

IVD Til in vitro-diagnostisk anvendelse

Kun Rx

REF 100004 (17 ml, 13 ml-kit)

Tilsigtet anvendelse

CEDIA™ digitoxin-analyse er en medicinsk enhed til in vitro-diagnostisk anvendelse, der er beregnet til kvantitativ bestemmelse af digitoxin i humant serum eller plasma.

Opsigt over og forklaring på testen

Digitoxin er en naturligt forekommende cardioglycosid, der bruges til behandling af hjerteinsufficiens og atriefibrillen. I terapeutisk forbindelse er den vigtigste farmakodynamiske egenskab ved digitoxin, at den øger styrken af myokardielle kontraktioner. Den vides også at nedsætte den ventrikulære frekvens i tilfælde af atriefibrillen.

Undersøgelser tyder på, at op til 23 % af alle indlagte patienter, der blev behandlet med digitoxin, havde en vis grad af toksicitet, og dødeligheden blandt toksiske patienter var mere end dobbelt så stor som hos ikke-toksiske patienter.¹ Der er dog stor variation i responsen blandt enkeltpersoner med hensyn til, om lægemiddelkoncentrationen er effektiv eller toksisk.

Som med de fleste lægemidler bør monitorering af serumdigitoxinniveauer kombineres med andre kliniske data for at give lægen nyttige oplysninger til at hjælpe med at justere patientdosis, så der opnås optimal terapeutisk effekt, samtidig med at man undgår både subterapeutiske og skadelige niveauer af toksisk stof.

CEDIA digitoxin-analysen benytter rekombinant DNA-teknologi (US-patentnr. 4708929) til at skabe et unikt homogent enzymimmunoanalyse-system.²

Analysen er baseret på enzymet β -galaktosidase, som genteknologisk er blevet spaltet i to inaktive fragmenter, dvs. enzymacceptor (EA) og enzymdonor (ED). Disse fragmenter reassocierer spontant og danner et fuldt aktivt enzym, som i analyseformatet spalter et substrat, hvorved der sker en farveændring, som kan måles spektrofotometrisk.

I analysen konkurrerer digitoxinet i prøven med det digitoxinkonjugerede inaktive ED-fragment af β -galaktosidase om antistofbindingspladserne. Hvis der er analyt til stede i prøven, binder den sig til det digitoxin-specifikke antistoffer, hvorefter de inaktive ED-enzymfragmenter frit kan rekombinere med EA-fragmenterne for at danne aktivt enzym. Hvis der ikke er digitoxin i prøven, binder antistoffet til det digitoxin-konjugerede inaktive ED-fragment, hvilket hæmmer reassociationen af ED-fragmentet med EA-fragmentet. Der dannes således ikke noget aktivt enzym. Digitoxin-koncentrationerne i prøven er direkte proportionale med mængden af aktivt enzym, der dannes som monitoreret af hydrolysen af klorfenol rød β -galaktopyranosid.

Reagenser

- EA-rekonstitutionsbuffer:** Indeholder HEPES-buffer, stabilisator og konserveringsmiddel (17 ml).
- EA-reagens:** Indeholder enzymacceptor (0,28 g/l); anti-digitoxin-antistoffer (får), (8 mg/l).
- ED-rekonstitutionsbuffer:** Indeholder HEPES-buffer.
- ED-reagens:** Indeholder enzymdonor konjugeret til digitoxin, (3,12 μ g/l); CPR- β -D-galaktopyranosid, (2,21 g/l); æsel anti-får antistof, (0,8 g/l).
- Lav kalibrator:** Indeholder normalt humant serum (2 ml).
- Høj kalibrator:** Indeholder digitoxin i normalt humant serum (2 ml).

Forsigtighedsregler og advarsler

FARE: Digitoxin-pulverreagenser indeholder ≤ 31 % bovint serumalbumin (BSA), ≤ 19 % natriumfosfat, dibasisk, anhydriksk, ≤ 12 % natriumfosfat, monobasisk, ≤ 10 % æselserum, $\leq 1,0$ % natriumazid og ≤ 9 % lægemiddelspecifikt antistof (får). Digitoxin flydende reagenser indeholder ≤ 3 % ethylenglycol, $\leq 0,2$ % natriumazid og $\leq 0,1$ % natriumlauroylsarcosinat. Digitoxin-kontroller indeholder ≤ 97 % humant kildemateriale og $\leq 1,3$ % natriumazid.

H302 – Farlig ved indtagelse

H315 – Forårsager hudirritation.

H317 – Kan forårsage allergisk hudreaktion.

H319 – Forårsager alvorlig øjenirritation.

H334 – Kan forårsage allergi- eller astmasymptomer eller åndedrætsbesvær ved indånding.

H412 – Skadelig for vandlevende organismer, med langvarige virkninger.

EUH032 – Udvikler meget giftig gas ved kontakt med syre.

Undgå indånding af tåge eller damp. Spis, drik eller ryg ikke, når dette produkt bruges. Undgå frigivelse til miljøet. Vask hænderne grundigt efter brug. Tilsudsæt arbejdsstøj bør ikke fjernes fra arbejdspladsen. Bær beskyttelseshandsker/øjenskytelse/ansigtsbeskyttelse. Ved utilstrækkelig udluftning anvendes åndedrætsværn. Ved kontakt med huden: Vask med rigeligt sæbe og vand. **VED INDÅNDING:** Hvis vejrtrækningen er besværet, skal den udsatte person flyttes til frisk luft og holdes i ro i en stilling, der letter vejrtrækningen. **VED INDTAGELSE:** I tilfælde af ubehag ring til en GIFTINFORMATION eller en læge. Skyl munden. **VED KONTAKT MED ØJNENE:** Skyl forsigtigt med vand i flere minutter. Fjern eventuelle kontaktlinser, hvis dette kan gøres let. Fortsæt skylning. Ved hudirritation eller udslet: Søg lægehjælp. Ved vedvarende øjenirritation: Søg lægehjælp. Ved luftvejssymptomer: Ring til en GIFTINFORMATION eller læge. Alt tilsudsæt tøj tages af og vaskes inden genanvendelse. Bortskaf indholdet/beholderen i henhold til lokale, regionale, nationale og internationale forordninger.

Reagenserne indeholder natriumazid. Undgå kontakt med huden og slimhinderne. Skyl de påvirkede områder med rigelige mængder vand. Søg omgående læge efter kontakt med øjne eller ved indtagelse. Natriumazid kan reagere med bly- eller kobberoxider og danne eksplosive metalazider. Ved bortskaffelse af sådanne reagenser skal der altid skylles med store mængder vand for at forhindre azidophobning. Rengør udsatte metaloverflader med 10 % natriumhydroxid.

BIO Materialer af human oprindelse er testet for infektion med HIV 1 og 2, hepatitis B og hepatitis C. Resultaterne var negative. Da ingen testmetode imidlertid kan udelukke risikoen for potentiel infektion med absolut sikkerhed, skal materialerne håndteres. De er potentielt smittefarlige.

Klargøring og opbevaring af reagenser

Fjern kittet fra den nedkølede opbevaringstilstand umiddelbart for klargøringen af opløsningerne.

Klargør opløsningerne i følgende rækkefølge for at minimere den eventuelle kontaminering.

R2-enzymdonoropløsning: Forbind flaske 2a (ED-reagens) med flaske 2 (ED-rekonstitutionsbuffer) med en af de medfølgende adaptere. Bland materialerne ved at vende dem forsigtigt på hovedet, og sørg for, at alt det frysetørrede materiale fra flaske 2a overføres til flaske 2. Undgå, at der dannes skum. Fjern flaske 1a og adapteren fra flaske 1, og kasser dem. Sæt hætte på flaske 2, og lad den stå i ca. 10 minutter ved 15-25 °C. Bland igen. Registrer rekonstitutionsdatoen på flaskens etiket. Anbring flasken direkte i analysatorens reagenskammer eller i nedkølet opbevaring, og lad den stå i 90 minutter før brug.

R1-enzymacceptoropløsning: Forbind flaske 1a (EA-reagens) med flaske 1 (EA-rekonstitutionsbuffer) med en af de medfølgende adaptere. Bland materialerne ved at vende dem forsigtigt på hovedet, og sørg for, at alt det frysetørrede materiale fra flaske 1a overføres til flaske 1. Undgå, at der dannes skum. Fjern flaske 1a og adapteren fra flaske 1, og kasser dem. Sæt hætte på flaske 1, og lad den stå i ca. 10 minutter ved 15-25 °C. Bland igen. Registrer rekonstitutionsdatoen på flaskens etiket. Anbring flasken direkte i analysatorens reagenskammer eller i nedkølet opbevaring, og lad den stå i 90 minutter før brug.

Kalibratører: Klar til brug. Bland ved forsigtig omvending før brug. Undgå, at der dannes skum.

BEMÆRK 1: De komponenter, der medfølger i dette sæt, er beregnet til brug som en samlet enhed. Komponenterne må ikke blandes med komponenter fra andre sæt.

BEMÆRK 2: Undgå krydskontaminering af reagenser ved at matche reagenshætterne med den korrekte reagensflaske. R2-brugopløsningen (enzymdonor) skal have en orangefarvet farve. En rød eller rødlig farve indikerer, at reagenset er blevet kontamineret og skal kasseres.

BEMÆRK 3: R1- og R2-brugopløsningerne skal have den temperatur, der er i analysatorens reagenskammer, før analysen udføres.

BEMÆRK 4: For at sikre stabiliteten af den rekonstituerede EA-opløsning skal den beskyttes mod længerevarende kontinuerlig eksponering for kraftigt lys.

Opbevar reagenser ved 2-8 °C. **MÅ IKKE NEDFRYSES.** For oplysninger om stabiliteten af de uåbnede komponenter henvises til udløbsdatoen på etiketterne på boksen eller flasken.

R1-opløsning: 30 dage i nedkølet tilstand på analysatoren eller ved 2-8 °C.

R2-opløsning: 30 dage i nedkølet tilstand på analysatoren eller ved 2-8 °C.

Kalibratører: Op til udløbsdatoen ved 2-8°C.

I tilfælde af uheld med spildt materiale skal materialerne fjernes ved rengøring og bortskaffes iht. standardfremgangsmåden (SOP) for dit laboratorium samt lokale og regionale regler.

Hvis emballagen er beskadiget ved modtagelsen, skal du kontakte kundesupportrepræsentanten (se bagsiden af denne indlægsseddel).

Prøvetagning og -håndtering

Serum- eller plasmaprøver (K-heparin, Na-heparin, Li-heparin og Na-EDTA) er egnet til brug i analysen. Undgå skumdannelse, og undgå gentagen nedfrysning og opthøring for at opretholde prøvens integritet fra det tidspunkt, hvor den tages, til det tidspunkt, hvor den analyseres. Centrifuger prøver, der indeholder partikulær substans. Sæt hætte på prøverne, opbevar dem ved 2-8 °C, og analysér dem inden for 24 timer efter indsamlingen. Hvis analysen ikke kan udføres inden for 24 timer, eller hvis prøven skal forsendes, skal den lukkes med hætte og holdes nedfrosset. Ved langvarig opbevaring kan prøverne opbevares ved -20 °C i op til 3 måneder. **Håndter alle patientprøver, som var potentielt smittefarlige.**

Analyseprocedure

Kemianalysatorer, der er i stand til at opretholde en konstant temperatur, pipettere prøver, blande reagenser, måle enzymrater og tidsbestemme reaktionen korrekt, kan bruges til at udføre denne analyse. Anvendelsesark med specifikke instrumentparametre kan fås fra Microgenics.

BEMÆRK: Hvis stregkoden ikke kan aflæses af analysatoren, kan talsekvensen på stregkodeetiketten indtastes manuelt ved hjælp af tastaturet.

Kvalitetskontrol og kalibrering³

- 2-punktskalibrering anbefales
- som tom kalibrering for hver 24 timer
- efter udskiftning af en reagensflaske
- efter udskiftning af reagensparti
- som påkrævet iht. procedurerne for kvalitetskontrol

I henhold til god laboratoriepraksis skal der udføres test af mindst to niveauer (lave og høje medicinske beslutningspunkter) af kvalitetskontrol for hver dag, der analyseres patientprøver, og hver gang der udføres en kalibrering. Overvåg kontrolværdierne for eventuelle tendenser eller ændringer. Hvis der detekteres eventuelle tendenser eller ændringer, eller hvis kontrollen ikke genoprettes inden for det angivne interval, skal alle driftsparametrene evalueres. Kontakt teknisk kundesupport for at få yderligere hjælp. Alle kvalitetskontroller skal udføres i henhold til lokale, statslige og/eller nationale regler eller godkendelseskrav.

Begrænsninger

1. Prøver fra patienter, der bruger Uzara® til behandling af diarré, kan forårsage falskt forhøjede resultater af digitoxin.
2. Forekomsten af patienter med antistoffer for E. coli β-galaktosidase er ekstremt lav. Visse prøver, der indeholder sådanne antistoffer, kan dog resultere i kunstigt høje digitoxin-resultater, der ikke passer til den kliniske profil.

Resultater og forventede værdier

CEDIA Digitoxin-analyse er udviklet til kvantitering af patientprøver mellem 3 ng/ml og 50 ng/ml. Prøvemateriale, der angiver værdier under 3 ng/ml, skal rapporteres som < 3 ng/ml. Prøvemateriale på mere end 50 ng/ml kan rapporteres som > 50 ng/ml eller fortyndes som én del prøve med én del digitoxin-fri prøve og analyseres igen. Den værdi, der opnås ved genanalyse, skal udledes på følgende måde:

$$\text{Faktisk værdi} = 2 \times \text{fortyndet værdi}$$

Brug følgende omregningsfaktor til at omregne ng/ml til nmol/l:

$$\text{ng/ml} \times 1,3 = \text{nmol/l}$$

$$\text{nmol/l} \times 0,77 = \text{ng/ml}$$

Terapeutisk effektivitet hos mange patienter opnås ikke, før koncentrationen af digitoxin når 25 eller 30 ng/ml.⁴ Omvendt betragtes serum-digitoxin-niveauer på mere end 30 ng/ml normalt som toksiske. Toksicitet kan dog også forekomme på lavere niveauer.⁵ Derfor bør digitoxin-resultater til diagnostiske formål altid vurderes i sammenhæng med patientens anamnese, kliniske undersøgelser og andre fund.

Specifikke ydelsesegenskaber

Følgende specifikke ydelsesegenskaber blev bestemt ved hjælp af et Hitachi-system.⁶ Resultater opnået i de enkelte laboratorier kan variere.

Præcision

Reproducerbarhed blev fastslået ved hjælp af kontroller i en intern protokol:

Prøve	Inden for kørsel (n = 20)			Mellemdag (n = 17)		
	Gennemsnit ng/ml	SD ng/ml	% CV	Gennemsnit ng/ml	SD ng/ml	% CV
Kontrol 1	10,07	0,70	6,95	9,48	1,12	11,81
Kontrol 2	16,66	0,66	3,96	18,21	1,60	8,79
Kontrol 3	44,02	0,85	1,93	45,46	1,39	3,06

Metodesammenligning

En sammenligning af CEDIA digitoxin-analyse (y) med en almindeligt tilgængelig radioimmunanalyse (x) gav følgende korrelation (ng/ml):

Lineær regression

$$y = -0,27 + 0,99x$$

$$r = 0,96$$

$$SEE = 2,67$$

Antal målte prøver: 137

Prøvekoncentrationerne var på mellem 3,1 og 49,0 ng/ml.

Linearit

En høj prøve blev fortyndet med CEDIA digitoxin lav kalibrator. Den procentvis gendannelse blev derefter bestemt ved at dividere den analyserede værdi med den forventede værdi.

% høj prøve	Forventet værdi (ng/ml)	Analyseret værdi (ng/ml)	% gendannelse
100	-	34,83	100,0
75	26,12	26,93	103,1
50	17,42	18,30	105,1
25	8,71	9,35	107,3

Genfindning

Digitoxin blev tilføjet til en lav patientprøve. Den procentvis gendannelse blev derefter bestemt ved at dividere den analyserede værdi med den forventede værdi.

Digitoxin tilføjet (ng/ml)	Forventet værdi (ng/ml)	Analyseret værdi (ng/ml)	% gendannelse
0	-	9,03	-
9,57	18,60	19,25	103,5
19,14	28,17	28,39	100,8
28,70	37,73	38,68	103,0

Specificitet

De følgende forbindelser blev testet for krydsreaktivitet.

Forbindelse	% krydsreaktivitet
Deslanosid	3,8
Digitoxigenin	217,4
Digitoxigenin-bisdigitoxisid	138,9
Digitoxigenin-monodigitoxisid	177,3
Digoxigenin	3,9
Digoxin	5,3

Forbindelse	% krydsreaktivitet
Dihydrodigoxin	< 0,1
Furosemid	< 0,1
Gitalin	34,7
Ouabain	1,9
Prednisolon	< 0,1
Prednison	< 0,1
Progesteron	< 0,1
Quinidin (fri base)	< 0,1
Quinidin (HCl)	< 0,1
Spironolacton	< 0,1
Testosteron	< 0,1
Theophyllin	< 0,1

Der blev ikke fundet nogen interferens i CEDIA digitoxin-analyse med:

Stof	Koncentration
Bilirubin	≤ 60 mg/dl
Hæmoglobin	≤ 1000 mg/dl
Triglycerid	≤ 1000 mg/dl

Sensitivitet

Den mindste påviselige koncentration af CEDIA digitoxin-analyse er 1,7 ng/ml.

Referencer

1. Beller GA, Smith TW, Abelmann WH, Haber E, Hood Jr. WB. Digitalis Intoxication, A Prospective Clinical Study with Serum Level Correlations, The New England Journal of Medicine 1971; 284(18): 989-997.
2. Henderson DR, Friedman SB, Harris JD, Manning WB, Zoccoli MA. CEDIA, A New Homogeneous Immunoassay System. Clin Chem. 1986; 32(9): 1637-1641.
3. Data om sporbarhed forefindes hos Microgenics Corporation.
4. Smith TW. Radioimmunoassay for Serum Digitoxin Concentration: Methodology and Clinical Experience, The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 1970;175(2): 352-360.
5. Smith TW, and Haber E. The Clinical Value of Serum Digitalis Glycoside Concentrations in the Evaluation of Drug Toxicity, Annals New York Academy of Sciences 1971;179: 322-337.
6. Data forefindes hos Microgenics Corporation, en del af Thermo Fisher Scientific.

Symbolforklaring:

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



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



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



Se opdateringer til indlægssedlen på:
www.thermofisher.com/diagnostics

Andre lande:

Kontakt den lokale Thermo Fisher Scientific-repræsentant.