

IDKmonitor® Infiximab drug level ELISA

*Zur In-vitro-Bestimmung der Konzentration des freien
Infiximab (z. B. REMICADE®, Remsima®, Inflectra®)
in EDTA-Plasma und Serum*

*For the in vitro determination of free infliximab
concentration (e. g. REMICADE®, Remsima®, Inflectra®)
in EDTA plasma and serum*

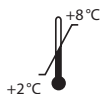
Gültig ab / Valid from 2025-03-12

REF K 9655

REF K 9655.20

Σ 96

Σ 20 x 96



IVD

CE



Immundiagnostik AG, Stubenwald-Allee 8a, 64625 Bensheim, Germany

Tel.: +49 6251 70190-0

Fax: + 49 6251 70190-363

e.mail: info@immundiagnostik.com

www.immundiagnostik.com

Inhalt

1. VERWENDUNGSZWECK	2
2. EINLEITUNG	2
3. INHALT DER TESTPACKUNG	2
4. ERFORDERLICHE LABORGERÄTE UND HILFSMITTEL	3
5. LAGERUNG UND VORBEREITUNG DER REAGENZIEN	4
6. PROBENLAGERUNG UND -VORBEREITUNG	5
7. TESTDURCHFÜHRUNG	5
<i>Testprinzip</i>	5
<i>Pipettierschema</i>	5
8. ERGEBNISSE	7
9. EINSCHRÄNKUNGEN	7
10. QUALITÄTSKONTROLLE	8
<i>Referenzwerte</i>	8
11. TESTCHARAKTERISTIKA	8
<i>Genauigkeit – Präzision</i>	8
<i>Genauigkeit – Richtigkeit</i>	9
<i>Linearität</i>	9
<i>Analytische Sensitivität</i>	10
<i>Analytische Spezifität – Interferenzen</i>	10
<i>High-Dose-Hook-Effekt</i>	11
<i>Analytische Spezifität – Kreuzreaktivität</i>	11
12. VORSICHTSMASSNAHMEN	11
13. TECHNISCHE MERKMALE	12
14. ALLGEMEINE HINWEISE ZUM TEST	12
15. LITERATUR	13

1. VERWENDUNGSZWECK

Der hier beschriebene Assay ist für die Bestimmung des freien chimären TNF α -Therapieantikörper Infliximab (z.B. REMICADE®, Remsima®, Inflectra®) aus EDTA-Plasma und Serum geeignet. Nur zur *In-vitro*-Diagnostik.

2. EINLEITUNG

Tumor-Nekrose-Faktor alpha (TNF α) gehört zu den proinflammatorischen Zytokinen, welche Entzündungsreaktionen fördern und aufrecht erhalten. Das von Makrophagen und T-Zellen produzierte Zytokin spielt sowohl bei akuten als auch bei chronischen Entzündungen eine zentrale Rolle. Die Behandlung von chronisch-entzündlichen Erkrankungen wie z.B. Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, rheumatischen Erkrankungen oder Psoriasis erfolgt daher immer häufiger mit Antikörpern gegen TNF α , die direkt in die zugrundeliegende Entzündungsreaktion eingreifen [5].

Die Wirksamkeit der anti-TNF α -Therapie korreliert in der Regel mit der Menge an Therapieantikörper, die kurz vor der nächsten Medikamentengabe im Serum des Patienten nachweisbar ist, dem sogenannten Talspiegel. Verschiedene Faktoren beeinflussen die Höhe des Talspiegels. Zu diesen zählen unter anderem die Dosis und die Frequenz der anti-TNF α -Behandlung, die Krankheitsaktivität, individuelle Unterschiede in der Pharmakokinetik und das Auftreten von Antikörpern gegen die Therapieantikörper (anti-drug antibodies, ADA) [1, 13].

Der IDKmonitor® Infliximab drug level ELISA zur Bestimmung der Wirkstoffkonzentration von Infliximab misst quantitativ freies Infliximab in EDTA-Plasma und Serum. Zusammen mit dem Nachweis von ADA gegen Infliximab bietet der IDKmonitor® Infliximab drug level ELISA dem behandelnden Arzt die Möglichkeit, die Therapie zu überwachen und frühzeitig zu optimieren.

3. INHALT DER TESTPACKUNG

Art.-Nr.	Bezeichnung	Kit-Komponenten	Menge für Art.-Nr.	
			K 9655	K 9655.20
K 9655	PLATE	Mikrotitermodul, vorbeschichtet	12 x 8 Vertiefungen	20 x 12 x 8 Vertiefungen
K 0001.C.100	WASH-BUF	Waschpufferkonzentrat, 10x	2 x 100 ml	20 x 100 ml
K 9655	CONJ	Konjugatkonzentrat, peroxidase markiert	1 x 200 μ l	20 x 200 μ l

Art.-Nr.	Bezeichnung	Kit-Komponenten	Menge für Art.-Nr.	
			K 9655	K 9655.20
K 9655	STD	Standards, lyophilisiert (0; 4,15; 8,3; 25; 75; 225 ng/ml)*	4 x 6 vials	40 x 6 vials
K 9655	CTRL 1	Kontrolle, lyophilisiert (Bereich der Spezifikation entnehmen)	4 x 1 vial	40 x 1 vial
K 9655	CTRL 2	Kontrolle, lyophilisiert (Bereich der Spezifikation entnehmen)	4 x 1 vial	40 x 1 vial
K 0004.100	SAMPLE- BUF	Probenverdünnungspuffer, gebrauchsfertig	2 x 100 ml	40 x 100 ml
K 0002.15	SUB	Substrat (Tetramethyl- benzidin), gebrauchsfertig	1 x 15 ml	20 x 15 ml
K 0003.15	STOP	Stopplösung, gebrauchsfertig	1 x 15 ml	20 x 15 ml

Für Nachbestellungen von Einzelkomponenten verwenden Sie als Bestellnummer die Artikelnummer gefolgt von der Bezeichnung.

*** WICHTIG: Informationen zum Messbereich des Produkts siehe Kapitel 8 und 9.**

4. ERFORDERLICHE LABORGERÄTE UND HILFSMITTEL

- Reinstwasser*
- Präzisionspipetten und Pipettenspitzen für den Einmalgebrauch mit variablen Volumina von 10–1 000 µl
- Absorptionspapier
- Folie zum Abkleben der Mikrotiterplatte
- Mikrotiterplattenschüttler
- Multikanal- bzw. Multipipette
- Vortex-Mixer
- Zentrifuge
- Laborübliche Glas- oder Plastikröhrchen (Einmalartikel)
- Mikrotiterplattenphotometer (benötigte Filter siehe Kapitel 7)

* Immundiagnostik AG empfiehlt die Verwendung von Reinstwasser nach ISO 3696. Es handelt sich dabei um Wasser des Typs 1, welches frei von ungelösten und kolloidalen Ionen und organischen Molekülen ist (frei von Partikeln > 0,2 µm) mit einer elektrischen Leitfähigkeit von 0,055 µS/cm bei 25 °C (≥ 18,2 MΩ cm).

5. LAGERUNG UND VORBEREITUNG DER REAGENZIEN

- Bitte achten Sie bei mehrfachem Einsatz des Kits darauf, dass die Reagenzien wie auf dem Etikett angegeben gelagert und **nur die für den jeweiligen Ansatz benötigten Reagenzienmengen frisch angesetzt werden**. Der Kit kann so bis zu 4x je nach Probenaufkommen bis zum angegebenen Haltbarkeitsdatum verwendet werden.
- Reagenzien mit einem **Volumen kleiner 100 µl** sollten vor Gebrauch kurz an zentrifugiert werden, um Volumenverluste zu vermeiden.
- **Vorbereitung des Waschpuffers:** Das **Waschpufferkonzentrat (WASHBUF)** muss vor Gebrauch **1:10** in Reinstwasser verdünnt werden (z. B. 100 ml WASHBUF + 900 ml Reinstwasser), gut mischen. Aufgrund des hohen Salzgehalts im Konzentrat kann es zu Kristallbildungen kommen. Die Kristalle lösen sich bei Raumtemperatur bzw. im Wasserbad bei 37 °C auf. Das **WASHBUF** kann bei **2–8 °C** bis zum angegebenen Haltbarkeitsdatum aufbewahrt werden. Der **Waschpuffer** (1:10 verdünntes WASHBUF) ist **1 Monat bei 2–8 °C** in einem geschlossenen Gefäß haltbar.
- Die **lyophilisierten Standards (STD)** und **Kontrollen (CTRL)** sind, bei **2–8 °C** gelagert, bis zum angegebenen Haltbarkeitsdatum verwendbar. STD und CTRL werden mit **500 µl Reinstwasser** rekonstituiert und kurz geschwenkt, um eine vollständige Rekonstitution zu gewährleisten. Sie werden zum Lösen 10 Minuten stehen gelassen und anschließend gründlich gemischt. **Standards und Kontrollen** (rekonstituierte STD und CTRL) **können 3 Monate bei -20 °C gelagert werden. Wiederholtes Einfrieren und Auftauen vermeiden.**
- **Vorbereitung des Konjugats:** Das **Konjugatkonzentrat (CONJ)** wird vor Gebrauch **1:101** in **Waschpuffer** verdünnt (z. B. 100 µl CONJ + 10 ml Waschpuffer). Das CONJ ist bei **2–8 °C** bis zum angegebenen Haltbarkeitsdatum stabil. **Konjugat** (1:101 verdünntes CONJ) **ist nicht stabil und kann nicht aufbewahrt werden.**
- Alle anderen Testreagenzien sind gebrauchsfertig und, bei **2–8 °C** gelagert, bis zum angegebenen Verfallsdatum (siehe Etikett) verwendbar.

6. PROBENLAGERUNG UND -VORBEREITUNG

Lagerung

Frisch abgenommenes EDTA-Plasma bzw. Serum kann 7 Tage bei Raumtemperatur (15–30 °C) oder 2–8 °C gelagert werden [14]. Bei längeren Aufbewahrungszeiten sind die Proben bei -20 °C zu lagern.

Verdünnte EDTA-Plasma- bzw. Serumproben sind 7 Tage bei Raumtemperatur, 15 Tage bei 2–8 °C und mindestens 7 Wochen bei -20 °C stabil. Mehr als 3 Einfrier-Auftau-Zyklen sind zu vermeiden.

EDTA-Plasma und Serum

EDTA-Plasma- oder Serumproben werden vor dem Einsatz im Test **1:200** verdünnt, z.B. **10 µl** Probe + **1990 µl** Probenverdünnungspuffer (SAMPLEBUF), gut mischen.

Für die Bestimmung in Doppelwerten werden **2 x je 100 µl** jeder vorbereiteten Probe im Test eingesetzt.

7. TESTDURCHFÜHRUNG

Testprinzip

Dieser ELISA dient zur quantitativen Bestimmung des freien Infliximab (gegen TNFα gerichteter Therapieantikörper) im EDTA-Plasma oder Serum. In diesem Assay bindet das freie Infliximab aus der Probe an den auf der Platte fixierten spezifischen monoklonalen anti-Infliximab-Antikörper. Nach einem Waschschrift erfolgt die Detektion des gebundenen Infliximab durch Zugabe eines Peroxidase-Konjugats. Als Peroxidasesubstrat wird Tetramethylbenzidin (TMB) eingesetzt. Die Enzymreaktion wird durch Zugabe von Säure abgestoppt. Dadurch erfolgt ein Farbumschlag von blau nach gelb. Die entstandene chromogene Verbindung wird photometrisch gemessen. Die Intensität der Farbe ist dem Gehalt des freien Infliximab direkt proportional. Anhand einer mitgeführten Standardkurve lässt sich die Konzentration des freien Infliximab in den Proben ermitteln.

Pipettierschema

Vor Gebrauch **alle Reagenzien und Proben** auf **Raumtemperatur** (15–30 °C) bringen, gut mischen.

Markieren Sie die Positionen für Standards/Kontrollen/Proben im Protokollblatt.

Die benötigten Mikrotiterstreifen aus dem Kit nehmen. Nicht verwendete Mikrotiterstreifen müssen zusammen mit dem Trockenmittelbeutel in der verschlossenen

Aluminiumverpackung bis zum angegebenen Haltbarkeitsdatum bei 2–8 °C gelagert werden.

Im Fall einer automatisierten Abarbeitung des Tests können automaten-spezifische Anpassungen der Prozedur notwendig sein, um den jeweiligen technischen Gegebenheiten gerecht zu werden. Für Unterstützung und Rückfragen wenden Sie sich bitte an Ihren Anbieter oder Immundiagnostik AG.

Wir empfehlen, die Bestimmungen in Doppelwerten durchzuführen.

1.	100 µl Standards/Kontrollen/verdünnte Proben in die jeweiligen Vertiefungen pipettieren.
2.	Streifen abdecken und 1 Stunde bei Raumtemperatur (15–30 °C) unter Schütteln* inkubieren.
3.	Inhalt der Vertiefungen verwerfen und 5 x mit je 250 µl Waschpuffer waschen. Nach dem letzten Waschschrift Resten von Waschpuffer durch Ausklopfen auf saugfähigem Papier entfernen.
4.	100 µl Konjugat (verdünntes CONJ) in alle Vertiefungen pipettieren.
5.	Streifen abdecken und 1 Stunde bei Raumtemperatur (15–30 °C) unter Schütteln* inkubieren.
6.	Inhalt der Vertiefungen verwerfen und 5 x mit je 250 µl Waschpuffer waschen. Nach dem letzten Waschschrift Resten von Waschpuffer durch Ausklopfen auf saugfähigem Papier entfernen.
7.	100 µl Substrat (SUB) in alle Vertiefungen pipettieren.
8.	10–20 min** bei Raumtemperatur (15–30 °C) im Dunkeln inkubieren.
9.	100 µl Stopplösung (STOP) in alle Vertiefungen pipettieren, mischen.
10.	Extinktion sofort im Mikrotiterplattenphotometer bei 450 nm gegen die Referenzwellenlänge 620 nm (oder 690 nm) messen. Ist keine Referenzwellenlänge vorhanden, wird nur bei 450 nm gemessen. Falls die Extinktion des höchsten Standards den Messbereich des Photometers übersteigt, sollte sofort bei 405 nm gegen 620 nm (690 nm) gemessen werden.

* Wir empfehlen die Streifen bei 550 rpm (Umdrehungen pro Minute) mit einem Orbit von 2 mm zu schütteln.

** Die Intensität der Farbentwicklung ist temperaturabhängig. Es wird empfohlen, den Farbumschlag während der Inkubationszeit zu beobachten und entsprechend der Farbentwicklung die Reaktion zu stoppen.

8. ERGEBNISSE

Die unten beschriebenen mathematischen Modelle können alternativ zur Auswertung benutzt werden. Wir empfehlen die 4-Parameter-Funktion:

1. 4-Parameter-Funktion

Für die optische Dichte empfehlen wir eine lineare Ordinate und für die Konzentration eine logarithmische Abszisse (bei einer logarithmischen Abszisse muss für den Standard mit der Konzentration 0 ein Wert kleiner 1 eingegeben werden z.B. 0,001).

2. Punkt-zu-Punkt-Auswertung

Für die optische Dichte und für die Konzentration empfehlen wir eine lineare Ordinate bzw. Abszisse.

3. Gewichtete Spline-Funktion

Für die optische Dichte und für die Konzentration empfehlen wir eine lineare Ordinate bzw. Abszisse.

Vor jeder automatischen Auswertung sollte stets eine Kontrolle der Doppelwerte auf Plausibilität („Ausreißerkontrolle“) durchgeführt werden; falls dies nicht durch das verwendete Programm erfolgt, sollte die Kontrolle manuell durchgeführt werden.

EDTA-Plasma- und Serumproben

Der ermittelte Infliximab-Spiegel der EDTA-Plasma- und Serumproben wird mit dem **Verdünnungsfaktor 200** multipliziert.

Sollte ein **anderer Verdünnungsfaktor** verwendet worden sein, so ist die ermittelte Konzentration mit dem verwendeten Verdünnungsfaktor zu multiplizieren.

9. EINSCHRÄNKUNGEN

Die Obergrenze des Messbereichs ergibt sich aus:

höchste Konzentration der Standardkurve × anzuwendender Probenverdünnungsfaktor

Die Untergrenze des Messbereichs ergibt sich aus:

LoB × anzuwendender Probenverdünnungsfaktor

LoB siehe Kapitel „Testcharakteristika“.

10. QUALITÄTSKONTROLLE

Immundiagnostik AG empfiehlt den Einsatz von externen Kontrollen für die interne Qualitätskontrolle, wenn möglich.

Wir empfehlen, bei jedem Testansatz Kontrollen mitzumessen. Die Ergebnisse der Kontrollen müssen auf Richtigkeit überprüft werden. Liegen eine oder mehrere Kontrollen außerhalb des angegebenen Bereiches, kann Immundiagnostik AG die Richtigkeit der Messergebnisse nicht gewährleisten.

Referenzwerte

Wir empfehlen jedem Labor, einen eigenen Referenzbereich zu etablieren.

11. TESTCHARAKTERISTIKA

Genauigkeit – Präzision

Wiederholbarkeit (Intra-Assay); n = 24

Die Wiederholbarkeit wurde mit 3 Serumproben unter gleichbleibenden Bedingungen (Bediener, Messgerät, Tag, Kitcharge identisch) bestimmt.

Probe	Mittelwert [$\mu\text{g/ml}$]	VK [%]
1	4,12	1,9
2	7,88	2,5
3	23,74	7,5

Reproduzierbarkeit (Inter-Assay)

Die Reproduzierbarkeit wurde mit 6 Serumproben unter variablen Bedingungen (Bediener, Messgeräte, Tage, Kitchargen unterschiedlich) bestimmt.

Probe	Mittelwert [$\mu\text{g/ml}$]	VK [%]
1 (n = 28)	20,66	12,9
2 (n = 28)	7,79	5,4
3 (n = 22)	17,30	12,0
4 (n = 22)	9,62	7,1
5 (n = 22)	5,13	7,6
6 (n = 22)	2,76	7,6

Genauigkeit – Richtigkeit

Die Richtigkeit gibt das Verhältnis zwischen dem Messergebnis und der wahren Konzentration einer Probe an. Hierzu wurde ein international anerkanntes Referenzmaterial (WHO Probe) mit einer Konzentration von

50 µg/ml in unterschiedlichen Verdünnungen über den gesamten Messbereich hinweg gemessen.

Verdünnung	Erwartet [µg/ml]	Erwartet* [ng/ml]	Gemessen* [ng/ml]	Wiederfindung [%]
1:300	50,00	166,67	171,62	102,97
1:600	25,00	83,33	91,60	109,92
1:1 200	12,50	41,67	47,19	113,25
1:2 400	6,25	20,83	22,53	108,13
1:4 800	3,13	10,42	10,43	100,11
1:9 600	1,56	5,21	4,93	94,59
1:18 200	0,78	2,60	2,84	109,12

*ohne Berücksichtigung des Verdünnungsfaktors

Linearität

Die Linearität zeigt die Fähigkeit einer Methode, ein Ergebnis proportional zur Analytkonzentration in einer Probe zu liefern. Sie wurde gemäß CLSI-Richtlinie EP6-A mittels einer seriellen Verdünnung von 2 Serum- und einer EDTA-Plasmaprobe nachgewiesen.

Für Infliximab in Serum und EDTA-Plasma wurde in Bezug auf die Standardkurve ohne Berücksichtigung eventuell verwendeter Probenverdünnungsfaktoren ein lineares Verhalten im Bereich von 4,52 bis 208,73 ng/ml nachgewiesen. Die Nicht-Linearität lag bei weniger als ±20 %.

Probe	Verdünnung	Erwartet [ng/ml]	Gemessen [ng/ml]	Wiederfindung [%]
Plasma	1:200	150,810	150,810	100,00
	1:400	75,405	74,995	99,46
	1:800	37,703	33,675	89,32
	1:1 600	18,851	15,465	82,04
	1:3 200	9,426	7,313	77,58
	1:6 400	4,713	3,590	76,18

Probe	Verdünnung	Erwartet [ng/ml]	Gemessen [ng/ml]	Wiederfindung [%]
Serum 1	1:200	208,734	208,734	100,00
	1:400	104,367	112,520	107,81
	1:800	52,183	55,165	105,71
	1:1 600	26,092	24,525	93,00
	1:3 200	13,046	10,720	82,17
	1:6 400	6,523	5,090	78,03
Serum 2	1:200	144,515	144,515	100,00
	1:400	72,258	70,860	98,07
	1:800	36,129	34,805	96,34
	1:1 600	18,064	15,580	86,25
	1:3 200	9,032	7,065	78,22
	1:6 400	4,516	3,615	80,05

Analytische Sensitivität

Die im Folgenden aufgeführten Werte wurden in Bezug auf die Standardkurve ohne Berücksichtigung eventuell verwendeter Probenverdünnungsfaktoren ermittelt.

Leerwert (*limit of blank*, LoB) 1,998 ng/ml

Nachweisgrenze (*limit of detection*, LoD) 2,682 ng/ml

Bestimmungsgrenze (*limit of quantitation*, LoQ) 2,682 ng/ml

Die Auswertung wurde gemäß der CLSI-Richtlinie EP17-A2 durchgeführt. Das festgelegte Präzisionsziel für die Bestimmungsgrenze lag bei 20 % VK.

Analytische Spezifität – Interferenzen

Es wurden verschiedene Substanzen, welche möglicherweise mit dem IDKmonitor® Infliximab drug level K 9655 interferieren, getestet. Es wurden hierzu positive sowie negative Proben entweder mit Medikamenten (maximale Tagesdosis) oder Serumbestandteilen (empfohlene Dosen gemäß CLSI-Richtlinie EP7-A2) versetzt und gemessen.

Es wurde keine Interferenz durch folgende Medikamente gefunden: Azathioprin, Pantoprazol, Mesalazin, Clarithromycin, Levofloxacin, Eisenpräparate, Acetylsalicylsäure, Vitamin D, Gabapentin, Multivitaminpräparate oder Ibuprofen.

Es wurde keine Interferenz durch folgende Serumbestandteile gefunden: Hämoglobin, Bilirubin oder Triglyceride.

High-Dose-Hook-Effekt

Bis zu einer Wirkstoff-Konzentration von 365 µg/ml konnte kein High-Dose-Hook-Effekt beobachtet werden.

Analytische Spezifität – Kreuzreaktivität

Die Spezifität wurde nachgewiesen durch Bestimmung der Kreuzreaktivität verwandter Substanzen. Es wurde keine Kreuzreaktivität gefunden.

Getestete Substanz	Eingesetzte Konzentration [ng/ml]	Gefundene Konzentration [ng/ml]	Fazit
Adalimumab	225	< 1,998	< LoB
Golimumab	225	< 1,998	< LoB

12. VORSICHTSMASSNAHMEN

- Alle im Kit enthaltenen Reagenzien dürfen ausschließlich zur *In-vitro*-Diagnostik verwendet werden.
- Die Kitkomponenten enthalten zum Schutz vor bakteriellen Kontaminationen Natriumazid oder ProClin. Natriumazid bzw. ProClin sind gesundheitsgefährdend und umweltschädlich. Auch Substrate für enzymatische Farbreaktionen können zu Haut- und/oder Atemwegsreizungen führen. Jeder Kontakt mit den Substanzen ist zu vermeiden. Weiterführende Sicherheitsinformationen sind dem Sicherheitsdatenblatt zu entnehmen, welches Sie auf Anfrage bei der Immundiagnostik AG erhalten.
- Das 10x Waschpufferkonzentrat (WASHBUF) enthält Tenside, welche bei Augenkontakt zu schweren Augenreizungen führen können.

Achtung: Verursacht schwere Augenreizung. **BEI KONTAKT MIT DEN AUGEN:** Einige Minuten lang behutsam mit Wasser spülen. Eventuell vorhandene Kontaktlinsen nach Möglichkeit entfernen. Weiter spülen. Bei anhaltender Augenreizung: Ärztlichen Rat einholen/ärztliche Hilfe hinzuziehen.

- Die Stopplösung besteht aus verdünnter Schwefelsäure (H_2SO_4). H_2SO_4 ist eine starke Säure und muss auch in verdünnter Form mit Vorsicht benutzt werden. H_2SO_4 verursacht bei Kontakt mit der Haut Verätzungen. Es sollte daher mit Schutzhandschuhen, Schutzkleidung und Schutzbrille gearbeitet werden. Bei Kontakt mit der Säure muss die verätzte Stelle sofort mit viel Wasser gespült werden. Dämpfe nicht einatmen und Inhalation vermeiden.

- Der Probenverdünnungspuffer (SAMPLEBUF) enthält Borsäure. **Gefahr:** Kann die Fruchtbarkeit beeinträchtigen. Kann das Kind im Mutterleib schädigen (H360FD). Es sollte daher mit Schutzhandschuhen, Schutzkleidung und Schutzbrille gearbeitet werden. Bei Exposition oder falls betroffen: Ärztlichen Rat einholen/ärztliche Hilfe hinzuziehen.

13. TECHNISCHE MERKMALE

- Reagenzien der Testpackung dürfen nicht mit anderen Chargen gemischt werden. Ferner dürfen Kavitäten unterschiedlicher Mikrotiterplatten, selbst der gleichen Charge, nicht zusammengefügt und zur Analyse verwendet werden.
- Qualitätskontrollen sollten immer mitgemessen werden.
- Die Reagenzien dürfen nach Ablauf des auf der Kitverpackung angegebenen Haltbarkeitsdatums nicht mehr verwendet werden.
- Substratlösung muss vor Gebrauch farblos sein.
- Mikrotiterstreifen müssen während der Inkubationen mit Folie abgedeckt sein.
- Vermeiden Sie Schaumbildung beim Mischen der Reagenzien.
- Stopfen und Verschlüsse verschiedener Reagenzien dürfen nicht vertauscht werden.
- Der Assay ist immer nach der dem Kit beigelegten Arbeitsanleitung durchzuführen.

14. ALLGEMEINE HINWEISE ZUM TEST

- Dieser Kit wurde nach der IVD-Richtlinie 98/79/EG hergestellt und in den Verkehr gebracht.
- Für die Qualitätskontrolle sind die für medizinische Laboratorien erstellten Richtlinien zu beachten.
- IDKmonitor® ist eine Marke der Immundiagnostik AG.
- Die Testcharakteristika wie Inkubationszeiten, Inkubationstemperaturen und Pipettiervolumina der verschiedenen Komponenten wurden vom Hersteller festgelegt. Nicht mit dem Hersteller abgesprochene Veränderungen in der Testdurchführung können die Resultate beeinflussen. Die Firma Immun-

diagnostik AG übernimmt für die hierdurch entstandenen Schäden und Folgeschäden keine Haftung.

- Bei Gewährleistungsansprüchen ist das beanstandete Material mit schriftlicher Erklärung innerhalb von 14 Tagen zum Hersteller, der Immundiagnostik AG, zurückzusenden.

15. LITERATUR

1. Afif W, Loftus E V, Faubion WA, Kane S V, Bruining DH, Hanson KA, et al. Clinical utility of measuring infliximab and human anti-chimeric antibody concentrations in patients with inflammatory bowel disease. *The American journal of gastroenterology*. 2010/02/11. 2010 May;**105**(5):1133–9.
2. Beglinger C, Binek J, Braegger C, Michetti P, Rogler G, Sauter B, et al. Infliximab-Monotherapie versus Kombinationstherapie mit Immunmodulatoren. *The medical journal*. 2008;**1**:32–4.
3. Bender NK, Heilig CE, Dröll B, Wohlgemuth J, Armbruster F-P, Heilig B. Immunogenicity, efficacy and adverse events of adalimumab in RA patients. *Rheumatology international*. 2006/09/29. 2007 Jan **11**;27(3):269–74.
4. Bendtzen K, Geborek P, Svenson M, Larsson L, Kapetanovic MC, Saxne T. Individualized monitoring of drug bioavailability and immunogenicity in rheumatoid arthritis patients treated with the tumor necrosis factor alpha inhibitor infliximab. *Arthritis and rheumatism*. 2006 Dec;**54**(12):3782–9.
5. Bradley JR. TNF-mediated inflammatory disease. *The Journal of pathology*. 2008 Jan;**214**(2):149–60.
6. St Clair EW, Wagner CL, Fasanmade A a, Wang B, Schaible T, Kavanaugh A, et al. The relationship of serum infliximab concentrations to clinical improvement in rheumatoid arthritis: results from ATTRACT, a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis and rheumatism*. 2002 Jun;**46**(6):1451–9.
7. Chang JT, Lichtenstein GR. Drug insight: antagonists of tumor-necrosis factor-alpha in the treatment of inflammatory bowel disease. *Nature clinical practice Gastroenterology & hepatology*. 2006 Apr;**3**(4):220–8.
8. Colombel J-F, Loftus E V, Tremaine WJ, Egan LJ, Harmsen WS, Schleck CD, et al. The safety profile of infliximab in patients with Crohn's disease: the Mayo clinic experience in 500 patients. *Gastroenterology*. 2004 Jan;**126**(1):19–31.
9. Cominelli F. Cytokine-based therapies for Crohn's disease--new paradigms. *The New England journal of medicine*. 2004 Nov 11;**351**(20):2045–8.

10. Cornillie F, Shealy D, D'Haens G, Geboes K, Van Assche G, Ceuppens J, et al. Infliximab induces potent anti-inflammatory and local immunomodulatory activity but no systemic immune suppression in patients with Crohn's disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2001 Apr;**15**(4):463–73.
11. Maser E a, Vilella R, Silverberg MS, Greenberg GR. Association of trough serum infliximab to clinical outcome after scheduled maintenance treatment for Crohn's disease. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2006 Oct;**4**(10):1248–54.
12. Rutgeerts P, Van Assche G, Vermeire S. Optimizing anti-TNF treatment in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2004 May;**126**(6):1593–610.
13. Vande Casteele N, Gils A. Pharmacokinetics of anti-TNF monoclonal antibodies in inflammatory bowel disease: Adding value to current practice. *Journal of clinical pharmacology*. 2015 Mar;**55** Suppl 3(May 2014):S39-50.
14. Perry M, Bewshea C, Brown R, So K, Ahmad T, McDonald T. Infliximab and adalimumab are stable in whole blood clotted samples for seven days at room temperature. *Annals of clinical biochemistry*. 2015 Nov;**52**(Pt 6):672–4.

Verwendete Symbole:

Chargenbezeichnung



Bestellnummer

*In-vitro*-Diagnostikum

Zu verwenden mit



Hersteller

Inhalt ausreichend für
<n> Prüfungen

Temperaturbegrenzung



Verwendbar bis

Produktspezifikationsdatenblatt
beachtenGebrauchsanweisung
beachten

Europäische Konformität



Reizend



Eindeutige Produktidentifizierung



Gesundheitsgefahr

IDKmonitor[®] infliximab drug level ELISA

***For the in vitro determination of free infliximab
concentration (e.g. REMICADE[®], Remsima[®], Inflectra[®])
in EDTA plasma and serum***

Valid from 2025-03-12



K 9655



K 9655.20



96



20 x 96



Immundiagnostik AG, Stubenwald-Allee 8a, 64625 Bensheim, Germany

Tel.: +49 6251 70190-0

Fax: + 49 6251 70190-363

e.mail: info@immundiagnostik.com

www.immundiagnostik.com

Table of Contents

1. INTENDED USE _____ 19

2. INTRODUCTION _____ 19

3. MATERIAL SUPPLIED _____ 19

4. MATERIAL REQUIRED BUT NOT SUPPLIED _____ 20

5. STORAGE AND PREPARATION OF REAGENTS _____ 20

6. STORAGE AND PREPARATION OF SAMPLES _____ 21

7. ASSAY PROCEDURE _____ 22

Principle of the test _____ 22

Test procedure _____ 22

8. RESULTS _____ 23

9. LIMITATIONS _____ 24

10. QUALITY CONTROL _____ 24

Reference range _____ 24

11. PERFORMANCE CHARACTERISTICS _____ 25

Accuracy – Precision _____ 25

Accuracy – Trueness _____ 25

Linearity _____ 26

Analytical sensitivity _____ 27

Analytical specificity – interferences _____ 27

High-Dose-Hook effect _____ 27

Analytical specificity – cross-reactivity _____ 28

12. PRECAUTIONS _____ 28

13. TECHNICAL HINTS _____ 29

14. GENERAL NOTES ON THE TEST AND TEST PROCEDURE _____ 29

15. REFERENCES _____ 30

1. INTENDED USE

The Immundiagnostik AG assay is an enzyme immunoassay intended for the quantitative determination of free therapeutic TNF α antibodies infliximab (e.g. REMICADE®, Remsima®, Inflectra®) in EDTA plasma and serum. For *in vitro* diagnostic use only.

2. INTRODUCTION

Tumor necrosis factor alpha (TNF α) belongs to the proinflammatory cytokines, which promote and sustain inflammatory reactions. It is produced by macrophages and T cells and plays a central role in both acute and chronic inflammations. Consequently, chronic inflammatory diseases like Crohn's disease, ulcerative colitis, rheumatoid arthritis, or psoriasis are increasingly being treated with antibodies against TNF α , which target directly the underlying inflammatory processes [5].

The clinical efficacy of an anti-TNF α therapy usually correlates with the trough level of the therapeutic antibody, meaning the drug level just before the next application of the anti-TNF α antibody. Several factors influence the trough level, among them dosage and frequency of anti-TNF α blocker infusion, disease activity, individual pharmacokinetics and immune reaction (formation of anti-drug antibodies, ADA) [1, 13].

The IDKmonitor® infliximab drug level ELISA for the determination of the drug level of infliximab measures quantitatively free infliximab in EDTA plasma and serum. In combination with the detection of ADA against infliximab, the IDKmonitor® infliximab drug level ELISA is an opportunity for the treating physician to monitor and optimise the therapy early on.

3. MATERIAL SUPPLIED

Cat. No.	Label	Kit Components	Quantity for cat. no.	
			K 9655	K 9655.20
K 9655	PLATE	Microtiter plate, pre-coated	12 x 8 wells	20 x 12 x 8 wells
K 0001.C.100	WASH-BUF	Wash buffer concentrate, 10x	2 x 100 ml	20 x 100 ml
K 9655	CONJ	Conjugate concentrate, peroxidase-labelled	1 x 200 μ l	20 x 200 μ l
K 9655	STD	Standards, lyophilised (0; 4.15; 8.3; 25; 75; 225 ng/ml)*	4 x 6 vials	40 x 6 vials

Cat. No.	Label	Kit Components	Quantity for cat. no.	
			K 9655	K 9655.20
K 9655	CTRL 1	Control, lyophilised (see specification for range)	4 x 1 vial	40 x 1 vial
K 9655	CTRL 2	Control, lyophilised (see specification for range)	4 x 1 vial	40 x 1 vial
K 0004.100	SAMPLE-BUF	Sample dilution buffer, ready-to-use	2 x 100 ml	40 x 100 ml
K 0002.15	SUB	Substrate (tetramethyl- benzidin), ready-to-use	1 x 15 ml	20 x 15 ml
K 0003.15	STOP	Stop solution, ready-to-use	1 x 15 ml	20 x 15 ml

For reorders of single components, use the catalogue number followed by the label as product number.

*** IMPORTANT: For information on the measuring range of the product, see chapters 8 and 9.**

4. MATERIAL REQUIRED BUT NOT SUPPLIED

- Ultrapure water*
- Calibrated precision pipettors and 10–1 000 µl single-use tips
- Absorbent paper
- Foil to cover the microtiter plate
- Horizontal microtiter plate shaker
- Multi-channel pipets or repeater pipets
- Centrifuge
- Vortex
- Standard single-use laboratory glass or plastic vials, cups, etc.
- Microtiter plate reader (required filters see chapter 7)

* Immundiagnostik AG recommends the use of ultrapure water (water type 1; ISO 3696), which is free of undissolved and colloidal ions and organic molecules (free of particles > 0.2 µm) with an electrical conductivity of 0.055 µS/cm at 25 °C (≥ 18.2 MΩ cm).

5. STORAGE AND PREPARATION OF REAGENTS

- To run the assay more than once, ensure that reagents are stored at the conditions stated on the label. **Prepare only the appropriate amount necessary for each run.** The kit can be used up to 4 times within the expiry date stated on the label.

- Reagents with a volume less than **100 µl** should be centrifuged before use to avoid loss of volume.
- **Preparation of the wash buffer:** The **wash buffer concentrate (WASHBUF)** has to be diluted with ultrapure water **1:10** before use (e.g. 100 ml WASHBUF + 900 ml ultrapure water), mix well. Crystals could occur due to high salt concentration in the concentrate. Before dilution, the crystals have to be redissolved at room temperature or in a water bath at 37°C. The **WASHBUF** is stable at **2–8 °C** until the expiry date stated on the label. **Wash buffer** (1:10 diluted WASHBUF) can be stored in a closed flask at **2–8 °C for 1 month**.
- The **lyophilised standards (STD)** and **controls (CTRL)** can be used until the expiry date stated on the label when stored at **2–8 °C**. Before use, the STD and CTRL have to be reconstituted with **500 µl of ultrapure water** and mixed by gentle inversion to ensure complete reconstitution. Allow the vial content to dissolve for 10 minutes and then mix thoroughly. **Standards and controls** (reconstituted STD and CTRL) **can be stored at -20 °C for 3 months. Avoid repeated thawing and freezing.**
- **Preparation of the conjugate:** Before use, the **conjugate concentrate (CONJ)** has to be diluted **1:101** in **wash buffer** (e.g. 100 µl CONJ + 10 ml wash buffer). The CONJ is stable at **2–8 °C** until the expiry date stated on the label. **Conjugate** (1:101 diluted CONJ) **is not stable and cannot be stored.**
- All other test reagents are ready-to-use. Test reagents are stable until the expiry date (see label) when stored at **2–8 °C**.

6. STORAGE AND PREPARATION OF SAMPLES

Sample storage

Freshly collected EDTA plasma or serum can be stored for 7 days at room temperature (15–30 °C) [14] or at 2–8 °C. Long term storage is recommended at -20 °C.

Diluted EDTA plasma or serum samples can be stored for 7 days at room temperature, 15 days at 2–8 °C and at least for 7 weeks at -20 °C. More than 3 freeze-thaw cycles are to be avoided.

EDTA plasma and serum

EDTA plasma or serum samples must be diluted **1:200** before performing the assay, e.g.

10 µl sample + **1 990 µl** dilution buffer (SAMPLEBUF), mix well.

For testing in duplicates, pipet **2 x 100 µl** per well of each prepared sample.

7. ASSAY PROCEDURE

Principle of the test

This ELISA is designed to determine the quantity of free infliximab (therapeutic antibody against TNF α) in EDTA plasma or serum samples. In a first incubation step, the free infliximab from the sample is bound to the specific monoclonal anti-infliximab antibody coated on the plate. To remove all unbound substances, a washing step is carried out. In a further incubation step, peroxidase-labelled antibody is added. Tetramethylbenzidine (TMB) is used as a substrate for peroxidase. Finally, an acidic stop solution is added to terminate the reaction. The colour changes from blue to yellow. The intensity of the yellow colour is directly proportional to the concentration of free infliximab in the sample. A dose response curve of the absorbance unit (optical density, OD) vs. concentration is generated, using the values obtained from standard. The concentrations of free infliximab in the samples are determined directly from this curve.

Test procedure

Bring all **reagents and samples to room temperature** (15–30 °C) and mix well.

Mark the positions of standards/controls/samples on a protocol sheet.

Take as many microtiter strips as needed from the kit. Store unused strips together with the desiccant bag in the closed aluminium packaging at 2–8 °C. Strips are stable until expiry date stated on the label.

For automated ELISA processors, the given protocol may need to be adjusted according to the specific features of the respective automated platform. For further details please contact your supplier or Immundiagnostik AG.

We recommend to carry out the tests in duplicate.

1.	Add each 100 µl standards/controls/diluted samples into the respective wells.
2:	Cover the strips and incubate for 1 hour at room temperature (15–30 °C) on a horizontal shaker* .
3.	Discard the content of each well and wash 5 times with 250 µl wash buffer . After the final washing step, remove residual wash buffer by firmly tapping the plate on absorbent paper.
4.	Add 100 µl conjugate (diluted CONJ) into each well.

5.	Cover the strips and incubate for 1 hour at room temperature (15–30 °C) on a horizontal shaker* .
6.	Discard the content of each well and wash 5 times with 250 µl wash buffer . After the final washing step, remove residual wash buffer by firmly tapping the plate on absorbent paper.
7.	Add 100 µl substrate (SUB) into each well.
8.	Incubate for 10–20 min** at room temperature (15–30 °C) in the dark .
9.	Add 100 µl stop solution (STOP) into each well, mix.
10.	Determine absorption immediately with an ELISA reader at 450 nm against 620 nm (or 690 nm) as a reference. If no reference wavelength is available, read only at 450 nm. If the extinction of the highest standard exceeds the range of the photometer, absorption must be measured immediately at 405 nm against 620 nm as a reference.

* We recommend shaking the strips at 550 rpm with an orbit of 2 mm.

** The intensity of the colour change is temperature sensitive. We recommend observing the colour change and stopping the reaction upon good differentiation.

8. RESULTS

The following algorithms can be used alternatively to calculate the results. We recommend using the “4 parameter algorithm”.

1. 4 parameter algorithm

It is recommended to use a linear ordinate for the optical density and a logarithmic abscissa for the concentration. When using a logarithmic abscissa, the zero standard must be specified with a value less than 1 (e.g. 0.001).

2. Point-to-point calculation

We recommend a linear ordinate for the optical density and a linear abscissa for the concentration.

3. Spline algorithm

We recommend a linear ordinate for the optical density and a linear abscissa for the concentration.

The plausibility of the duplicate values should be examined before the automatic evaluation of the results. If this option is not available with the programme used, the duplicate values should be evaluated manually.

EDTA-plasma and serum samples

The obtained results have to be multiplied by the **dilution factor of 200** to get the actual concentrations.

In case **another dilution factor** has been used, multiply the obtained result by the dilution factor used.

9. LIMITATIONS

The upper limit of the measurement range can be calculated as:

highest concentration of the standard curve × sample dilution factor to be used

The lower limit of the measurement range can be calculated as:

LoB × sample dilution factor to be used

LoB see chapter "Performance Characteristics".

10. QUALITY CONTROL

Immundiagnostik AG recommends the use of external controls for internal quality control, if possible.

Control samples should be analysed with each run. Results, generated from the analysis of control samples, should be evaluated for acceptability using appropriate statistical methods. The results for the patient samples may not be valid if within the same assay one or more values of the quality control sample are outside the acceptable limits.

Reference range

We recommend each laboratory to establish its own reference range.

11. PERFORMANCE CHARACTERISTICS

Accuracy – Precision

Repeatability (Intra-Assay); n = 24

The repeatability was assessed with 3 serum samples under constant parameters (same operator, instrument, day and kit lot).

Sample	Mean value [µg/ml]	CV [%]
1	4.12	1.9
2	7.88	2.5
3	23.74	7.5

Reproducibility (Inter-Assay)

The reproducibility was assessed with 6 serum samples under varying parameters (different operators, instruments, days and kit lots).

Sample	Mean value [µg/ml]	CV [%]
1 (n = 28)	20.66	12.9
2 (n = 28)	7.79	5.4
3 (n = 22)	17.30	12.0
4 (n = 22)	9.62	7.1
5 (n = 22)	5.13	7.6
6 (n = 22)	2.76	7.6

Accuracy – Trueness

The trueness states the closeness of the agreement between the result of a measurement and the true value of the measurand. This was assessed by measuring an internationally agreed reference material (WHO standard) in different dilutions throughout the measuring range.

Dilution	Expected [µg/ml]	Expected* [ng/ml]	Obtained* [ng/ml]	Recovery [%]
1:300	50.00	166.67	171.62	102.97
1:600	25.00	83.33	91.60	109.92
1:1 200	12.50	41.67	47.19	113.25

Dilution	Expected [µg/ml]	Expected* [ng/ml]	Obtained* [ng/ml]	Recovery [%]
1:2 400	6.25	20.83	22.53	108.13
1:4 800	3.13	10.42	10.43	100.11
1:9 600	1.56	5.21	4.93	94.59
1:18 200	0.78	2.60	2.84	109.12

* Without consideration of the dilution factor

Linearity

The linearity states the ability of a method to provide results proportional to the concentration of analyte in the test sample within a given range. This was assessed according to CLSI guideline EP06-A by a serial dilution of 2 serum and 1 EDTA-plasma sample.

For Infliximab in serum and EDTA-plasma, the method has been demonstrated to be linear from 4.52 to 208.73 ng/ml based on the standard curve without considering possibly used sample dilution factors, showing a non-linear behaviour of less than $\pm 20\%$ in this interval.

Sample	Dilution	Expected [ng/ml]	Obtained [ng/ml]	Recovery [%]
Plasma	1:200	150.810	150.810	100.00
	1:400	75.405	74.995	99.46
	1:800	37.703	33.675	89.32
	1:1600	18.851	15.465	82.04
	1:3200	9.426	7.313	77.58
	1:6400	4.713	3.590	76.18
Serum 1	1:200	208.734	208.734	100.00
	1:400	104.367	112.520	107.81
	1:800	52.183	55.165	105.71
	1:1600	26.092	24.525	93.00
	1:3200	13.046	10.720	82.17
	1:6400	6.523	5.090	78.03

Sample	Dilution	Expected [ng/ml]	Obtained [ng/ml]	Recovery [%]
Serum 2	1:200	144.515	144.515	100.00
	1:400	72.258	70.860	98.07
	1:800	36.129	34.805	96.34
	1:1600	18.064	15.580	86.25
	1:3200	9.032	7.065	78.22
	1:6400	4.516	3.615	80.05

Analytical sensitivity

The following values have been estimated based on the concentrations of the standard without considering possibly used sample dilution factors.

Limit of blank, LoB 1.998 ng/ml

Limit of detection, LoD 2.682 ng/ml

Limit of quantitation, LoQ 2.682 ng/ml

The evaluation was performed according to the CLSI guideline EP-17-A2. The specified accuracy goal for the LoQ was 20 % CV.

Analytical specificity – interferences

Different substances that might interfere when using the IDKmonitor® infliximab drug level ELISA K 9655 were tested. Therefore, positive as well as negative serum samples were supplemented with either drugs (maximum daily dose) or serum components (doses according to CLSI guideline EP7-A2) and then measured.

No interferences with the following drugs were found: Azathioprin, Pantoprazol, Mesalazin, Clarithromycin, Levofloxacin, iron supplements, acetylsalicylic acid, vitamin D, Gabapentin, multivitamin preparation or Ibuprofen.

No interferences with the following serum components were found: hemoglobin, bilirubin or triglycerides.

High-Dose-Hook effect

No High-Dose-Hook effect was observed for drug concentrations up to 365 µg/ml.

Analytical specificity – cross-reactivity

The specificity of the antibody was tested by measuring the cross-reactivity against a range of compounds with structural similarity to infliximab. There was no cross-reactivity observed.

Substance tested	Concentration added	Concentration obtained [ng/ml]	Conclusion
Adalimumab	225	< 1.998	< LoB
Golimumab	225	< 1.998	< LoB

12. PRECAUTIONS

- All reagents in the kit package are for *in vitro* diagnostic use only.
- Human materials used in kit components were tested and found to be negative for HIV, Hepatitis B and Hepatitis C. However, for safety reasons, all kit components should be treated as potentially infectious.
- Kit reagents contain sodium azide or ProClin as bactericides. Sodium azide or ProClin are hazardous to health and the environment. Substrates for enzymatic colour reactions may also cause skin and/or respiratory irritation. Any contact with the substances must be avoided. Further safety information can be found in the safety data sheet, which is available from Immundiagnostik AG on request.
- The 10x Wash buffer concentrate (WASHBUF) contains surfactants which may cause severe eye irritation in case of eye contact.

Warning: Causes serious eye irritation. **IF IN EYES:** Rinse cautiously with water for several minutes. Remove contact lenses, if present and easy to do. Continue rinsing. If eye irritation persists: get medical Advice/attention.

- The stop solution consists of diluted sulphuric acid, a strong acid. Although diluted, it still should be handled with care. It can cause burns and should be handled with gloves, eye protection, and appropriate protective clothing. Any spill should be wiped up immediately with copious quantities of water. Do not breath vapour and avoid inhalation.
- The sample dilution buffer (SAMPLEBUF) contains boric acid. **Danger:** May damage fertility. May damage the unborn child (H360FD). Therefore, protective gloves, protective clothing and safety goggles should be worn. If exposed or concerned: Get medical advice/attention.

13. TECHNICAL HINTS

- Do not interchange different lot numbers of any kit component within the same assay. Furthermore we recommend not assembling wells of different microtiter plates for analysis, even if they are of the same batch.
- Control samples should be analysed with each run.
- Reagents should not be used beyond the expiration date stated on the kit label.
- Substrate solution should remain colourless until use.
- To ensure accurate results, proper adhesion of plate sealers during incubation steps is necessary.
- Avoid foaming when mixing reagents.
- Do not mix plugs and caps from different reagents.
- The assay should always be performed according to the enclosed manual.

14. GENERAL NOTES ON THE TEST AND TEST PROCEDURE

- This assay was produced and distributed according to the IVD guidelines of 98/79/EC.
- The guidelines for medical laboratories should be followed.
- IDKmonitor® is a trademark of Immundiagnostik AG.
- Incubation time, incubation temperature and pipetting volumes of the components are defined by the producer. Any variation of the test procedure, which is not coordinated with the producer, may influence the results of the test. Immundiagnostik AG can therefore not be held responsible for any damage resulting from incorrect use.
- Warranty claims and complaints regarding deficiencies must be logged within 14 days after receipt of the product. The product should be sent to Immundiagnostik AG along with a written complaint.

15. REFERENCES

1. Afif W, Loftus E V, Faubion WA, Kane S V, Bruining DH, Hanson KA, et al. Clinical utility of measuring infliximab and human anti-chimeric antibody concentrations in patients with inflammatory bowel disease. *The American journal of gastroenterology*. 2010/02/11. 2010 May;**105**(5):1133–9.
2. Beglinger C, Binek J, Braegger C, Michetti P, Rogler G, Sauter B, et al. Infliximab-Monotherapie versus Kombinationstherapie mit Immunmodulatoren. *The medical journal*. 2008;**1**:32–4.
3. Bender NK, Heilig CE, Dröll B, Wohlgemuth J, Armbruster F-P, Heilig B. Immunogenicity, efficacy and adverse events of adalimumab in RA patients. *Rheumatology international*. 2006/09/29. 2007 Jan **11**;27(3):269–74.
4. Bendtzen K, Geborek P, Svenson M, Larsson L, Kapetanovic MC, Saxne T. Individualized monitoring of drug bioavailability and immunogenicity in rheumatoid arthritis patients treated with the tumor necrosis factor alpha inhibitor infliximab. *Arthritis and rheumatism*. 2006 Dec;**54**(12):3782–9.
5. Bradley JR. TNF-mediated inflammatory disease. *The Journal of pathology*. 2008 Jan;**214**(2):149–60.
6. St Clair EW, Wagner CL, Fasanmade A a, Wang B, Schaible T, Kavanaugh A, et al. The relationship of serum infliximab concentrations to clinical improvement in rheumatoid arthritis: results from ATTRACT, a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis and rheumatism*. 2002 Jun;**46**(6):1451–9.
7. Chang JT, Lichtenstein GR. Drug insight: antagonists of tumor-necrosis factor-alpha in the treatment of inflammatory bowel disease. *Nature clinical practice Gastroenterology & hepatology*. 2006 Apr;**3**(4):220–8.
8. Colombel J-F, Loftus E V, Tremaine WJ, Egan LJ, Harmsen WS, Schleck CD, et al. The safety profile of infliximab in patients with Crohn's disease: the Mayo clinic experience in 500 patients. *Gastroenterology*. 2004 Jan;**126**(1):19–31.
9. Cominelli F. Cytokine-based therapies for Crohn's disease--new paradigms. *The New England journal of medicine*. 2004 Nov 11;**351**(20):2045–8.
10. Cornillie F, Shealy D, D'Haens G, Geboes K, Van Assche G, Ceuppens J, et al. Infliximab induces potent anti-inflammatory and local immunomodulatory activity but no systemic immune suppression in patients with Crohn's disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2001 Apr;**15**(4):463–73.
11. Maser E a, Vilella R, Silverberg MS, Greenberg GR. Association of trough serum infliximab to clinical outcome after scheduled maintenance treatment for Crohn's disease. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2006 Oct;**4**(10):1248–54.

12. Rutgeerts P, Van Assche G, Vermeire S. Optimizing anti-TNF treatment in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2004 May;**126**(6):1593–610.
13. Vande Casteele N, Gils A. Pharmacokinetics of anti-TNF monoclonal antibodies in inflammatory bowel disease: Adding value to current practice. *Journal of clinical pharmacology*. 2015 Mar;**55** Suppl 3(May 2014):S39-50.
14. Perry M, Bewshea C, Brown R, So K, Ahmad T, McDonald T. Infliximab and adalimumab are stable in whole blood clotted samples for seven days at room temperature. *Annals of clinical biochemistry*. 2015 Nov;**52**(Pt 6):672–4.
15. Perry, M., Bewshea, C., Brown, R., So, K., Ahmad, T., & McDonald, T. (2015). *Infliximab and adalimumab are stable in whole blood clotted samples for seven days at room temperature*. *Annals of Clinical Biochemistry*. Epub ahead of print.

Used symbols:



Lot number



Catalogue number



In Vitro Diagnostic Medical Device



To be used with



Manufacturer



Contains sufficient for
<n> tests



Temperature limitation



Use by



Consult product specification
data sheet



Consult instructions
for use



European Conformity



Irritant



Unique Device Identification



Systemic health hazards