III	7.6 [42]	0.1 [0.5] (1.3)	0.2 [1.1] (2.6)

g. Todas las pruebas de características específicas de funcionamiento fueron realizadas después de llevarse a cabo las verificaciones normales recomendadas de control de calidad del instrumento (consulte el Manual del usuario del sistema Dimension®).

h. Las muestras en cada nivel fueron analizadas por triplicado durante 20 días. Las desviaciones estándar intra-ensayo e inter-diaria fueron calculadas mediante el método de análisis de la varianza.

Comparación del método

Método comparativo	Estadística de Regresión ⁱ			n
	Pendiente	Intersección µg/mL [µmol/L]	Coefficiente de correlación	
Método THEO en el analizador clínico discreto aca®	0.95	0.1 [0.5]	0.986	124

j. El modelo de la ecuación para los cálculos estadísticos de regresión es: [resultados del sistema Dimension®] = pendiente x [resultados del método comparativo] + intersección.

Especificidad

Interferencia HIL

Se evaluó la interferencia en el método THEO de la hemólisis, ictericia y lipemia según la directriz EP7-P del CLSI/NCCLS. La deriva, que se define como la diferencia entre la muestra de control (sin interferente) y la muestra analizada (que contiene el interferente), se muestra en la tabla siguiente. Se considera "interferencia" una deriva superior al 10%.

Sustancia analizada	Concentración de la muestra Unidades (SI)	Concentración de THEO µg/mL [µmol/L]	Deriva ⁱ %
Hemoglobina (hemolizado)	1000 mg/dL [0.62 mmol/L] (monómero)	17.8 [89]	<10
Bilirrubina (no conjugada)	80 mg/dL [1368 µmol/L]	19.3 [106]	<10
Lipemia (Intralipid®)	1000 mg/dL [11.3 mmol/L]	18.7 [104]	<10

j. Los resultados del análisis no deben corregirse en función de esta deriva.

Sustancias que no causan interferencia

Las siguientes sustancias no interfieren con el método THEO si están presentes en las cantidades indicadas, que se aproximan a las concentraciones fisiológicas máximas. Las inexactitudes sistemáticas (derivas) debidas a estas sustancias son inferiores al 1.0 µg/mL [5 µmol/L] para concentraciones de teofilina de 10.0 µg/mL [55 µmol/L].

Sustancia	Concentración de la muestra	Unidades (SI)
Cafeína	30 µg/mL	154.5 µmol/L
Teobromina	10 µg/mL	55.5 µmol/L
p-xantina	10 µg/mL	56.8 µmol/L
3-metil-xantina	10 µg/mL	60.2 µmol/L
1-ácido metilúrico	10 µg/mL	54.5 µmol/L
8-cloroteofilina	50 µg/mL	232.5 µmol/L

Las siguientes sustancias no interfieren con el método THEO cuando se encuentran presentes en suero y plasma en las concentraciones indicadas. Las inexactitudes (derivas) debidas a estas sustancias son inferiores al 10% para una concentración de THEO de 22.3 µg/mL [124 µmol/L].

Sustancia	Concentración de la muestra	Unidades (SI)
Acetaminofeno	0.024 mg/dL	1.66 µmol/L
Amicacina	15 mg/dL	256 µmol/L
Ampicilina	5.3 mg/dL	152 µmol/L
Ácido ascórbico	5 mg/dL	284 µmol/L
Cafeína	6 mg/dL	308 µmol/L
Carbamazepina	3 mg/dL	127 µmol/L
Cloranfenicol	5 mg/dL	155 µmol/L
Clordiazepóxido	1 mg/dL	33.3 µmol/L
Clorpromazina	0.2 mg/dL	6.27 µmol/L
Colesterol	500 mg/dL	12.9 mmol/L
Cimetidina	2 mg/dL	79.2 µmol/L
Creatinina	30 mg/dL	2652 µmol/L
Dextrano 40	6000 mg/dL	1500 µmol/L
Diazepam	0.5 mg/dL	17.6 µmol/L
Digoxina	5 ng/mL	6.15 nmol/L
Eritromicina	6 mg/dL	81.6 µmol/L
Etanol	400 mg/dL	86.8 mmol/L
Etosuximida	25 mg/dL	1770 µmol/L
Furosemida	6 mg/dL	181 µmol/L
Gentamicina	12 µg/mL	25.9 µmol/L
Heparina	3 U/mL	3000 U/L
Ibuprofeno	50 mg/dL	2425 µmol/L
Inmunoglobulina G	5 g/dL	500 g/L
Lidocaína	1.2 mg/dL	51.2 µmol/L
Litio	2.3 mg/dL	3.2 mmol/L
Nicotina	0.1 mg/dL	6.2 µmol/L
Penicilina G	25 U/mL	25000 U/L
Pentobarbital	8 mg/dL	354 µmol/L
Fenobarbital	10 mg/dL	431 µmol/L
Fenitoína	5 mg/dL	198 µmol/L
Primidona	4 mg/dL	183 µmol/L
Propoxifeno	0.2 mg/dL	4.91 µmol/L
Proteína: Albúmina	6 g/dL	60 g/L
Proteína: Total	12 g/dL	120 g/L
Salicilato	60 mg/dL	4.34 mmol/L
Urea	500 mg/dL	83.3 mmol/L
Ácido úrico	20 mg/dL	1190 µmol/L
Ácido valproico	50 mg/dL	3467 µmol/L

Sensibilidad analítica: 1.0 µg/mL [6 µmol/L]

La sensibilidad analítica representa la concentración más baja de teofilina que se puede distinguir de cero. La sensibilidad se define como el valor medio (n = 20) más dos desviaciones estándar del nivel 1 del calibrador de fármacos 0.00 µg/mL [0 µmol/L].

Clave de los símbolos: Véase el panel adyacente.

Bibliografía: Véase el panel adyacente.

Dimension®, Flex® y aca® son marcas comerciales de Siemens Healthcare Diagnostics.

©2008 Siemens Healthcare Diagnostics
Reservados todos los derechos.

Bibliography/Literatur/Bibliographie/Bibliografia/Bibliografía

1. Jacobs M, Senior R, Kessler G. Clinical experience with theophylline. Relationships between dosage, serum concentration and toxicity. *J AM Med Assoc* 1976; 235:1983-1986.
2. Finn AL, Taylor WJ. *Individualizing Drug Therapy, Practical Applications of Drug Monitoring*. New York: Gross, Townsend, Frank, Inc., 1981: 31-65.
3. Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Biology*, Fourth Edition, Elsevier Saunders, St. Louis, MO 2006; pp. 1261 (clinical significance), pp. 2314 (reference values).
4. Clinical and Laboratory Standards Institute/NCCLS. *Procedures for the Collection of Diagnostic Blood Specimens by Venipuncture; Approved Standard – Fifth Edition*. CLSI/NCCLS document H3-A5 [ISBN 1-56238-515-1]. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA, 2003.
5. Clinical and Laboratory Standards Institute/NCCLS. *Tubes and Additives for Venous Blood Specimen Collection; Approved Standard – Fifth Edition*. CLSI/NCCLS document H1-A5 [ISBN 1-56238-519-4]. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA, 2003.
6. Clinical and Laboratory Standards Institute/NCCLS. *Procedures for the Handling and Processing of Blood Specimens; Approved Guideline – Third Edition*. CLSI/NCCLS document H18-A3 [ISBN 1-56238-555-0]. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA, 2004.
7. Young DS. *Effects of Preanalytical Variables on Clinical Laboratory Tests*, 3rd ed. Washington, DC: AACC Press, 2007: p 856.

Symbols Key Symbolschlüssel Explication des Symboles Interpretazione simboli Clave de los Símbolos



Do not reuse / Nicht zur Wiederverwendung / Ne pas réutiliser / Non riutilizzare / No reutilizar



Use By / Verwendbar bis / Utiliser jusque / Utilizzare entro / Fecha de caducidad



Batch Code / Chargenbezeichnung / Code du lot / Codice del lotto / Código de lote



Catalogue Number / Bestellnummer / Référence du catalogue / Numero di catalogo / Número de catálogo



Caution, consult accompanying documents / Achtung, Begleitdokumente beachten / Attention voir notice d'instructions / Attenzione, vedere le istruzioni per l'uso / Atención, ver instrucciones de uso



Manufacturer / Hersteller / Fabricant / Fabbicante / Fabricante



Authorized Representative in the European Community / Bevollmächtigter in der Europäischen Gemeinschaft / Mandataire dans la Communauté européenne / Mandatario nella Comunità Europea / Representante autorizado en la Comunidad Europea



Contains sufficient for <n> tests / Inhalt ausreichend für <n> Tests / Contenu suffisant pour "n" tests / Contenido suficiente per "n" saggi / Contenido suficiente para <n> ensayos



In Vitro Diagnostic Medical Device / In-Vitro-Diagnostikum / Dispositif médical de diagnostic in vitro / Dispositivo medico-diagnostico in vitro / Producto sanitario para diagnóstico in vitro



Temperature Limitation / Temperaturbegrenzung / Limites de température / Limiti di temperatura / Limite de temperatura



Consult Instructions for Use / Gebrauchsanweisung beachten / Consulter les instructions d'utilisation / Consultare le istruzioni per l'uso / Consulte las instrucciones de uso



Non-sterile / Nicht steril / Non stérile / Non sterile / No estéril



CE Mark / CE Zeichen / Marquage CE / Marchio CE / Marca CE



Contents / Inhalt / Contenu / Contenuto / Contenido




Reconstitution Volume / Rekonstitutionsvolumen / Volume de reconstitution / Volume di ricostituzione / Volumen de reconstitución



Level / Konzentration / Niveau / Livello / Nivel

2014-10_EFRS

 Siemens Healthcare Diagnostics Inc.
500 GBC Drive
Newark, DE 19714 USA

Global Siemens
Headquarters
Siemens AG
Wittelsbacherplatz 2
80333 Muenchen
Germany

Global Siemens
Healthcare Headquarters
Siemens AG
Healthcare Sector
Henkestrasse 127
91052 Erlangen
Germany
Phone: +49 9131 84-0
siemens.com/healthcare

Global Division
Siemens Healthcare
Diagnostics Inc.
511 Benedict Avenue
Tarrytown, NY 10591
USA
siemens.com/healthcare

