

IVD För in vitro-diagnostisk användning

Rx Only

REF 100004 (17 mL, 13 mL Kit)

Avsedd användning

CEDIA™ Digitoxin Assay är en medicinteknisk produkt avsedd för in vitro-diagnostisk avsedd för kvantitativ bestämning av digitoxin i humant serum.

Sammanfattning och förklaring av testet

Digitoxin är en naturligt förekommande hjärtglykosid som används för att behandla kongestiv hjärtsvikt och förmaksflimmer. Terapeutiskt är den största farmakodynamiska egenskapen hos digitoxin att öka styrkan i myokardiella sammandragningar. Det gör även att kammarfrekvensen blir långsammare i fall av förmaksflimmer.

Studier tyder på att upp till 23 % av alla inlagda patienter som behandlades med digitoxin upplevde en viss grad av toxicitet och dödligheten bland toxiska patienter var mer än två gånger högre än hos icke-toxiska patienter.¹ Men det finns en stor variation i svaren hos individer med avseende på om läkemedelskoncentrationen är effektiv eller toxic.

I likhet med de flesta läkemedel ska övervakning av digitoxinnivåer i serum kombineras med andra kliniska data för att ge läkaren användbar information som hjälp vid justering av patientdoserna, för att uppnå optimal terapeutisk effekt och för att undvika både subterapeutiska och skadliga toxiska läkemedelsnivåer.

CEDIA Digitoxin Assay använder rekombinant DNA-teknik (USA-patent nr 4708929) för att producera ett unikt homogent enzymimmunanalyssystem.²

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

Vid analysen konkurrerar digitoxin i provet med digitoxinet som konjugerats till det inaktiva ED-fragmentet av β -galaktosidas om antikroppsbindningsplatser. Om digitoxin finns i provet binder det till de digitoxinspecifika antikropparna och lämnar de inaktiva ED-fragmenten fria att rekombinera med EA-fragmenten och bilda aktivt enzym. Om det inte finns något digitoxin i provet binder antikroppen till digitoxinet som konjugerats till det inaktiva ED-fragmentet, vilket förhindrar återförening av ED-fragmentet med EA-fragmentet. Därför bildas inget aktivt enzym. Digitoxin koncentrationerna i provet är direkt proportionella mot mängden aktivt enzym som bildas, vilket övervakas av hydrolyys av klorfenol röd- β -galaktopyranosid.

Reagens

- EA-rekonstitutionsbuffert:** Innehåller HEPES-buffert, stabilisator och konserveringsmedel (17 mL).
- EA-reagens:** Innehåller enzymacceptor, (0,28 g/L); anti-digitoxinantikroppar (får), (8 mg/L).
- ED-rekonstitutionsbuffert:** Innehåller HEPES-buffert.
- ED-reagens:** Innehåller enzymdonator konjugerad till digitoxin, (3,12 μ g/L); CPR- β -D-galaktopyranosid, (2,21 g/L); åsna antikropp från får, (0,8 g/L).
- Låg kalibrator:** Innehåller normalt humant serum (2 mL).
- Hög kalibrator:** Innehåller digitoxin i normalt humant serum (2 mL).

Försiktighetsåtgärder och varningar

FARA: Digitoxinpulverreagens innehåller ≤ 31 % bovint serumalbumin (BSA), ≤ 19 % natriumfosfat, tvåbasiskt, vattenfritt, ≤ 12 % natriumfosfat, enbasiskt, ≤ 10 % åsneserum, $\leq 1,0$ % natriumazid och ≤ 9 % läkemedelsspecifika antikropp (får). Digitoxin flytande reagens innehåller ≤ 3 % etylenglykol, $\leq 0,2$ % natriumazid och $\leq 0,1$ % natriumlauroylsarkosinat. Digitoxin kontroller innehåller ≤ 97 % humant källmaterial och $\leq 1,3$ % natriumazid.

H302 – Skadligt vid förtäring.

H315 – Irriterar huden.

H317 – Kan orsaka allergisk hudreaktion.

H319 – Orsakar allvarlig ögonirritation.

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

H412 – Skadliga långtidseffekter för vattenlevande organismer.

EUH032 – Utvecklar mycket giftig gas vid kontakt med syra.

Undvik att andas dimma eller ånga. Ät inte, drick inte och rök inte när du använder produkten. Undvik utsläpp till miljön. Tvätta händerna grundligt efter användning. Nedstänkta arbetskläder får inte avlägsnas från arbetsplatsen. Använd skyddshandskar/ögonskydd/ansiktsskydd. Använd andningsskydd vid otillräcklig ventilation. Vid hudkontakt: Tvätta med mycket tvål och vatten. VID INANDNING: Vid andningsbesvär, flytta personen till frisk luft och se till att han eller hon vilar i en ställning som underlättar andningen. VID FÖRTÄRING: Vid obehag, kontakta giftinformationscentral eller läkare. Skölj munnen. VID KONTAKT MED ÖGONEN: Skölj försiktigt med vatten i flera minuter. Ta ur eventuella kontaktlinser om det går lätt. Fortsätt att skölja. Vid hudirritation eller utslag: Sök läkarhjälp. Vid bestående ögonirritation: Sök läkarhjälp. Vid besvär i luftvägarna: Kontakta GIFTINFORMATIONSCENTRAL eller läkare. Ta av nedstänkta kläder och tvätta dem innan de används igen. Innehållet/behållaren lämnas till avfallsanläggning i enlighet med lokala/regionala/nationella/internationella bestämmelser.

Reagensen innehåller natriumazid. Undvik kontakt med hud och slemhinnor. Skölj exponerade områden med rikliga mängder vatten. Kontakta läkare omedelbart vid kontakt med ögonen eller vid förtäring. Natriumazid kan reagera med rörländningar som innehåller bly eller koppar och bilda potentiellt explosiva metallazider. Vid kassering av sådana reagens ska du alltid spola med stora mängder vatten för att förhindra ansamling av azider. Rengör exponerade metalltytor med 10-procentig natriumhydroxid.

Material av humant ursprung har testats för infektioner med HIV 1 och 2, hepatit B och hepatit C. Resultaten var negativa. Men eftersom ingen testmetod kan utesluta risken för potentiell infektion med absolut säkerhet måste materialen hanteras med stor försiktighet. De är potentiellt smittsamma.

Förberedning och förvaring av reagens

Ta ut kitet från kylskåpet direkt innan du bereder lösningarna.

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

R2-enzymdonatorlösning: Anslut flaska 2a (ED-reagens) till flaska 2 (ED-rekonstitutionsbuffert) med en av de medföljande adapterna. Blanda genom att försiktigt vända upp och ned samtidigt som du kontrollerar att allt frystorkat material från flaska 2a överförs till flaska 2. Undvik skumbildning. Ta loss flaska 2a och adaptern från flaska 2 och kassera dem. Förslut flaska 2 och låt stå ungefär 10 minuter i 15–25 °C. Blanda igen. Anteckna rekonstitutionsdatumet på flaskans etikett. Placera flaskan direkt i analysatorns reagensfack eller i kylskåp och låt stå i 90 minuter före användning.

R1-enzymacceptorlösning: Anslut flaska 1a (EA-reagens) till flaska 1 (EA-rekonstitutionsbuffert) med en av de medföljande adapterna. Blanda genom att försiktigt vända upp och ned samtidigt som du kontrollerar att allt frystorkat material från flaska 1a överförs till flaska 1. Undvik skumbildning. Ta loss flaska 1a och adaptern från flaska 1 och kassera dem. Förslut flaska 1 och låt stå ungefär 10 minuter i 15–25 °C. Blanda igen. Anteckna rekonstitutionsdatumet på flaskans etikett. Placera flaskan direkt i analysatorns reagensfack eller i kylskåp och låt stå i 90 minuter före användning.

Kalibratorer: Klara för användning. Blanda genom att försiktigt vända upp och ner före användning. Undvik skumbildning.

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

ANMÄRKNING 2: Undvik korskontaminering av reagens genom att använda rätt reagenslock på rätt reagensflaska. R2-arbetslösningen (enzymdonator) ska ha gulorange färg. En röd eller lilaröd färg indikerar att reagentet har kontaminerats och måste kasseras.

ANMÄRKNING 3: Arbetslösningarna R1 och R2 måste ha samma temperatur som analysatorns reagensfack innan analysen genomförs.

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

Förvara reagensen vid 2–8 °C. **FÅR INTE FRYNAS.** Kontrollera utgångsdatumet på kartongen eller flaskans etiketter för att se om öppnade komponenter är stabila.

R1-lösning: 30 dagar kylid i analysator eller i 2–8 °C.

R2-lösning: 30 dagar kylid i analysator eller i 2–8 °C.

Kalibratorer: fram till utgångsdatumet vid 2–8 °C.

Om det förekommer spill ska materialet rengöras och kasseras i enlighet med laboratoriets standardrutiner samt lokala och nationella riktlinjer.

Om förpackningen är skadad vid leverans ska du kontakta din tekniska support (se baksidan av den här bipacksedeln).

Insamling och hantering av prover

Serum- eller plasmaprover (K-heparin, Na-heparin, Li-heparin och EDTA) är lämpliga att användas vid analysen. Undvik skumbildning och upprepad nedfrysning och upptining av provet för att bevara dess integritet från provtagningstillfället till analystillfället. Centrifugera prover som innehåller partiklar. Proverna ska förseas med lock, förvaras i 2–8 °C och analyseras inom 24 timmar efter provtagningen. Om analysen inte kan utföras inom 24 timmar, eller om provet ska transporteras, ska du förse provet med lock och frysa ned det. Prover kan förvaras vid -20 °C i upp till 3 månader vid längre tids förvaring. **Hantera alla patientprover som potentiellt smittförande.**

Analysprocedur

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

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

Kvalitetskontroll och kalibrering³

- Tvåpunktskalibrering rekommenderas
- som blankkalibrering var 24:e timme
- efter byte av reagensflaska
- efter byte av reagensparti
- vid behov efter kvalitetskontrollprocedurer

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

Begränsningar

1. Prover från patienter som använder Uzara® för behandling av diarré kan orsaka falskt förhöjda digitoxinresultat.
2. Förekomsten av patienter med antikroppar mot E. coli β-galaktosidas är extremt låg. Vissa prover som innehåller sådana antikroppar kan emellertid ge felaktigt höga digitoxinresultat som inte stämmer överens med den kliniska profilen.

Resultat och förväntade värden

CEDIA Digitoxin Assay är avsedd för att kvantifiera patientprover mellan 3 ng/mL och 50 ng/mL. Prover med värden under 3 ng/mL ska rapporteras som < 3 ng/mL. Prover som kvantifieras till ett högre värde än 50 ng/mL kan rapporteras som > 50 ng/mL eller spädas med en del prov och en del digitoxinfritt prov och analyseras igen. Det värde som erhålls efter den nya analysen ska härledas på följande sätt:

$$\text{Faktiskt värde} = 2 \times \text{utspätt värde}$$

Använd följande konverteringsfaktor för att konvertera ng/mL till nmol/L:

$$\text{ng/mL} \times 1,3 = \text{nmol/L}$$

$$\text{nmol/L} \times 0,77 = \text{ng/mL}$$

Terapeutisk effektivitet hos många patienter erhålls inte förrän digitoxinkoncentrationer när 25 eller 30 ng/mL.⁴ Omvänt anses digitoxinnivåer i serum högre än 30 ng/mL normalt vara toxiska. Toxicitet kan dock även inträffa vid lägre nivåer.⁵ Därför ska, för diagnostiska ändamål, digitoxinresultaten alltid bedömas tillsammans med patientens anamnes, kliniska undersökningar och andra resultat.

Specifika prestandaegenskaper

Följande specifika prestandaegenskaper har fastställts med hjälp av ett Hitachi-system.⁶ Resultaten som erhålls i enskilda laboratorier kan skilja sig åt.

Precision

Reproducerbarhet bestämdes med hjälp av kontroller i ett internt protokoll:

Prov	Inom körning (n = 20)			Mellan dagar (n = 17)		
	Medelvärde ng/mL	SD ng/mL	CV i %	Medelvärde ng/mL	SD ng/mL	CV i %
Kontroll 1	10,07	0,70	6,95	9,48	1,12	11,81
Kontroll 2	16,66	0,66	3,96	18,21	1,60	8,79
Kontroll 3	44,02	0,85	1,93	45,46	1,39	3,06

Metodjämförelse

En jämförelse mellan CEDIA Digitoxin Assay (y) och en kommersiell radioimmunanalys (x) gav följande korrelation (ng/mL):

Linjär regression

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

$$r = 0,96$$

$$SEE = 2,67$$

Antal mätta prover: 137

Provkoncentrationerna låg mellan 3,1 och 49,0 ng/mL.

Linearitet

Ett högt prov späddes med CEDIA Digitoxin Low Calibrator. Procentandelen återhämtning fastställdes sedan genom division av det analyserade värdet med det förväntade värdet.

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

Återhämtning

Digitoxin tillsattes till ett lågt patientprov. Procentandelen återhämtning fastställdes sedan genom division av det analyserade värdet med det förväntade värdet.

Tillsatt digitoxin (ng/mL)	Förväntat värde (ng/mL)	Analyserat värde (ng/mL)	Återhämtning i %
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

Följande föreningar testades för korsreaktivitet.

Förening	% korsreaktivitet
Deslanosid	3,8
Digitoxigenin	217,4
Digitoxigenin-bisdigitoxisid	138,9
Digitoxigenin-monodigitalissid	177,3
Digoxigenin	3,9
Digoxin	5,3
Förening	% korsreaktivitet
Dihydrodigoxin	< 0,1
Furosemid	< 0,1
Gitalin	34,7
Ouabain	1,9
Prednisolon	< 0,1
Prednison	< 0,1
Progesteron	< 0,1
Kinidin (fri bas)	< 0,1
Quinidin (HCl)	< 0,1
Spironolaktin	< 0,1
Testosteron	< 0,1
Teofyllin	< 0,1

Ingen interferens observerades i CEDIA Digitoxin Assay med följande ämnen:

Substans	Koncentration
Bilirubin	≤ 60 mg/dL
Hemoglobin	≤ 1 000 mg/dL
Triglycerid	≤ 1 000 mg/dL

Sensitivitet

Lägst påvisbara koncentration av CEDIA Digitoxin Assay är 1,7 ng/mL.

Referenser

1. Beller GA, Smith TW, Abelman 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 spårbarhet finns på fil 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 på fil hos Microgenics Corporation, en del av Thermo Fisher Scientific.

Ordlista:

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



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



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



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

Övriga länder:

Kontakta den lokala representanten för Thermo Fisher Scientific.

10003625-10-SV
2020 06

thermo
scientific