

# IMMULITE®

## Digitoxin

For use on the IMMULITE®  
and IMMULITE® 1000 systems

**DPC®**

# IMMULITE®/IMMULITE® 1000 Digitoxin

## English

**Intended Use:** For *in vitro* diagnostic use with the IMMULITE and IMMULITE 1000 Analyzers — for the quantitative measurement of digitoxin in serum, as an aid in the therapeutic administration of this cardioglycoside.

Catalog Number: **LKDG1** (100 tests), **LKDG5** (500 tests)

Test Code: **DGT** Color: **Red**

CDC Analyte Identifier Code: 1303

CDC Test System Identifier Code: 10159

CLIA Complexity Category: Moderate

### Summary and Explanation

Digitoxin is a long-acting cardiac glycoside used in the treatment of congestive heart failure and certain arrhythmias. It is structurally identical to digoxin except for the absence of a single hydroxyl group. Being less polar, digitoxin is absorbed more completely, and circulates to a much greater extent protein-bound. In the liver, it is extensively metabolized to both active and inactive forms. Digitoxin has a comparatively long half-life of 5 to 7 days and, except in the nephrotic syndrome, is largely unaffected by renal dysfunction.

A transient peak is associated with the distribution phase; thereafter the circulating level exhibits a steady and very gradual decline. Accordingly, blood samples for digitoxin analysis should be collected just before the next dose — or in any case not less than 6 hours after the previous dose — to allow time for plasma and tissue levels to reach equilibrium.

Serum determinations can assist in verifying compliance and in adjusting the dose to achieve a desired plasma concentration. Monitoring circulating digitoxin levels is especially valuable when there are enterohepatic or renal complications, and during concomitant therapy with drugs like quinidine, which can affect the pharmacokinetics of digitoxin.

It must be remembered, however, that the relation between circulating level and

clinical response varies greatly from one individual to another, due to the many factors which are at work. This is reflected in the considerable overlap between therapeutic and toxic ranges summarized in the literature.

Thus, circulating levels of approximately 10 to 25 ng/mL are observed in the majority of patients exhibiting a satisfactory therapeutic response to digitoxin, while levels greater than 45 ng/mL are typical of patients with symptoms of digitoxin toxicity.<sup>2,4,16</sup> But concentrations higher than the conventional therapeutic range may be required to control certain arrhythmias. Conversely, circulating levels well below 45 ng/mL may give rise to symptoms of toxicity in patients rendered more sensitive to the drug's action by, for example, a lowered potassium level. Even so, the higher the circulating level, the more probable it is that clinical symptoms of toxicity can be attributed to the drug — and the lower the level, the less likely.

Serum determinations should supplement clinical judgment, not substitute for it. An isolated value should not be used as the sole criterion for the assessment of efficacy or toxicity; rather it should always be interpreted in the total clinical context.

### Principle of the Procedure

IMMULITE/IMMULITE 1000 Digitoxin is a solid-phase, competitive chemiluminescent enzyme-labeled immunoassay.

**Incubation Cycles:** 1 × 30 minutes.

### Specimen Collection

The use of an ultracentrifuge is recommended to clear lipemic samples.

Hemolyzed samples may indicate mistreatment of a specimen before receipt by the laboratory; hence the results should be interpreted with caution.

Collect blood into plain (without anticoagulant) or heparinized tubes, and separate the serum from the cells. The time of collection should be noted.

To avoid misleadingly high digitoxin results, patient samples should be drawn

just before the next dose — or in any case no less than six hours after the administration of this cardiac glycoside.

Centrifuging serum samples before a complete clot forms may result in the presence of fibrin. To prevent erroneous results due to the presence of fibrin, ensure that complete clot formation has taken place prior to centrifugation of samples. Some samples, particularly those from patients receiving anticoagulant therapy, may require increased clotting time.

Blood collection tubes from different manufacturers may yield differing values, depending on materials and additives, including gel or physical barriers, clot activators and/or anticoagulants. IMMULITE/IMMULITE 1000 Digitoxin has not been tested with all possible variations of tube types. Consult the section on Alternate Sample Types for details on tubes that have been tested.

**Volume Required:** 20  $\mu$ L serum. (Sample cup must contain at least 100  $\mu$ L more than the total volume required.)

**Storage:** 7 days at 2–8°C or 2 months at –20°C.

## Warnings and Precautions

For *in vitro* diagnostic use.

**Reagents:** Store at 2–8°C. Dispose of in accordance with applicable laws.

Follow universal precautions, and handle all components as if capable of transmitting infectious agents. Source materials derived from human blood were tested and found nonreactive for syphilis; for antibodies to HIV 1 and 2; for hepatitis B surface antigen; and for antibodies to hepatitis C.

Sodium azide, at concentrations less than 0.1 g/dL, has been added as a preservative. On disposal, flush with large volumes of water to prevent the buildup of potentially explosive metal azides in lead and copper plumbing.

**Chemiluminescent Substrate:** Avoid contamination and exposure to direct sunlight. (See insert.)

**Water:** Use distilled or deionized water.

## Materials Supplied

Components are a matched set. The barcode labels are needed for the assay.

### Digitoxin Test Units (LDG1)

Each barcode-labeled unit contains one bead coated with polyclonal rabbit digitoxin antibody. Stable at 2–8°C until expiration date.

**LKDG1:** 100 units. **LKDG5:** 500 units.

Allow the Test Unit bags to come to room temperature before opening. Open by cutting along the top edge, leaving the ziplock ridge intact. Reseal the bags to protect from moisture.

### Digitoxin Reagent Wedge (LDG2)

With barcode. 7.5 mL alkaline phosphatase (bovine calf intestine) conjugated to digitoxin in buffer, with preservative. Store capped and refrigerated: stable at 2–8°C until expiration date. Recommended usage is within 30 days after opening when stored as indicated.

**LKDG1:** 1 wedge. **LKDG5:** 5 wedges.

### Digitoxin Adjustors (LDGL, LDGH)

Two vials (Low and High), 4 mL each, of digitoxin in processed human serum, with preservative. Stable at 2–8°C for 30 days after opening, or for 6 months (aliquotted) at –20°C.

**LKDG1:** 1 set. **LKDG5:** 2 sets.

## Kit Components Supplied Separately

**LSUBX:** Chemiluminescent Substrate

**LPWS2:** Probe Wash Module

**LKPM :** Probe Cleaning Kit

**LCHx-y:** Sample Cup Holders (barcoded)

**LSCP:** Sample Cups (disposable)

**LSCC:** Sample Cup Caps (optional)

**SDCM:** Bi-level, multi-constituent control

Also Required

Sample transfer pipets, distilled or deionized water, controls.

## Assay Procedure

Note that for optimal performance, it is important to perform all routine maintenance procedures as defined in the IMMULITE or IMMULITE 1000 Operator's Manual.

See the IMMULITE or IMMULITE 1000 Operator's Manual for: preparation, setup, dilutions, adjustment, assay and quality control procedures.

Visually inspect each Test Unit for the presence of a bead before loading it onto the system.

**Recommended Adjustment Interval:**  
2 weeks.

**Quality Control Samples:** Use controls or sample pools with at least two levels (low and high) of digitoxin.

### Therapeutic Range

The following results are reported in the literature for therapeutic and toxic circulating levels of digitoxin.<sup>16</sup>

	ng/mL	nmol/L
Therapeutic Range	10 – 25	13 – 33
Toxic Level	> 45	> 59

Consider these limits as *guidelines* only. Each laboratory should establish its own reference ranges.

### Limitations

Many physiological, pharmacological, pathological and genetic factors may affect the interpretation of results (see the Summary and Explanation section).

In cases of overdosage, specimens should be obtained *before* administering digoxin immune Fab antidote preparations (e.g. Digibind<sup>®</sup>) since these can be expected to interfere with any digitoxin immunoassay procedure. Once such a preparation has been administered, accurate determinations of digitoxin can be made only by specialized techniques (not routinely available in most clinical settings) until the Fab fragments have been eliminated from the body: this takes several days for patients with intact renal function, and a week or longer for patients with renal impairment. In addition to *in vitro* effects, these preparations, administered intravenously, cause a rapid rise in pharmacologically inactive, Fab-bound, total circulating digitoxin that may be detected immunologically.<sup>15</sup>

The presence of Uzara<sup>®</sup> in the serum of patients can result in falsely elevated digitoxin results.

Heterophilic antibodies in human serum can react with the immunoglobulins included in the assay components causing interference with *in vitro* immunoassays. [See Boscato LM, Stuart MC. Heterophilic antibodies: a problem for all immunoassays. Clin Chem 1988;34:27-33.] Samples from patients routinely exposed to animals or animal serum products can demonstrate this type of interference potentially causing an anomalous result. These reagents have been formulated to minimize the risk of interference; however, potential interactions between rare sera and test components can occur. For diagnostic purposes, the results obtained from this assay should always be used in combination with the clinical examination, patient medical history, and other findings.

### Performance Data

See Tables and Graphs for data *representative* of the assay's performance. Results are expressed in ng/mL. (Unless otherwise noted, all were generated on serum samples collected in tubes without gel barriers or clot-promoting additives.)

**Conversion Factor:**  
ng/mL × 1.307 → nmol/L

**Calibration Range:** 5 – 60 ng/mL  
(6.5 – 78 nmol/L).

**Analytical Sensitivity:** 0.65 ng/mL  
(0.85 nmol/L).

**Intraassay Precision (Within-Run):**  
Statistics were calculated for samples from the results of 20 replicates in a single run. (See "Intraassay Precision" table.)

**Interassay Precision (Run-to-Run):**  
Statistics were calculated for samples assayed in 25 different runs. (See "Interassay Precision" table.)

**Specificity:** The antibody is highly specific for digitoxin, with low crossreactivity to other compounds and therapeutic drugs that may be present in patient samples. (See "Specificity" table.)

**Linearity:** Samples were assayed under various dilutions. (See "Linearity" table for representative data.)

**Recovery:** Samples spiked 1 to 19 with three digitoxin solutions (154, 594 and 1,218 ng/mL) were assayed. (See "Recovery" table for representative data.)

**Bilirubin:** Presence of bilirubin in concentrations up to 200 mg/L has no effect on results, within the precision of the assay.

**Hemolysis:** Presence of packed red blood cells in concentrations up to 30  $\mu$ L/mL has no effect on results, within the precision of the assay.

**Alternate Sample Type:** To assess the effect of alternate sample types, blood was collected from 13 volunteers into plain, heparinized and Becton Dickinson SST<sup>®</sup> vacutainer tubes. Equal volumes of the matched samples were spiked with various concentrations of digitoxin, to obtain values throughout the calibration range of the assay, and then assayed by the IMMULITE Digitoxin procedure.

(Heparin) = 0.89 (Serum) + 0.96 ng/mL  
 $r = 0.982$

(SST) = 0.99 (Plain Tubes) + 0.22 ng/mL  
 $r = 0.954$

Means:

14.8 ng/mL (Serum)  
14.2 ng/mL (Heparin)  
14.9 ng/mL (SST)

**Method Comparison:** The assay was compared to DPC's Double Antibody Digitoxin on 139 patient samples. (Concentration range: approximately 5.8 to 68 ng/mL. See graph.) By linear regression:

(IML) = 0.96 (DAb) – 0.55 ng/mL  
 $r = 0.961$

Means:

26 ng/mL (IMMULITE)  
28 ng/mL (DAb)

## References

- 1) Aronson JK. Clinical pharmacokinetics of cardiac glycosides in patients with renal dysfunction. Clin Pharmacokinet 1983;8:155-78.
- 2) Baer DM. Key points for interpretation of drug concentrations: digoxin and digitoxin. In: Baer DM, Dito WR, editors. Interpretations in therapeutic drug monitoring. Chicago: American Society of Clinical Pathologists, 1982: 351-4.
- 3) Bresnahan JF, Vlietstra RE. Digitalis glycosides. Mayo Clin Proc 1979;54:675-84.
- 4) Dito WR. Cardiac glycosides and therapeutic drug monitoring. In: Baer DM, Dito WR, editors. Interpretations in therapeutic drug monitoring. Chicago: American Society of Clinical Pathologists, 1981: 61-73.
- 5) Fenster PE, et al. Digitoxin-quinidine interaction: pharmacokinetic evaluation. Ann Int Med 1980;93:698-701.
- 6) Garty M. Digitoxin elimination reduced during quinidine therapy. Ann Int Med 1981;94:35-7.
- 7)

- 8) Kuemmel HC, et al. Studies to determine individual toxic doses of digitoxin. Munchener Med Wochenschr 1982;124:545-9.
- 9) Kuhlmann J. Sources of digitalis intoxication. Med Klinik 1982;77:39-44.
- 10) Larsen A, Storstein L. Digitoxin kinetics and renal excretion in children. Clin Pharmacol Ther 1983;33:717-27.
- 11) Maier C, Kolenda KD. Digitoxin in the presence of hepatorenal failure. Deutsche Med Wochenschr 1983;108:1475-80.
- 12) Rietbrock N, Alken RG. The therapy of heart failure with digitalis. Deutsche Med Wochenschr 1980;105:1622-8.
- 13) Smith TW. Digitalis in the management of heart failure. Hosp Pract 1984 Mar;19(3):67-92.
- 14) Smith TW, et al. Digitalis glycosides: mechanisms and manifestations of toxicity. Prog Cardiovasc Dis 1984;26:413-58 and 495-540.
- 15) National Committee for Clinical Laboratory Standards. Procedures for the collection of diagnostic blood specimens by venipuncture; approved standard. 4th ed. NCCLS Document H3-A4, Wayne, PA: NCCLS, 1998.
- 16) Digoxin immune Fab. In: McEvoy GK, editor. AHFS Drug Information 92. American Society of Hospital Pharmacists, 1992: 1977-81.
- 17) National Academy of Clinical Biochemistry. Guidelines for therapeutic drug monitoring services. Printed by Durik Advertising, Inc., 1999: 82-83.

## Technical Assistance

In the United States, contact DPC's Technical Services department.  
Tel: 800.372.1782 or 973.927.2828  
Fax: 973.927.4101. Outside the United States, contact your National Distributor.

Manufactured by EURO/DPC Ltd. under a Quality System registered to ISO 13485:2003.

## Tables and Graphs

### Intraassay Precision (ng/mL)

	Mean <sup>1</sup>	SD <sup>2</sup>	CV <sup>3</sup>
1	8.6	0.43	5.0%
2	22	0.86	3.9%
3	46	2.1	4.6%

### Interassay Precision (ng/mL)

	Mean <sup>1</sup>	SD <sup>2</sup>	CV <sup>3</sup>
1	8.9	0.74	8.3%
2	24	1.5	6.3%
3	48	2.8	5.8%

### Specificity

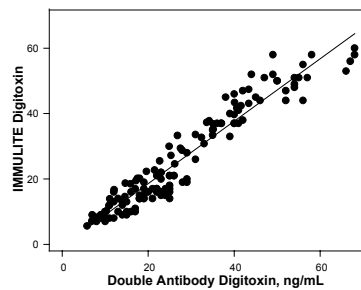
Compound <sup>1</sup>	ng/mL Added <sup>2</sup>	% Cross-reactivity <sup>3</sup>
Digitoxin	—	100%
Digoxin	250	6.9%
Aldosterone	100,000	0.011%
Amikacin	100,000	0.003%
Corticosterone	100,000	0.012%
Cortisol	100,000	0.014%
Cortisone	100,000	0.008%
Dexamethasone	100,000	0.003%
11-Deoxycorticosterone	100,000	0.026%
Hydrocortisone	100,000	0.007%
Estradiol	100,000	0.004%
Estriol	100,000	ND
Methotrexate	100,000	ND
Prednisolone	100,000	0.005%
Prednisone	100,000	0.003%
Pregnenolone	100,000	0.007%
Progesterone	100,000	0.026%
Spirolactone	100,000	0.008%
Testosterone	100,000	0.027%
Tobramycin	100,000	0.005%
Uzara	1,397	2.11%
	2,794	1.96%

ND: not detectable.<sup>4</sup>

### Linearity (ng/mL)

	Dilution <sup>1</sup>	Observed <sup>2</sup>	Expected <sup>3</sup>	%O/E <sup>4</sup>
1	5 in 5	27	—	—
	4 in 5	19	22	86%
	3 in 5	15	16	94%
	2 in 5	9.9	11	90%
	1 in 5	5.3	5.4	98%
2	5 in 5	27	—	—
	4 in 5	21	22	95%
	3 in 5	18	16	113%
	2 in 5	11	11	100%
3	5 in 5	28	—	—
	4 in 5	23	22	105%
	3 in 5	16	17	94%
	2 in 5	12	11	109%
4	5 in 5	31	—	—
	4 in 5	22	25	88%
	3 in 5	17	19	89%
	2 in 5	12	12	100%
	5 in 5	6.8	6.2	110%

### Method Comparison



$$(IML) = 0.96 (DAb) - 0.55 \text{ ng/mL}$$

$$r = 0.961$$

## Recovery (ng/mL)

	Solution <sup>1</sup>	Observed <sup>2</sup>	Expected <sup>3</sup>	%O/E <sup>4</sup>
1	—	13	—	—
	A	18	20	90%
	B	34	42	81%
	C	> 60	73	N/A
2	—	15	—	—
	A	22	22	100%
	B	40	44	91%
	C	> 60	75	N/A
3	—	15	—	—
	A	22	22	100%
	B	44	44	100%
9	C	> 60	75	N/A
4	—	18	—	—
	A	22	25	88%
	B	42	47	89%
	C	> 60	78	N/A
5	—	24	—	—
	A	30	31	97%
	B	48	53	91%
	C	> 60	84	N/A

N/A: not applicable, i.e. observed value exceeds 60 ng/mL.<sup>5</sup>

**Deutsch. Intraassay Precision:** <sup>1</sup>Mittelwert, <sup>2</sup>S (Standardabweichung), <sup>3</sup>CV (Variationskoeffizient). **Interassay Precision:** <sup>1</sup>Mittelwert, <sup>2</sup>S (Standardabweichung), <sup>3</sup>CV (Variationskoeffizient). **Linearity:** <sup>1</sup>Verdünnung, <sup>2</sup>Beobachten (B), <sup>3</sup>Erwarten (E), <sup>4</sup>% B/E, <sup>5</sup>8 in 8. **Recovery:** <sup>1</sup>Lösung, <sup>2</sup>Beobachten (B), <sup>3</sup>Erwarten (E), <sup>4</sup>% B/E, <sup>5</sup>N/A: not applicable, i.e. observed value exceeds 60 ng/mL. **Specificity:** <sup>1</sup>Verbindung, <sup>2</sup>zugesezte Menge, <sup>3</sup>% Kreuzreaktivität, <sup>4</sup>NN: Nicht nachweisbar. **Method Comparison:** Digitoxin: Digitoxin.

**Español. Intraassay Precision:** <sup>1</sup>Media, <sup>2</sup>DS, <sup>3</sup>CV. **Interassay Precision:** <sup>1</sup>Media, <sup>2</sup>DS, <sup>3</sup>CV. **Linearity:** <sup>1</sup>Dilución, <sup>2</sup>Observado (O), <sup>3</sup>Esperado (E), <sup>4</sup>%O/E, <sup>5</sup>8 en 8. **Recovery:** <sup>1</sup>Solución, <sup>2</sup>Observado (O), <sup>3</sup>Esperado (E), <sup>4</sup>%O/E, <sup>5</sup>N/A: not applicable, i.e. observed value exceeds 60 ng/mL. **Specificity:** <sup>1</sup>Compuesto, <sup>2</sup>Cantidad añadida, <sup>3</sup>% Reacción cruzada, <sup>4</sup>ND: no detectable. **Method Comparison:** Digitoxin: Digitoxina.

**Français. Intraassay Precision:** <sup>1</sup>Moyenne, <sup>2</sup>SD, <sup>3</sup>CV. **Interassay Precision:** <sup>1</sup>Moyenne, <sup>2</sup>SD, <sup>3</sup>CV. **Linearity:** <sup>1</sup>Dilution, <sup>2</sup>Observé (O), <sup>3</sup>Attendu (A), <sup>4</sup>%O/A, <sup>5</sup>8 dans 8. **Recovery:** <sup>1</sup>Solution, <sup>2</sup>Observé (O), <sup>3</sup>Attendu (A), <sup>4</sup>%O/A. **Specificity:** <sup>1</sup>Composé, <sup>2</sup>ajouté, <sup>3</sup>Réaction croisée%. <sup>4</sup>ND: non détectable, <sup>5</sup>N/A: not

applicable, i.e. observed value exceeds 60 ng/mL. **Method Comparison:** Digitoxin: Digitoxine.

**Italiano. Intraassay Precision:** <sup>1</sup>Media, <sup>2</sup>SD (Deviazione Standard), <sup>3</sup>CV (Coefficiente di Variazione). **Interassay Precision:** <sup>1</sup>Media, <sup>2</sup>SD (Deviazione Standard), <sup>3</sup>CV (Coefficiente di Variazione). **Linearity:** <sup>1</sup>Diluzione, <sup>2</sup>Osservato (O), <sup>3</sup>Atteso (A), <sup>4</sup>%O/A, <sup>5</sup>8 in 8. **Recovery:** <sup>1</sup>Soluzione, <sup>2</sup>Osservato (O), <sup>3</sup>Atteso (A), <sup>4</sup>%O/A, <sup>5</sup>N/A: not applicable, i.e. observed value exceeds 60 ng/mL. **Specificity:** <sup>1</sup>Composto, <sup>2</sup>quantità aggiunta, <sup>3</sup>Percentuale di Crossreattività, <sup>4</sup>ND: non determinabile. **Method Comparison:** Digitoxin: Digitossina.

**Português. Intraassay Precision:** <sup>1</sup>Média, <sup>2</sup>Desvio padrão, <sup>3</sup>Coefficiente de variação. **Interassay Precision:** <sup>1</sup>Média, <sup>2</sup>Desvio padrão, <sup>3</sup>Coefficiente de variação. **Linearity:** <sup>1</sup>Diluição, <sup>2</sup>Observado (O), <sup>3</sup>Esperado (E), <sup>4</sup>%O/E, <sup>5</sup>8 em 8. **Recovery:** <sup>1</sup>Solução, <sup>2</sup>Observado (O), <sup>3</sup>Esperado (E), <sup>4</sup>%O/E. **Specificity:** <sup>1</sup>Composto, <sup>2</sup>Quantidade adicionada, <sup>3</sup>Percentagem de reacção cruzada, <sup>4</sup>ND: não detectável, <sup>5</sup>N/A: not applicable, i.e. observed value exceeds 60 ng/mL. **Method Comparison:** Digitoxin: Digitoxina.

## Deutsch

### Digitoxin – IMMULITE

**Verwendungszweck:** Zur *in vitro*-Diagnostik unter Verwendung der IMMULITE und IMMULITE 1000 Systeme – zur quantitativen Messung von Digitoxin im Serum in der Überwachung einer medikamentösen Behandlung mit Herzglykosiden.

Artikelnummern:

**LKDG1** (100 Tests)

**LKDG5** (500 Tests)

Testcode: **DGT** Farbe: **rot**

### Klinische Relevanz

Digitoxin ist ein hochwirksames Herzglykosid, das in der Behandlung der Herzinsuffizienz und verschiedener Arrhythmien eingesetzt wird. Es ist bis auf eine Hydroxylgruppe strukturell dem Digoxin identisch. Durch seine geringere Polarität wird Digitoxin vollständiger adsorbiert und zirkuliert in größerem Ausmaß proteingebunden als Digoxin. Digitoxin wird in der Leber sowohl in aktive als auch inaktive Derivate abgebaut. Es hat eine verhältnismäßig lange

Halbwertszeit von 5 bis 7 Tagen und ist durch Nierenfunktionsstörungen (Ausnahme: Nephrose) weitgehend unbeeinflusst.

Ein vorübergehender Spiegelanstieg ist mit der Verteilungsphase assoziiert, nachfolgend kommt es zum kontinuierlichen und allmählichen Abfall des Medikamentenspiegels. Die Blutabnahme zur Spiegelbestimmung sollte deshalb unmittelbar vor der nächsten Medikamentengabe, frühestens jedoch 6 Stunden nach der letzten Dosis erfolgen, um ein Verteilungsgleichgewicht zwischen Plasma und Gewebe zu gewährleisten.

Die Serummessung des Digitoxins ist geeignet, die Patientencompliance zu überwachen und den gewünschten Serumspiegel einzustellen. Besonders wertvoll ist das Monitoring des zirkulierenden Digitoxins bei enterohepatischen oder renalen Komplikationen und im Fall von Ko-Medikation mit Präparaten wie Quinidin u. a., die die Pharmakokinetik des Digitoxins beeinflussen können.

Der Zusammenhang zwischen Digitoxinspiegel und klinischem Effekt kann individuell sehr unterschiedlich sein. Dies wird auch durch die, in der Literatur beschriebenen, Überschneidung von therapeutischem und toxischem Bereich, reflektiert.

Digitoxinspiegel von 10–25 ng/ml werden bei der Mehrheit der Patienten mit einem zufriedenstellenden therapeutischen Effekt beobachtet. Dagegen sind Serumkonzentrationen größer 45 ng/ml typisch für Patienten mit Symptomen einer Digitoxinintoxikation.<sup>2,4,16</sup> Trotzdem können Konzentrationen oberhalb des üblichen therapeutischen Bereiches notwendig sein, um bestimmte Arrhythmien effektiv zu behandeln. Im Gegensatz dazu können Digitoxinspiegel deutlich unter 45 ng/ml u. U. bei Patienten bereits Intoxikationssymptome hervorrufen (z. B. bei gleichzeitig niedrigem Serumkalium). Grundsätzlich gilt: Je höher der Digitoxinspiegel, desto wahrscheinlicher ist das Medikament die Ursache auftretender Intoxikationssymptome. Ist der Spiegel dagegen niedrig, ist dieser Zusammenhang weniger wahrscheinlich.

Serumspiegelbestimmungen sollen die klinische Beurteilung lediglich ergänzen und sie keineswegs ersetzen. Ein einzelner Messwert darf nicht als alleiniges Kriterium für die Entscheidung über therapeutische Effizienz oder Intoxikation herangezogen werden; stets ist der klinische Kontext zu berücksichtigen.

## Methodik

IMMULITE Digitoxin ist ein kompetitiver Festphasen-, Enzym-markierter-, Chemilumineszenz-Immunoassay.

**Inkubationszyklen:** 1 × 30 Minuten

## Probengewinnung

Der Einsatz einer Ultrazentrifuge wird zur Klärung von lipämischen Proben empfohlen.

Bei hämolysierten Proben besteht die Möglichkeit einer unsachgemäßen Handhabung vor Eintreffen im Labor, daher sind die Ergebnisse zurückhaltend zu interpretieren.

Die Blutentnahme soll in Röhrchen ohne Zusätze oder Trenngel erfolgen.

Um irreführend hohe Digitoxin Konzentrationen zu vermeiden, soll die Blutentnahme vor oder mindestens 6 Stunden nach einer Gabe von Herzglykosiden erfolgen.

Die Zentrifugation der Serumproben vor dem völligen Abschluss der Gerinnung kann zu Fibringerinnseln führen. Um fehlerhaften Analyseergebnissen infolge von Gerinnseln vorzubeugen, ist sicherzustellen, dass die Gerinnung vor der Zentrifugation der Proben vollständig abgeschlossen ist. Insbesondere Proben von Patienten unter Antikoagulantien-therapie können eine verlängerte Gerinnungszeit aufweisen.

Blutentnahmeröhrchen von verschiedenen Herstellern können differierende Werte verursachen. Dies hängt von den verwendeten Materialien und Additiven (Gel oder physische Trennbarrieren, Gerinnungsaktivatoren und /oder Antikoagulantien) ab.

IMMULITE/IMMULITE 1000 Digitoxin sind nicht mit allen möglichen Röhrchenvariationen ausgetestet worden. Details der getesteten Röhrchenarten sind

dem Kapitel "Alternative Probenarten" zu entnehmen.

**Erforderliche Menge:** 20 µl Serum.  
(Inhalt der Probenröhrchen muss mindestens 100 µl über der erforderlichen Gesamtmenge liegen.)

**Lagerung:** 7 Tage bei 2–8°C, oder  
2 Monate bei –20°C.

## Hinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Zur *In-vitro*-Diagnostik.

**Reagenzien:** Bei 2–8°C lagern. Unter Einhaltung der geltenden gesetzlichen Vorschriften entsorgen.

Die generell geltenden Vorsichtsmaßnahmen sind einzuhalten und alle Komponenten als potenziell infektiös zu behandeln. Alle aus menschlichem Blut gewonnenen Materialien wurden auf Syphilis, Antikörper gegen HIV-1 und HIV-2, Hepatitis-B-Oberflächenantigen und Hepatitis-C-Antikörper untersucht und negativ befundet.

Bestimmten Komponenten wurde Natriumazid (<0,1 g/dl) hinzugefügt. Um die Bildung von explosiven Metallaziden in Blei- und Kupferrohren zu vermeiden, sollten die Reagenzien nur zusammen mit großen Wassermengen in die Kanalisation gespült werden.

**Chemilumineszenz-Substrat:**  
Kontamination und direkte Sonneneinstrahlung vermeiden. Siehe Packungsbeilage:

**Wasser:** Destilliertes oder deionisiertes Wasser verwenden.

## Im Lieferumfang enthalten

Die Komponenten sind aufeinander abgestimmt. Die Barcode-Etiketten werden für den Assay benötigt.

### Digitoxin Testeinheiten (LDG1)

Jede mit Barcode-Etikette versehene Einheit enthält eine Polystyrol-Kugel, beschichtet mit Antikörpern gegen Digitoxin (polyklonal, Kaninchen). Gekühlt (2–8°C) haltbar bis zum angegebenen Verfallsdatum.

**LKDG1:** 100 Testeinheiten.  
**LKDG5:** 500 Testeinheiten.

Verpackte Testeinheiten vor dem Öffnen stehen lassen, bis sie Raumtemperatur erreicht haben. Oben entlang der Kante aufschneiden, ohne den Plastikverschluss zu beschädigen. Verpackungen wieder dicht verschließen, damit der Inhalt trocken bleibt.

### Behälter für Digitoxin –Reagenzien (LDG2)

Barcodiert. 7,5 ml mit alkalischer Phosphatase (Rinderkalbsdarm) konjugiertes polyklonales anti-Digitoxin (Kaninchen) in einem Puffer (mit Konservierungsmittel). Verschlöschen und gekühlt aufbewahren: Gekühlt (2–8°C) haltbar bis zum angegebenen Verfallsdatum. Bei entsprechender Lagerung beträgt die empfohlene Aufbrauchsfrist nach dem Öffnen 30 Tage.  
**LKDG1:** 1 Behälter.  
**LKDG5:** 5 Behälter.

### Digitoxin – Kalibratoren (LDGL, LDGH)

Zwei Fläschchen (Low und High), jeweils mit 4,0 ml Digitoxin in verarbeitetem Humanserum (mit Konservierungsmittel). 30 Tage nach dem Öffnen bei 2–8°C oder 6 Monate bei –20°C haltbar.  
**LKDG1:** 1 Set.  
**LKDG5:** 2 Sets.

## Separat erhältliche Testsystem-Komponenten

**LSUBX:** Chemilumineszenz-Substrat

**LPWS2:** Pipettenwaschlösung

**LKPM:** Pipettenreinigungsset

**LCHx-y:** Halterungen für die Probenschalen (mit Barcodierung)

**LSCP:** Probenschalen (Einwegartikel)

**LSCC:** Verschlüsse für die Probenschalen (optional)

**SDCM:** Multikomponentenkontrolle in zwei Konzentrationen

Ebenfalls benötigt  
Transferpipetten für die Proben;  
destilliertes bzw. deionisiertes Wasser;  
Kontrollen.

## Testdurchführung

Für eine optimale Funktion des Gerätes ist unbedingt zu beachten, dass die Wartungen, wie im IMMULITE oder IMMULITE 1000-Handbuch beschrieben, regelmäßig durchgeführt werden.

Das Handbuch für das IMMULITE bzw. IMMULITE 1000 enthält die Anweisungen für: Vorbereitung, Geräteeinstellungen, Verdünnungen, Kalibrierung, Testdurchführung und Qualitätskontrollen.

Überprüfen Sie jede Testeinheit auf das Vorhandensein der Polystyrol-Kugel vor dem Einsetzen in das Gerät.

**Empfohlenes Kalibrationsintervall:**  
2 Wochen.

**Qualitätskontrollseren:** Kontrollen oder Pool-Seren mit Digitoxin in mindestens zwei Konzentrationen (niedrig und hoch) verwenden.

### Therapeutischer Bereich

Die folgenden therapeutischen und toxischen Serumspiegel werden in der Literatur berichtet.<sup>16</sup>

	ng/ml	nmol/l
Therapeutischer Bereich	10 – 25	13 – 33
Toxischer Bereich	> 45	> 59

Diese Grenzwerte sind lediglich als *Richtlinien* aufzufassen. Jedes Labor sollte seine eigenen Referenzbereiche etablieren.

### Grenzen der Methode

Die Interpretation der Ergebnisse kann durch physiologische, pharmakologische, pathologische und genetische Faktoren beeinflusst werden (siehe „Klinische Relevanz“).

Im Falle einer Digitalis-Überdosierung des Patienten sollte die Probe vor der Gabe von Digitalis-Antitoxin wie Digitalis-Antidot-BM® o.ä. erfolgen, da die hierin enthaltenen Fab-Antikörperfragmente den Immunoassay beeinflussen können.

Zusätzlich zu den in vitro Effekten führt die Gabe von Fab Fragmenten zum schnellen Anstieg des pharmakologisch inaktiven, Fab-gebundenen, zirkulierenden Gesamt-Digoxin, welches evtl. von Immunoassays detektiert werden kann.<sup>15</sup>

Die Einnahme des Medikamentes Uzara® kann zu falsch erhöhten Digitoxin-Werten führen.

Heterophile Antikörper in Humansenen können mit Immunglobulinen aus den Assaykomponenten reagieren und

Interferenzerscheinungen innerhalb des in vitro Immunoassays verursachen. (Clin. Chem. 1988;34:27-33) Proben von Patienten, die häufig mit Tier- bzw. Tierserumprodukten zu tun haben, können die erwähnten Interferenzen verursachen und zu anomalen Resultaten führen. Die verwendeten Reagenzien sind so konzipiert, dass das Risiko einer Interferenz mit den zu messenden Proben minimiert ist. Dennoch können potentiell Interaktionen zwischen seltenen Seren und den Testkomponenten auftreten. Zu diagnostischen Zwecken sollten die mit dem Assay erhaltenen Ergebnisse immer in Kombination mit der klinischen Untersuchung, der Patientenanamnese und anderen Befunden gesehen werden.

### Leistungsdaten

Siehe Tabellen und Grafiken mit *repräsentativen* Daten für den Assay. Die Ergebnisse sind als ng/ml ausgedrückt. (Alle Daten wurden – sofern nicht anders angegeben – aus Serumproben in Röhrchen ohne Gelbarrieren oder gerinnungsfördernde Zusätze gewonnen.)

**Umrechnungsfaktor:**  
ng/ml × 1,307 → nmol/l

**Messbereich:** 5 – 60 ng/ml  
(6,5 – 78 nmol/l).

**Analytische Sensitivität:** 0,65 ng/ml  
(0,85 nmol/l).

**Präzision im einzelnen Testansatz (intraassay):** Statistik aus einem einzelnen Testansatz mit 20 Einzelmessungen (siehe Tabelle „Intraassay Precision“).

**Präzision zwischen Testansätzen (interassay):** Statistik aus 25 verschiedenen Testansätzen (siehe Tabelle „Interassay Precision“).

**Spezifität:** Der Antikörper ist hochspezifisch für Digitoxin mit niedriger Kreuzreaktivität zu anderen endogenen Substanzen und Medikamenten, die in Patientenserum vorkommen können (siehe Tabelle „Specificity“).

**Linearität:** Proben wurden in verschiedenen Verdünnungen getestet. (Repräsentative Daten entnehmen Sie bitte der Tabelle „Linearity“.)

**Wiederfindung:** Die getesteten Proben waren mit drei Digitoxin-Lösungen 1:19 versetzt (154, 594 und 1 218 ng/ml).

(Repräsentative Daten entnehmen Sie bitte der Tabelle „Recovery“.)

**Bilirubin:** Bilirubin hat in Konzentrationen bis zu 200 mg/l keinen Einfluss auf die Ergebnisse, der größer als die Impräzision des Assays selbst ist.

**Hämolyse:** Erythrozytenkonzentrate haben in Konzentrationen bis zu 30 µl/ml keinen Einfluss auf die Messung, der größer als die Impräzision des Assays selbst ist.

**Alternativer Probentyp:** Um die Auswirkungen von verschiedenen Probenarten zu untersuchen, wurde Blut von 13 Freiwilligen in Röhrchen ohne Additiva, in Heparin- und Becton Dickinson SST<sup>®</sup> Vacutainer-Röhrchen gesammelt. Gleiche Volumina der jeweiligen Proben wurden mit verschiedenen Konzentrationen an digitoxin versetzt, um Werte im gesamten Kalibrationsbereich zu erhalten, und die Proben anschließend mit dem IMMULITE Assay für Digitoxin gemessen.

(Heparin) = 0,89 (Serum) + 0,96 ng/ml  
r = 0,982

(SST) = 0,99 (einfachen Röhrchen) + 0,22 ng/ml  
r = 0,954

Mittelwerte:  
14,8 ng/ml (Serum)  
14,2 ng/ml (Heparin)  
14,9 ng/ml (SST)

**Methodenvergleich:** Der Assay wurde unter Verwendung von 139 Patientenproben mit dem Digitoxin Doppelantikörper RIA der DPC verglichen. (Konzentrationsbereich ca. 5,8–68 ng/ml. Siehe Grafik.) Berechnung der linearen Regression:

(IML) = 0,96 (DAb) – 0,55 ng/ml  
r = 0,961

Mittelwert:  
26 ng/ml (IMMULITE)  
28 ng/ml (DAb)

## Anwendungsberatung

Bei Rückfragen wenden Sie sich bitte an Ihre DPC Niederlassung.

Hergestellt von Euro/DPC Ltd. unter dem Qualitätssystem ISO 13485:2003.

---

## Español

---

### IMMULITE Digoxina

**Utilidad del análisis:** Para su uso en el diagnóstico *in vitro* con los analizadores IMMULITE e IMMULITE 1000 para la medición cuantitativa de digoxina en suero, como una ayuda en el seguimiento de la administración terapéutica de este cardioglicósido.

Referencia: **LKDG1** (100 tests),  
**LKDG5** (500 tests)  
Código del Test: **DGT**  
Código de Color: **Rojo**

### Resumen y Explicación del Test

La digitoxina es un glicósido cardíaco de larga duración, usado en el tratamiento de fallos cardíacos congestivos y en determinadas arritmias. Es estructuralmente idéntica a la digoxina excepto por la ausencia de un único grupo hidroxilo. Al ser menos polar, la digitoxina se absorbe más completamente y circula a mayor cantidad unida a proteínas. En el hígado, es metabolizada tanto en su forma activa como no activa. La digitoxina tiene una vida media más larga entre 5 y 7 días y, excepto en los síndromes nefróticos, no es afectada por las disfunciones renales.

Presenta un pico de concentración está asociado a su administración; luego, los niveles circulantes muestran un decaimiento sostenido y gradual. Por ello, las muestras de sangre para el análisis de digitoxina deben recogerse justo antes de la siguiente dosis — o en cualquier caso no más tarde de 6 horas después de la dosis previa — para permitir que los niveles plasmáticos y tisulares alcancen el equilibrio.

Las determinaciones séricas pueden ayudar en la verificación y en el ajuste de la dosis para alcanzar la concentración plasmática deseada. El seguimiento de los niveles circulantes de digitoxina es de especial interés cuando existen complicaciones enterohepáticas o renales, y durante la administración conjunta de determinados medicamentos como las

quinidina, que pueden afectar la farmacocinética de la digitoxina.

Se debe recordar, no obstante, que la relación entre los niveles circulantes y la respuesta clínica varía considerablemente de un individuo a otro dependiendo de múltiples factores que entran en juego. Esto se refleja en el solapamiento de rangos terapéuticos y tóxicos que se recogen en la bibliografía.

Así, niveles circulantes de aproximadamente 10 a 25 ng/ml se observan en la mayoría de los pacientes que muestran una respuesta satisfactoria al tratamiento con digitoxina, mientras que niveles superiores a 45 ng/ml son típicos de pacientes con síntomas de toxicidad por digitoxina.<sup>2,4,16</sup> Aunque concentraciones superiores al rango terapéutico convencional pueden requerirse para el control de ciertas arritmias. Al contrario, niveles circulantes inferiores a 45 ng/ml pueden generar síntomas de toxicidad en pacientes más sensibles a la acción de esta droga, por ejemplo, un nivel muy bajo de potasio. Aún así, lo más probable es atribuir los síntomas clínicos de la toxicidad al fármaco cuando el nivel circulante de éste es alto y menos probable cuando el nivel es más bajo.

Las determinaciones séricas deben ayudar al juicio clínico, no sustituirle. Un valor aislado no debe usarse como el único criterio para asegurar la eficacia o toxicidad de la dosis, debería interpretarse en el contexto total de la historia clínica del paciente.

### Principio del análisis

IMMULITE/IMMULITE 1000 Digitoxina es un enzimoimmunoanálisis quimioluminiscente en fase sólida, competitivo.

**Ciclos de incubación:** 1 × 30 minutos.

### Recogida de la muestra

Se recomienda el uso de una ultracentrífuga para aclarar las muestras lipémicas.

Las muestras hemolizadas podrían indicar una mala manipulación de la muestra antes de ser recibida por el laboratorio; en este caso, los resultados deben interpretarse con precaución.

Recoger la muestra en tubo sin anticoagulantes o en tubos heparinizados, y separar el suero de las células. La hora de la recogida debe ser anotada.

Para evitar errores con resultados elevados de digitoxina, las muestras de los pacientes deben ser extraídas inmediatamente antes de la dosis siguiente — o en cualquier caso, no antes de 6 horas después de la administración de este glicósido cardíaco.

La centrifugación de las muestras de suero antes de que se forme el coágulo puede ocasionar la presencia de fibrina. Para evitar resultados erróneos debidos a la presencia de fibrina, asegurarse que se ha formado el coágulo completamente antes de centrifugar las muestras. Algunas muestras, particularmente aquellas de pacientes sometidos a terapia anticoagulante, pueden requerir mayor tiempo de coagulación.

Los tubos para recoger sangre de distintos fabricantes pueden producir valores diferentes, dependiendo del material del tubo y de los aditivos, incluyendo barreras de gel o barreras físicas, activadores de la coagulación y/o anticoagulantes. El Digitoxin IMMULITE/IMMULITE 1000 no ha sido analizado con todos los distintos tipos de tubos. Para obtener detalles sobre los tipos de tubos que se han analizado, consulte la sección de Tipos de Muestras Alternativas.

**Volumen requerido:** 20 µl de suero. (El recipiente de la muestra debe contener, como mínimo, 100 µl más que el volumen total requerido).

**Conservación:** 2–8°C durante 7 días, o hasta 2 meses a –20°C.

### Advertencias y precauciones

Para uso diagnóstico *in vitro*.

**Reactivos:** Mantener a 2–8°C. Desechar de acuerdo con las normas aplicables.

Siga las precauciones universales y manipule todos los componentes como si fueran capaces de transmitir agentes infecciosos. Los materiales derivados de sangre humana han sido analizados y son negativos para sífilis; para anticuerpos frente al HIV 1 y 2; para el antígeno de superficie de hepatitis B y para los anticuerpos de hepatitis C.

Se ha usado Azida sodica, en concentraciones menores de 0,1 g/dl, como conservante. Para su eliminacion, lavar con grandes cantidades de agua para evitar la constitucion de residuos de azidas metalicas, potencialmente explosivas, en las canerias de cobre y plomo.

**Sustrato quimioluminiscente:** evite la contaminación y exposición a la luz directa del sol. (Ver el protocolo.)

**Agua:** Use agua destilada o desionizada.

### Materiales Suministrados

Los componentes representan un juego completo. Las etiquetas incluidas en la caja son necesarias para el ensayo.

#### Unidades de análisis de Digitoxina (LDG1)

Cada unidad etiquetada con código de barras contiene una bola recubierta de anticuerpos policlonales de conejo digitoxina. Estable a 2–8°C hasta la fecha de caducidad.

**LKDG1:** 100 unidades.

**LKDG5:** 500 unidades.

Espere a que las bolsas de las unidades de análisis alcancen la temperatura ambiente antes de abrirlas. Ábralas cortando por el extremo superior, dejando el borde del cierre de cremallera intacto. Vuelva a cerrar las bolsas herméticamente para protegerlas de la humedad.

#### Vial de reactivo de Digitoxina (LDG2)

Con código de barras. 7,5 ml de fosfatasa alcalina (de intestino de ternera) conjugada con digitoxina en solución tampon, con conservante. Guardar tapado y refrigerado: estable a 2–8°C hasta la fecha de caducidad. Se recomienda utilizarlo antes de que pasen 30 días después de abrirlo cuando se guarda según lo indicado.

**LKDG1:** 1 vial. **LKDG5:** 5 viales.

#### Ajustadores de Digitoxina (LDGL, LDGH)

Dos viales (bajo y alto), cada uno con 4 ml, de Digitoxina en suero humano procesado, con conservante. Estable a 2–8°C durante 30 días después de abrise o estable a –20°C durante 6 meses.

**LKDG1:** 1 juego.

**LKDG5:** 2 juegos.

### Componentes del kit que se suministran por separado

**LSUBX:** Sustrato quimioluminiscente

**LPWS2:** Lavado de sonda

**LKPM:** Kit de limpieza de sonda

**LCHx-y:** Soportes de recipientes de muestras (con códigos de barras)

**LSCP:** Recipientes de muestras (desechables)

**LSCC:** Tapas para los recipientes de muestras (opcionales)

**SDCM:** Módulo Control de Drogas del Suero

También necesarios

Pipetas de transferencia de muestras; agua destilada o desionizada; controles.

### Ensayo

Aviso: para obtener el funcionamiento óptimo, es importante realizar todos los procedimientos del mantenimiento general según lo definido en el manual del operador de IMMULITE o IMMULITE 1000.

Ver el Manual del Operador del IMMULITE o IMMULITE 1000 para: preparación, procesamiento, diluciones, ajuste, procedimientos de ensayo y control de calidad.

Inspeccionar visulamente cada unidad de rección para asegurarse de que hay una bola antes de introducirla en el Sistema.

**Intervalo de ajuste recomendado:** 2 semanas.

**Muestras de Control de calidad:** Use controles o pools de muestras con dos niveles diferentes, como mínimo, de digitoxina (bajo y alto).

### Intervalo Terapéutico

La literatura informa de los resultados siguientes, para valores circulantes tóxicos y terapéuticos.<sup>16</sup>

	ng/ml	nmol/l
Intervalo terapéutico	10 – 25	13 – 33
Nivel tóxica	> 45	> 59

Estos límites han de considerarse sólo como una guía. Cada laboratorio deberá

establecer sus propios intervalos de referencia.

### Limitaciones

Muchos factores fisiológicos, farmacológicos, patológicos y genéticos pueden afectar la interpretación de los resultados (ver la sección Resumen y Explicación del Test).

En casos de sobredosis, las muestras deben recogerse antes de ser administrado el antídoto anti-digoxina (e.g. Digibind®) ya que puede interferir en el inmunoanálisis de digitoxina. Una vez que esta preparación haya sido administrada, las determinaciones de digitoxina deben realizarse por técnicas especializadas (no disponibles en la mayoría de los Centros clínicos) hasta que los fragmentos de anticuerpo se hayan eliminado del cuerpo: varios días para pacientes con su función renal inalterada y una semana o más para pacientes con fallo renal. Además de los efectos *in vitro*, estas preparaciones, administradas intravenosamente, causan una rápida inactivación farmacológica de la digitoxina circulante pero que puede ser detectada inmunológicamente.<sup>15</sup>

La presencia de Uzara® en el suero de los pacientes puede generar unos resultados de digitoxina falsamente elevados.

Los anticuerpos heterofílicos en el suero humano pueden reaccionar con las inmunoglobulinas de los componentes del ensayo provocando interferencias con los inmunoanálisis *in vitro*. [Ver Boscato LM, Stuart MC. Heterophilic antibodies: a problem for all immunoassays. Clin Chem 1988;34:27-33.] Las muestras de los pacientes que frecuentemente están expuestos a animales o a productos séricos animales pueden presentar este tipo de interferencia que potencialmente ocasione un resultado anómalo. Estos reactivos han sido formulados para minimizar el riesgo de interferencia, no obstante, pueden darse interacciones anómalas entre sueros conflictivos y los componentes del ensayo. Con fines de diagnóstico, los resultados obtenidos con este ensayo siempre deben ser usados en combinación con el examen clínico, la historia médica del paciente y cualquier otro dato clínico relevante.

### Características analíticas

Para ver resultados *representativos* de las cualidades del ensayo, consulte las tablas y los gráficos. Los resultados se expresan en ng/ml. (A no ser que se indique lo contrario, todos los resultados fueron generados en muestras de suero recogidas en tubos sin geles o activadores de la coagulación).

#### Factor de Conversión:

ng/ml × 1,307 → nmol/l

**Intervalo de calibración:** : 5 – 60 ng/ml (6,5 – 78 nmol/L).

**Sensibilidad:** 0,65 ng/ml (0,85 nmol/l).

**Precisión intraensayo (dentro de una tanda):** Se han calculado datos estadísticos para las muestras a partir de los resultados de 20 replicados en una sola tanda. (Véase la tabla "Intraassay Precision").

**Precisión entre ensayos (de una tanda a otra):** Se han calculado datos estadísticos para las muestras analizadas en 32 tomas distintas. (Véase la tabla de "Interassay Precision").

**Especificidad:** El anticuerpo es altamente específico para digitoxina, con muy baja reactividad cruzada con otros componentes y drogas terapéuticas que puedan estar presentes en las muestras de los pacientes. (Véase la tabla "Specificity").

**Linealidad:** las muestras fueron analizadas con varias diluciones. (Véase la tabla "Linearity" para resultados representativos).

**Recuperación:** Se han analizado las muestras cargadas 1 a 19 con tres soluciones de digitoxina (154, 594 y 1 218 ng/ml). (Ver la tabla "Recovery" para resultados representativos.)

**Bilirrubina:** La presencia de bilirrubina, en concentraciones hasta 200 mg/l, no tienen ningún efecto sobre los resultados en términos de precisión.

**Hemolisis:** La presencia de eritrocitos hasta concentraciones de 30 µL/ml no tiene efecto en los resultados, en lo concerniente a la precisión del ensayo.

**Tipo de Muestra Alternativa:** para evaluar el efecto de los diferentes tipos de muestras alternativas, se recogió sangre de 13 voluntarios en tubos normales,

tubos con Heparina y tubos vacutainer SST<sup>®</sup> de Becton Dickinson. Volúmenes iguales de las diferentes muestras fueron sobrecargadas con diferentes concentraciones de digitoxina, con la finalidad de cubrir todo el rango de calibración del ensayo, y procesadas con el procedimiento Digitoxina IMMULITE.

(Heparina) = 0,89 (Suero) + 0,96 ng/ml  
r = 0,982

(SST) = 0,99 (tubos simples) + 0,22 ng/ml  
r = 0,954

Medias:

14,8 ng/ml (Suero)  
14,2 ng/ml (Heparina)  
14,9 ng/ml (SST)

**Comparación de los métodos:** El ensayo se ha comparado con el ensayo con Doble Anticuerpo de Digitoxina de DPC en 139 muestras de pacientes. (Intervalo de concentración: aproximadamente 5,8 a 68 ng/ml. Ver la gráfica). Por regresión lineal:

(IMMULITE) = 0,95 (DA) – 0,5 ng/ml  
r = 0,961

Medias:

26 ng/ml (IMMULITE)  
28 ng/ml (DA)

## Asistencia técnica

Contactécese con su Distribuidor Nacional.

Fabricado por EURO/DPC Ltd. bajo un Sistema de Calidad acorde con la ISO 13485:2003.

---

## Français

---

### Digitoxine

**Domaine d'utilisation :** dosage quantitatif de la digitoxine dans le sérum. Ce test est réservé à un usage *in vitro* avec l'Analyseur IMMULITE et de IMMULITE 1000, et constitue une aide pour l'administration thérapeutique de ce cardioglycoside.

Référence catalogue : **LKDG1** (100 tests), **LKDG5** (500 tests)

Code produit : **DGT**.  
Code couleur : **rouge**

### Introduction

La digitoxine est un glycoside cardiaque à durée d'action prolongée, utilisé pour le

traitement de l'insuffisance cardiaque congestive et pour certaines arythmies. Sa structure est identique à celle de la digoxine hormis l'absence d'un groupement hydroxyle. Etant moins polaire, la digitoxine est absorbée plus complètement et circule dans une bien plus grande mesure liée à une protéine porteuse. Dans le foie, elle est complètement métabolisée, sous formes active et inactive. La digitoxine a comparativement une demi-vie assez longue, de 5 à 7 jours et, hormis dans le cas du syndrome néphrotique, elle est peu affectée par un dysfonctionnement rénal.

Un pic transitoire est associé à la phase de distribution, après quoi la concentration circulante connaît une diminution constante et très progressive. Les prélèvements sanguins pour le dosage de la digitoxine doivent donc être réalisés juste avant l'administration d'une nouvelle dose et, en aucun cas, moins de 6 h après la dernière dose, afin que les concentrations tissulaire et plasmatique aient eu le temps de s'équilibrer.

Le dosage sérique peut aider à évaluer l'observance thérapeutique et à ajuster la posologie pour parvenir à la concentration plasmatique souhaitée. Le suivi de la concentration de digitoxine circulante est particulièrement intéressant quand des complications rénale ou entérohépatique existent, ou lors de traitements associés à des médicaments comme la quinidine, qui sont susceptibles d'influer sur la pharmacocinétique de la digitoxine.

Néanmoins, il faudra se rappeler que la relation entre la concentration circulante et la réponse clinique varie beaucoup d'un individu à l'autre, en raison des nombreux paramètres mis en jeu. Ceci est reflété par le chevauchement considérable des concentrations toxiques et des concentrations thérapeutiques citées dans la littérature.

Ainsi, des taux de digitoxine circulante d'environ 10 à 25 ng/ml sont observés chez la plupart des patients pour lesquels on obtient une réponse satisfaisante à la digitoxine, cependant que des taux supérieurs à 45 ng/ml sont habituels chez les patients qui présentent des signes de toxicité à la digitoxine.<sup>2,4,16</sup> Mais des concentrations supérieures aux concentrations thérapeutiques usuelles

peuvent être nécessaires pour traiter certaines arythmies. Inversement, des concentrations plasmatiques pourtant bien inférieures à 45 ng/ml peuvent donner lieu à des symptômes de toxicité chez des patients sensibilisés à l'action de la molécule, dans le cas, par exemple, d'une kaliémie abaissée. Quoi qu'il en soit, plus le taux de digitoxine circulante est élevé, plus la probabilité est grande que des manifestations cliniques de toxicité soient imputables à la molécule, et moins ce taux est élevé, moins la probabilité est grande.

Le dosage sérique devra venir compléter l'appréciation clinique et non s'y substituer. Une valeur isolée ne devra pas être utilisée comme seul critère d'appréciation de l'efficacité ou de la toxicité, elle devra toujours être replacée dans son contexte clinique.

### Principe du test

IMMULITE/IMMULITE 1000 Digitoxine est un immunodosage enzymatique chimiluminescent par compétition en phase solide.

**Cycles d'incubation :** 1 × 30 minutes.

### Recueil des échantillons

Il est recommandé de clarifier les échantillons hyperlipémiques par ultracentrifugation.

Des échantillons hémolysés peuvent être révélateurs d'une préparation inadéquate du prélèvement avant son envoi au laboratoire ; il faudra donc interpréter les résultats avec prudence.

Recueil des échantillons sur tubes secs (sans anticoagulant) ou héparinés, et séparer le plasma des cellules. Noter l'heure de prélèvement.

Pour éviter des mesures trompeuses révélant une concentration élevée de digitoxine, les échantillons devront être prélevés juste avant une nouvelle administration du produit et en aucun cas, moins de 6 h après la dernière dose, afin que les concentrations tissulaire et plasmatique aient eu le temps de s'équilibrer.

La centrifugation des échantillons sériques avant la formation complète du caillot peut entraîner la présence de fibrine. Pour éviter les résultats erronés

dûs à la présence de fibrine, s'assurer de la formation complète du caillot avant de centrifuger les échantillons. Certains échantillons, en particulier ceux provenant de patients sous anti-coagulants, peuvent nécessiter un temps plus long pour la formation du caillot.

Des tubes pour prélèvements sanguins provenant de fabricants différents peuvent donner des résultats différents, selon les matériaux et additifs utilisés, y compris gels ou barrières physiques, activateurs de la coagulation et/ou anticoagulants. Le coffret Digitoxine IMMULITE/IMMULITE 1000 n'a pas été testé sur tous les types de tubes possibles. Veuillez consulter le chapitre intitulé Autres Types d'Échantillons pour plus de renseignements sur les tubes qui ont été évalués.

**Volume nécessaire :** 20 µl de sérum. (La cupule à réaction doit pouvoir contenir au moins 100 µl de plus que le volume total nécessaire.)

**Conditions de conservation :**  
7 jours à +2°C/+8°C ou 2 mois à -20°C.

### Précautions d'emploi

Réservé à un usage diagnostique *in vitro*.

**Réactifs :** conserver les réactifs à +2°/+8 °C. Eliminer les déchets conformément à la réglementation en vigueur.

Respecter les précautions d'emploi et manipuler tous les composants du coffret comme des produits potentiellement infectieux. Les réactifs dérivés de produits humains et utilisés dans ce coffret ont subi un test sérologique pour la Syphilis et des tests de dépistage pour les anticorps anti-VIH1 et 2, anti-VHC et pour l'antigène de surface de l'hépatite B, qui se sont tous avérés négatifs.

De l'azide de sodium à des concentrations inférieures à 0,1 g/dl a été ajouté comme conservateur ; lors de l'élimination, l'évacuer avec de grandes quantités d'eau pour éviter une accumulation d'azides métalliques explosifs dans les canalisations.

**Substrat chimiluminescent :** éviter les contaminations et l'exposition directe à la lumière solaire (voir la fiche technique).

**Eau :** utiliser uniquement de l'eau distillée ou désionisée.

## Matériel fourni

Les composants de la trousse ne peuvent être utilisés que conjointement. Les étiquettes à l'intérieur du coffret sont nécessaires au dosage.

### Tests unitaires Digitoxine (LDG1)

Chaque test unitaire à code-barre contient une bille revêtue d'anticorps polyclonal de lapin dirigé contre la digitoxine. Stable à +2°C/+8°C jusqu'à la date de péremption. **LKDG1**: 100 unités. **LKDG5**: 500 unités.

Porter les sachets à température ambiante avant d'ouvrir. Ouvrir le sachet avec des ciseaux en préservant le dispositif de fermeture. Refermer les sachets pour les protéger de l'humidité.

### Cartouche à réactif Digitoxine (LDG2)

Avec code-barres. 7,5 ml de solution tamponnée de phosphatase alcaline d'intestins de veau conjuguée à la digitoxine en tamponné, avec conservateur. Conserver bouché et réfrigéré : stable à +2°/ +8°C jusqu'à la date de péremption. A utiliser de préférence dans les 30 jours qui suivent l'ouverture, si les recommandations de stockage sont respectées.

**LKDG1**: 1 cartouche.

**LKDG5**: 5 cartouches.

### Ajusteurs Digitoxine (LDGL, LDGH)

Deux flacons (« haut » et « bas ») de 4 ml chacun, de digitoxine dans du sérum humain prétraité, avec conservateur.

Stable à +2°/ +8°C pendant 30 jours après ouverture, ou 6 mois (aliquoté) à -20°C.

**LKDG1**: 1 jeu. **LKDG5**: 2 jeux.

## Composants du coffret fournis séparément

**LSUBX** : Substrat chimiluminescent

**LPWSM** : Solution de lavage

**LKPM** : Coffret de décontamination de l'aiguille de prélèvement

**LCHx-y** : portoirs à cupules à réaction (avec code-barre)

**LSCP** : cupules à réaction (à usage unique)

**LSCC** : bouchons pour cupules à réaction (optionnel)

**SDCM** : Contrôle multiparamétrique à deux niveaux de concentration

Egalement requis

Pipettes de transfert à échantillon ; eau distillée ou désionisée ; témoins.

## Protocole de dosage

Noter que pour des performances optimales, il est important de réaliser toutes les procédures de maintenance de routine selon les instructions du Manuel d'Utilisation de l'IMMULITE ou de l'IMMULITE 1000.

Voir le manuel d'utilisation de l'IMMULITE ou de l'IMMULITE 1000 pour la préparation, le démarrage du système, les ajustements, le dosage et les procédures de contrôle de qualité.

Vérifier visuellement que chaque Unité-Test contient bien une bille avant de la charger dans l'automate.

**Intervalle d'ajustement recommandé** : 2 semaines.

### Echantillons pour le contrôle de qualité :

Utiliser des contrôles ou des pools de sérums avec au moins deux niveaux de concentration (faible ou élevé) d'igotoxine.

## Concentrations Thérapeutiques

Les résultats suivants sont rapportés dans la littérature pour les concentrations thérapeutique et toxique circulantes de digitoxine.<sup>16</sup>

	ng/ml	nmol/l
Concentrations thérapeutiques	10 – 25	13 – 33
Taux de toxicité	> 45	> 59

Utiliser ces valeurs à *titre indicatif* uniquement. Chaque laboratoire devrait établir ses propres valeurs de référence.

## Limites

De nombreux facteurs d'ordre physiologique, pharmacologique, pathologique ou génétique sont susceptibles d'influer sur l'interprétation des résultats (se reporter à la section « Présentation générale »).

En cas de surdosage, les prélèvements devront être réalisés avant administration d'un antidote à base de fragments Fab anti-digitoxine (Digibind<sup>®</sup>, par exemple), dans la mesure où ces derniers

interféreront avec n'importe quelle méthode d'immunodosage de la digitoxine. Une fois qu'une telle préparation a été administrée, un dosage précis de la digitoxine ne peut être obtenu que par des techniques spécialisées (qui ne sont pas disponibles en routine dans la plupart des services hospitaliers) jusqu'à ce que les fragments Fab aient totalement été éliminés : ceci prend plusieurs jours chez des patients ayant une fonction rénale intacte et une semaine ou plus en cas d'insuffisance rénale. En plus de leurs effets *in vitro*, ces préparations administrées en intraveineuse occasionnent une élévation rapide de la digitoxine totale circulante liée aux fragments Fab, qui est biologiquement inactive mais peut être détectée par une méthode immunologique.<sup>15</sup>

La présence d'Uzara® dans le sérum de patients peut entraîner des résultats faussement élevés en Digitoxine

Les anticorps hétérophiles du sérum humain peuvent réagir avec les immunoglobulines faisant partie des composants du coffret et interférer avec les immunodosages *in vitro*. [Voir Boscato LM, Stuart MC. Heterophilic antibodies: a problem for all immunoassays. Clin Chem 1988;34:27-33.] Les échantillons provenant de patients fréquemment exposés aux animaux ou aux produits sériques d'origine animale peuvent présenter ce type d'interférence pouvant potentiellement donner un résultat anormal. Ces réactifs ont été mis au point afin de minimiser le risque d'interférence, cependant des interactions potentielles entre des sérums rares et les composants du test peuvent se produire. Dans un but diagnostique, les résultats obtenus avec ce dosage doivent toujours être utilisés en association avec un examen clinique, l'histoire médicale du patient et d'autres résultats.

### Performances du test

Consulter les tableaux et graphiques pour obtenir les données *représentatives* des performances du test. Les résultats sont donnés en ng/ml. (En l'absence de précision supplémentaire, tous les résultats ont été obtenus sur des échantillons sériques prélevés sur tubes sans anticoagulant, sans gel, ni activateur de la coagulation).

### Facteur de conversion :

ng/ml  $\times$  1,307  $\rightarrow$  nmol/l

**Domaine de mesure :** 5 – 60 ng/ml  
(6,5 – 78 nmol/l).

**Sensibilité analytique :** 0,65 ng/ml  
(0,85 nmol/l).

**Précision intra-dosage (au sein d'une même série) :** les statistiques ont été réalisées sur les résultats de 20 replicates d'échantillons dosés au cours d'une même série. (Voir le tableau " Intraassay Precision ".)

**Précision inter-dosage (entre plusieurs séries) :** les statistiques ont été réalisées sur des échantillons dosés dans 25 séries différentes (Voir le tableau " Interassay Precision ".)

**Spécificité :** l'anticorps est hautement spécifique de la digitoxine, avec un faible taux de réaction croisée avec les autres composés et médicaments susceptibles de se trouver dans les échantillons. (Voir le tableau " Specificity ".)

**Test de dilution :** les échantillons ont été testés avec des taux de dilution variés. (Voir le tableau " Linearity " pour des données représentatives.)

**Test de récupération:** les échantillons testés ont été chargés dans un rapport de 1 à 19 avec trois solutions digitoxine (154, 594 et 1 218 ng/ml). (Voir le tableau " Recovery " pour des données représentatives.)

**Bilirubine :** La présence de bilirubine ne présente aucun effet sur les résultats ni sur la précision du dosage si la concentration ne dépasse pas 200 mg/l.

**Hémolyse :** La présence d'agrégat d'hématies jusqu'à une concentration de 30  $\mu$ l/ml, n'a aucun effet sur les résultats quant à la précision du dosage.

**Autres types d'échantillons:** pour estimer l'effet de l'utilisation de différents type d'échantillons, 13 volontaires ont été prélevés sur tubes secs, héparinés et sur tubes vacutainer SST® Becton Dickinson. Des volumes égaux de ces différents échantillons ont été mélangés avec plusieurs concentrations d' digitoxine pour obtenir des valeurs à l'intérieur du domaine de mesure du test puis dosés avec le protocole l'IMMULITE Digitoxine.

(Hépariné) = 0,89 (Sérum) + 0,96 ng/ml  
 $r = 0,982$

(SST) = 0,99 (tubes ordinaires) + 0,22 ng/ml  
r = 0,954

Moyennes:  
14,8 ng/ml (Sérum)  
14,2 ng/ml (Hépariné)  
14,9 ng/ml (SST)

**Comparaison de méthodes :** Le test a été comparé au test Double Antibody Digitoxine de DPC sur 139 échantillons dont les concentrations allaient d'environ 5,8 à 68 ng/ml. (Voir graphique.) Par régression linéaire :

(IML) = 0,96 (DAb) – 0,55 ng/ml  
r = 0,961

Moyennes :  
26 ng/ml (IMMULITE)  
28 ng/ml (DAb)

## Assistance technique

En France distribué par DPC France 90  
bd National 92257 La garenne-Colombes.

Fabriqué par EURO/DPC Ltd. dans le cadre d'un  
Système Qualité enregistré sous  
ISO 13485:2003.

---

## Italiano

---

### Digitossina

**Uso progettato:** Ad uso diagnostico *in vitro* con gli Analizzatori IMMULITE ed IMMULITE 1000 — per la misurazione quantitativa della digitossina nel siero, quale ausilio nella somministrazione terapeutica di questo cardioglicoside.

Codice: **LKDG1** (100 test),  
**LKDG5** (500 test)

Codice del Test: **DGT** Colore: **Rosso**

### Riassunto e Spiegazione del Test

La Digitossina è un glicoside cardiaco ad azione estesa utilizzato nel trattamento del collasso congestivo del cuore ed in alcune aritmie. E' strutturalmente identico alla digossina eccetto per l'assenza di un gruppo idrossile individuale. Essendo meno polare, la Digitossina viene assorbita in maniera più completa, e circola di più legata alle proteine. Viene metabolizzata estensivamente nel fegato, in forma attiva ed inattiva. La Digitossina ha un'emivita comparativamente estesa di

5–7 giorni e, eccetto nella sindrome nefrotica, non viene influenzata dalla disfunzione renale.

Un picco transitorio è associato alla fase di distribuzione; in seguito, il livello circolante declina costantemente ed in modo molto graduale. Per questo motivo, i campioni di sangue per l'analisi della Digitossina dovrebbero essere prelevati prima della dose successiva — o in ogni caso non meno di 6 ore dopo la dose precedente — per consentire che i livelli del plasma e dei tessuti si riequilibrino.

Le determinazioni del siero possono aiutare nella verifica della conformità e nella regolazione della dose per raggiungere la concentrazione di plasma desiderata. Il controllo dei livelli circolanti di Digitossina è particolarmente importante quando ci sono complicazioni enteroepatiche o renali, e durante la terapia concomitante con farmaci come la chinidina, che può influenzare le farmacocinetiche della Digitossina.

Occorre tenere presente che il rapporto tra livello circolante e risposta clinica varia molto da individuo ad individuo, a causa di molti fattori. Questo fatto è dimostrato dalla sovrapposizione considerevole tra range terapeutici e tossici riassunti in letteratura.

Per questo motivo, si osservano livelli circolanti di circa 10–25 ng/mL nella maggior parte dei pazienti che mostrano una risposta terapeutica soddisfacente alla Digitossina, mentre i livelli superiori a 45 ng/mL sono tipici di pazienti con sintomi di intossicazione da Digitossina.<sup>2,4,16</sup> Concentrazioni superiori al range terapeutico convenzionale possono essere richieste per controllare alcune aritmie. D'altro canto, i livelli circolanti molto inferiori a 45 ng/mL possono causare sintomi di intossicazione in pazienti resi più sensibili all'azione del farmaco da un livello di potassio diminuito. Nonostante questo, più è elevato il livello circolante, più probabile è che i sintomi clinici di intossicazione possano essere attribuiti al farmaco — e viceversa.

Le determinazioni del siero devono supportare il giudizio clinico; non lo devono sostituire. Un valore isolato non dovrebbe essere utilizzato come unico criterio per la valutazione dell'efficacia o della tossicità; ma, dovrebbe essere

interpretato nel contesto globale dello studio clinico.

## Principio del Dosaggio

L'IMMULITE/IMMULITE 1000 Digitossina è un dosaggio immunoenzimatico in fase solida, in chemiluminescenza

**Cicli d'incubazione:** 1 × 30 minuti.

## Prelievo dei Campioni

Si consiglia l'utilizzo di un'ultracentrifuga per schiarire i campioni lipemici.

I campioni emolizzati possono indicare il trattamento non idoneo del campione prima dell'arrivo al laboratorio; per questo motivo, i risultati devono essere interpretati con prudenza.

Prelevare il sangue in provette semplici (senza anticoagulanti) o in provette eparinizzate, e separare il siero dalle cellule. Occorre annotare l'ora del prelievo.

Per evitare risultati erroneamente elevati di Digitossina, i campioni dei pazienti devono essere prelevati poco prima della dose successiva — o in ogni caso non meno di sei ore dopo la somministrazione di questo glicoside cardiaco.

La centrifugazione dei campioni del siero prima che la coagulazione sia completa può produrre fibrina. Per evitare risultati errati dovuti alla presenza di fibrina, assicurarsi che il processo di coagulazione sia completo prima di centrifugare i campioni. Alcuni campioni, in modo particolare quelli di pazienti sottoposti a terapia con anticoagulanti, possono richiedere tempi di coagulazione più lunghi.

Provette per il prelievo di sangue di produttori diversi possono dare valori differenti, a seconda dei materiali e degli additivi usati, incluso gel o barriere fisiche, attivatori di coaguli e/o anticoagulanti. L'IMMULITE/IMMULITE 1000 Digitossina non è stato verificato con tutte le possibili variazioni di tipi di provette. Consultare la sezione riguardante Campioni Alternativi per dettagli sulle provette testate.

**Volume richiesto:** 20 µL siero. (Il Porta Campione deve contenere almeno 100 µL in più del volume totale richiesto).

**Conservazione:** 7 giorni a 2–8°C o 2 mesi a –20°C.

## Avvertenze e Precauzioni

Per uso diagnostico *in vitro*.

**Reagenti:** Conservare i reagenti a 2–8°C. Eliminare in conformità alle leggi pertinenti.

Seguire le precauzioni generali e manipolare tutti i componenti come se fossero potenzialmente infetti. I materiali derivati da sangue umano sono stati testati con esito negativo per la sifilide, gli anticorpi anti-HIV 1 e 2, l'Antigene di Superficie dell'Epatite B e gli anticorpi Anti-Epatite C.

E' stata aggiunta Sodio Azide a concentrazioni inferiori a 0,1 g/dL come conservante. Al momento dell'eliminazione, irrorare con molta acqua per evitare la formazione di azidi metalliche potenzialmente esplosive nelle tubature di piombo e di rame.

**Substrato Chemiluminescente:** Evitare la contaminazione e l'esposizione alla luce solare diretta. (Vedi metodica.)

**Acqua:** Utilizzare solo acqua distillata o deionizzata.

## Materiali Forniti

I componenti sono un gruppo accoppiato. Le etichette del codice a barra sono necessarie per la prova.

### Unità di prova Digitossina (LDG1)

Ogni Test Unit con codice a barre contiene una sferetta coattata con anticorpo policlonale di coniglio anti-Digitossina. Stabile a 2–8°C fino alla data di scadenza. **LKDG1:** 100 unità. **LKDG5:** 500 unità.

Le buste delle Test Unit devono essere portate a temperatura ambiente prima di aprire. Aprire tagliando lungo il bordo superiore, lasciando intatta la chiusura ermetica. Risigillare le buste per proteggerle dall'umidità.

### Cuneo reagente Digitossina (LDG2)

Con codice a barre. 7,5 mL di fosfatasi alcalina (intestino di vitello) coniugata alla Digitossina in un tampone, con conservanti. Conservare sigillata nel frigorifero: stabile a 2–8°C fino alla data di scadenza. Si consiglia di utilizzare il prodotto entro 30 giorni dall'apertura se conservato nella maniera indicata. **LKDG1:** 1 cuneo. **LKDG5:** 5 cunei.

**Regolatori Digitossina (LDGL, LDGH)**  
Due flaconi (Basso ed Alto), 4 mL ciascuno, di Digitossina in siero umano processato, con conservanti. Stabile a 2–8°C per 30 giorni dopo l'apertura, e per 6 mesi (aliquotato) a –20°C.  
**LKDG1:** 1 set. **LKDG5:** 2 set.

### I componenti dei kit sono forniti separatamente

**LSUBX:** Substrato Chemiluminescente

**LPWS2:** Tampone di lavaggio dell'Ago

**LKPM:** Kit di Pulizia dell'Ago

**LCHx-y:** Supporti per Porta Campione (con codice a barre)

**LSCP:** Porta campione (monouso)

**LSCC:** Coperchi per Porta Campione (opzionali)

**SDCM:** Controllo bi-livello, multiconstituito

Materiali richiesti

Pipette per la dispensazione dei campioni; acqua distillata o deionizzata; controlli.

### Procedura del Dosaggio

Attenzione: per avere prestazioni ottimali, è importante effettuare le procedure di manutenzione di routine cosiccome definito nel Manuale dell'Operatore IMMULITE o IMMULITE 1000.

Vedi il Manuale dell'Operatore IMMULITE o IMMULITE 1000 per: preparazione, setup, diluizione, calibrazione, dosaggio e controllo di qualità.

Controllate ogni test unit verificando la presenza della sferetta prima di caricarla sullo strumento.

**Intervallo di Calibrazione Consigliato:** 2 settimane.

**Controllo di Qualità:** Utilizzare controlli o pool di sieri con almeno due livelli (alto e basso) di Digitossina.

### Range Terapeutico

I risultati seguenti sono presenti in letteratura per i livelli terapeutici e tossici di Digitossina in circolo.<sup>16</sup>

	ng/mL	nmol/L
Range terapeutico	10 – 25	13 – 33
Livello di tossicità	> 45	> 59

Detti valori dovrebbero essere considerati solo come *suggerimento*. Ogni laboratorio

dovrebbe stabilire i propri range di riferimento.

### Limitazioni

Molti fattori fisiologici, farmacologici, patologici e genetici possono influenzare l'interpretazione dei risultati (vedere la sezione Riassunto e Spiegazione).

Nei casi di sovradosaggio, i campioni devono essere ottenuti *prima* di somministrare l'antidoto immuno Fab della Digitossina (p.e. Digibind®) poiché è probabile che questi interferiscano con il dosaggio della Digitossina. Dopo la somministrazione del preparato, è possibile eseguire determinazioni accurate della Digitossina soltanto mediante tecniche specializzate (non comunemente disponibili in molti centri clinici). I frammenti Fab sono stati eliminati dal corpo; questo processo richiede alcuni giorni con una funzione renale intatta, ed una settimana o più per pazienti con disfunzioni renali. Oltre agli effetti *in vitro*, questi preparati, somministrati per via endovenosa, causano un aumento rapido nei livelli di Digitossina circolante farmacologicamente inattiva Fab legata che può essere individuata immunologicamente.<sup>15</sup>

La presenza di Uzara® nel siero dei pazienti può risultare in risultati di digitossina falsamente elevati.

Gli anticorpi eterofili presenti nel siero umano possono reagire con le immunoglobuline presenti nelle componenti del dosaggio provocando un'interferenza con i dosaggi *in vitro*. [Vedi Boscato LM, Stuart MC. Heterophilic antibodies: a problem for all immunoassays. Clin Chem 1988;34:27-33.] Campioni di pazienti routinariamente esposti agli animali o a prodotti derivati da siero di animali possono presentare questo tipo di interferenza causa potenziale di risultati anomali. Questi reagenti sono stati formulati per minimizzare il rischio di interferenze, tuttavia, possono verificarsi interazioni potenziali tra sieri rari e componenti del test. A scopo diagnostico, i risultati ottenuti da questo dosaggio devono sempre essere utilizzati unitamente all'esame clinico, all'anamnesi del paziente e ad altre indagini di laboratorio.

## Prestazioni del Dosaggio

Vedere le tabelle e le grafiche per i dati *rappresentativi* delle prestazioni della prova. I risultati sono espressi in ng/mL. (Se non è notato altrimenti, tutti i risultati sono stati generati nei campioni di siero raccolti in tubi senza barriere di gelatina o additivi che promuovono la coagulazione.)

### Fattore di Conversione:

ng/mL  $\times$  1,307  $\rightarrow$  nmol/L

**Range di Calibrazione:** 5 – 60 ng/mL (6,5 – 78 nmol/L).

**Sensibilità analitica:** 0,65 ng/mL (0,85 nmol/L).

**Precisione intra-dosaggio (all'interno della stessa seduta):** Sono state calcolate statistiche per campioni dai risultati di 20 replicati in un'unica seduta (Vedi la Tabella "Intraassay Precision").

**Precisione inter-dosaggio (Da seduta a seduta):** Sono state calcolate statistiche per campioni dai risultati di 25 sedute diverse. (Vedi la Tabella "Interassay Precision").

**Specificità:** L'anticorpo è molto specifico per la Digitossina, con bassa crossreattività con altri composti e farmaci che possono essere presenti nei campioni dei pazienti. (Vedi la Tabella "Specificity".)

**Linearità:** Sono stati dosati campioni in varie forme diluite. (Vedi la Tabella "Linearity" per dati rappresentativi.)

**Ricupero:** Sono stati analizzati i campioni etichettati da 1 a 19 con tre soluzioni di Digitossina (154, 594 e 1 218 ng/mL) (Vedere la tabella "Recovery" per i dati rappresentativi).

**Bilirubina:** La presenza di bilirubina in concentrazioni fino a 200 mg/L non ha nessun effetto sui risultati entro il range di precisione del dosaggio.

**Emolisi:** La presenza di globuli rossi impaccati in concentrazioni fino a 30  $\mu$ L/mL non ha effetto sui risultati entro il range di precisione del dosaggio.

**Tipo di Campione Alternativo:** Per determinare l'effetto di campioni alternativi, è stato prelevato del sangue da 13 volontari in provette semplici, eparinizzate e Becton Dickinson vacutainer SST<sup>®</sup>. Ad ugual volumi di campioni misti sono state aggiunte varie concentrazioni di digitossina per ottenere

valori lungo l'intero range di calibrazione del dosaggio e quindi dosati con il kit IMMULITE Digitossina.

(Eparina) = 0,89 (Siero) + 0,96 ng/mL  
 $r = 0,982$

(SST) = 0,99 (tubi semplici) + 0,22 ng/mL  
 $r = 0,954$

Valore medio:

14,8 ng/mL (Siero)  
14,2 ng/mL (Eparina)  
14,9 ng/mL (SST)

**Comparazione di Metodi:** Il dosaggio è stato comparato al dosaggio DPC Digitossina Doppio Anticorpo in 139 campioni dei pazienti. (Range di concentrazione: da 5,8 fino a 68 ng/mL. Vedi grafico.) Con regressione lineare:

(IML) = 0,96 (DAb) – 0,55 ng/mL  
 $r = 0,961$

Valore medio:  
26 ng/mL (IMMULITE)  
28 ng/mL (DAb)

## Assistenza Tecnica

All'estero: Si prega di contattare il proprio Distributore DPC Nazionale.

Prodotto dalla EURO/DPC Ltd. nell'ambito di un Sistema di Qualità Certificato ISO 13485:2003.

---

## Português

---

### Digitoxina

**Utilização:** Para o doseamento quantitativo *in vitro* da digitoxina no soro, em conjunto com o Analisador IMMULITE e IMMULITE 1000 como auxílio na administração terapêutica deste cardioglicosídeo.

**Números de catálogo:** LKDG1 (100 testes), LKDG5 (500 testes)

Código do teste: DGT.

Cor: Vermelho

### Sumário e explicação do teste

A digitoxina é um glicosídeo cardíaco de actuação longa usado no tratamento de insuficiência cardíaca congestiva e certas arritmias. A sua estrutura é idêntica à da digoxina excepto pela ausência de um único grupo de hidroxilos. Por ser menos polar, a digitoxina é absorvida mais completamente, e circula na sua maioria,

ligada a proteínas. É metabolizada, extensivamente, no fígado para a forma activa e inactiva. A digitoxina possui um tempo de meia-vida comparativamente longo, de 5 a 7 dias e, excepto no síndrome nefrótico, em grande parte não é afectada pela disfunção renal.

Um pico transitório está associado com a fase de distribuição; daí em diante o nível de circulação exhibe um declínio muito gradual e constante. Desta forma, as amostras de sangue para análise de digitoxina devem ser colhidas logo antes da próxima dose — ou nunca menos de 6 horas após a dose anterior — para permitir o tempo necessário para os níveis de plasma e tecido atingirem o equilíbrio.

As determinações no soro podem auxiliar na verificação de conformidade e no ajuste da dose para alcançar uma concentração de plasma desejada. A monitorização dos níveis de digitoxina circulante é especialmente valiosa quando houver complicações renais ou enteroepáticas e durante terapia simultânea com drogas como quinidina, que podem afectar a farmacocinética da digitoxina.

É importante lembrar, no entanto, que a relação entre os níveis circulantes e a resposta clínica varia enormemente de um indivíduo para outro, devido aos vários factores em actuação. Isto é reflectido na sobreposição considerável entre valores terapêuticos e tóxicos, resumidos na literatura.

Desta forma, os níveis circulantes de aproximadamente 10 a 25 ng/mL são observados na maioria dos doentes que apresentam uma resposta terapêutica satisfatória à digitoxina, enquanto níveis superiores a 45 ng/mL são típicos em doentes com sintomas de toxicidade por digitoxina.<sup>2,4,16</sup> Contudo, concentrações superiores aos valores terapêuticos convencionais podem ser necessárias para controlar certas arritmias. Por outro lado, níveis circulantes inferiores a 45 ng/mL podem causar sintomas de toxicidade em doentes com maior sensibilidade à acção da droga devido a, por exemplo, um nível reduzido de potássio. Apesar disso, o mais provável é que os sintomas clínicos de toxicidade possam ser atribuídos à droga — e

quanto mais baixo o nível, menor a possibilidade.

As determinações no soro devem complementar o julgamento clínico, e não substituí-lo. Não deve ser usado um valor isolado como único critério para a avaliação de eficiência ou toxicidade; ao contrário, deve sempre ser interpretado dentro do contexto clínico total.

### **Princípio do procedimento**

A Digitoxina IMMULITE/IMMULITE 1000 é um imunoensaio em fase sólida, competitivo, marcado com enzima quimiluminescente.

**Ciclos de incubação:** 1 × 30 minutos.

### **Colheita**

Recomenda-se o uso de uma ultra centrífuga para clarear amostras lipémicas.

Amostras hemolisadas podem indicar tratamento incorrecto de uma amostra antes do envio para o laboratório; portanto os resultados devem ser interpretados com cuidado.

Recolha o sangue em tubos simples (sem anti-coagulante) ou heparinizados, e separe o soro das células. A hora da colheita deve ser anotada.

Para evitar resultados enganosamente altos de digitoxina, as amostras devem ser colhidas logo antes da próxima dose — ou nunca menos de 6 horas após administração deste glicosídeo cardíaco.

A centrifugação de amostras de soro antes da formação completa do coágulo pode resultar na presença de fibrina. Para prevenir resultados errados devido à presença de fibrina, certifique-se que a formação do coágulo foi completa antes da centrifugação das amostras. Algumas amostras, em especial as de doentes que recebem terapia anticoagulante podem requerer um maior tempo de formação do coágulo.

Os tubos para colheita sanguínea de diferentes fabricantes, podem originar diferentes valores, dependendo dos materiais e aditivos, incluindo gel ou barreiras físicas, activadores do coágulo e/ou anti coagulantes. IMMULITE / IMMULITE 1000 Digitoxina não foram ainda testados com todas as possíveis

variações originadas pelos tipos de tubos. Consultar a secção Tipos de Amostras Alternativas para obter detalhes sobre os tubos que foram testados.

**Volume de Amostra:** 20 µl de soro. (Vaso de amostra deve conter um mínimo de 100 µl a mais que o volume total exigido.)

**Estabilidade:** 7 dias a 2–8°C, ou 2 meses a –20°C.

### Precauções:

Para uso de diagnóstico *in vitro*.

**Reagentes:** Manter a 2–8°C. Elimine de acordo com as normas aplicadas.

Manipule com as devidas precauções todos os materiais capazes de transmitir doenças infecciosas. As matérias primas obtidas de soro humano foram testadas, dando resultados negativos para a sífilis, para os anticorpos do vírus da imunodeficiência humana (HIV) 1 e 2; para o antígeno de superfície da hepatite B (HBsAg) e para os anticorpos do vírus da hepatite C.

Azida de sódio, com concentrações menores que 0,1 g/dL, foi adicionada a certos componentes como conservante. Ao eliminar, dilua com grandes volumes de água para evitar a acumulação de azidas metálicas explosivas em canalizações de chumbo e cobre.

**Substrato quimioluminescente:** Evite contaminação e exposição à luz directa (ver bula).

**Água:** Utilize água destilada ou desionizada.

### Materiais fornecidos

Os componentes formam um conjunto uno e indivisível. Os códigos de barras no interior das caixas são necessários para o ensaio.

#### Unidades de Teste de Digitoxina (LDG1)

Cada unidade rotulada com código de barras contém uma pérola revestida com anticorpo policlonal de coelho de digitoxina. Estável até a data de validade a 2–8°C.

**LKDG1:** 100 unidades.  
**LKDG5:** 500 unidades.

Deixe que as saquetas de Unidade de Teste fiquem à temperatura ambiente antes de as abrir. Abra cortando pela ranhura superior, mantendo o fecho intacto. Sele novamente as saquetas para proteger contra a humidade.

#### Embalagem de reagentes de Digitoxina (LDG2)

Com código de barras. 7,5 mL de fosfatase alcalina (de intestino de vitela) conjugada com digitoxina tamponizada, com conservante. Armazene tapado e refrigerado: Estável até à data de validade a 2–8°C. Recomenda-se a utilização até 30 dias após aberto quando armazenado de acordo com as indicações.

**LKDG1:** 1 embalagem.

**LKDG5:** 5 embalagens.

#### Ajustes de Digitoxina (LDGL, LDGH)

Dois frascos (nível alto e baixo), de 4 mL cada, de digitoxina em soro humano, com conservante. Estável, após a abertura, durante 30 dias a 2–8°C, ou por 6 meses (aliquotado) a –20°C.

**LKDG1:** 1 conjunto. **LKDG5:** 2 conjuntos.

### Componentes do kit fornecidos separadamente

**LSUBX:** Substrato quimioluminescente

**LPWS2:** Solução de lavagem

**LKPM:** Kit de limpeza do pipetador

**LCHx-y:** Suportes de cuvetes de amostra (com código de barras)

**LSCP:** Cuvetes de amostra (descartáveis)

**LSCC:** Tampa de cuvetes de amostra (opcional)

**SDCM:** Controlo multiparamétrico de dois níveis

Também necessário:

Pipetas de transferência de amostra; água destilada ou desionizada; controlos.

### Doseamento

Têr em atenção que para obter um desempenho óptimo, é importante efectuar todos os procedimentos de manutenção de rotina conforme definido no Manual de Operador do IMMULITE ou IMMULITE 1000.

Ver o Manual do Operador do IMMULITE ou IMMULITE 1000 para: preparação, setup, diluições, ajustes, procedimento do ensaio e controlo de qualidade.

Confirme a presença da esfera em cada Unidade de Teste antes de a colocar no sistema.

**Intervalo entre ajustes aconselhável:**  
2 semanas.

**Amostras de controlo de qualidade:**  
utilize controlos ou "pools" com, pelo menos, dois níveis (alto e baixo) de digitoxina.

### Valor Terapêutico

Os seguintes resultados encontram-se apresentados na literatura para níveis circulantes tóxicos e terapêuticos de digitoxina.<sup>16</sup>

	ng/mL	nmol/L
Valor terapêutico	10 – 25	13 – 33
Nível tóxico	> 45	> 59

Estes valores devem ser considerados apenas como directrizes. Cada laboratório deve estabelecer os seus próprios valores.

### Limitações

Vários factores fisiológicos, farmacológicos, patológicos e genéticos podem afectar a interpretação dos resultados (veja a secção de Sumário e Explicação).

Em casos de dosagem excessiva, as amostras devem ser obtidas *antes* da administração de preparações de antídoto imunológico Fab de digoxina (por exemplo, Digibind®) já que se espera que estes interfiram com qualquer procedimento de imunoensaio de digitoxina. Assim que tal preparação for administrada, determinações exactas de digitoxina podem ser feitas apenas por técnicas especializadas (que não estão habitualmente disponíveis na maioria das clínicas) até os fragmentos de Fab serem eliminados do corpo: este processo demora vários dias para doentes com a função renal intacta, e uma semana ou mais para doentes com deterioração renal. Além dos efeitos *in vitro*, estas preparações, administradas intravenosamente, causam uma elevação rápida na digitoxina total, ligada a Fab, farmacologicamente inactiva, que pode ser detectada imunologicamente.<sup>15</sup>

A presença de Uzara® no soro de pacientes pode dar origem a resultados falsamente elevados de digitoxina.

Os anticorpos heterófilicos no soro humano podem reagir com as imunoglobulinas presentes no ensaio, causando interferência com os imunoensaios *in vitro*. [Ver Boscato LM, Stuart MC. Heterophilic antibodies: a problem for all immunoassays. Clin Chem 1988;34:27-33.] Amostras de doentes expostas em rotina a produtos ou soros de animais podem demonstrar este tipo de interferência, potencial causador de resultados anómalos. Estes reagentes foram formulados para minimizar o risco de interferência, contudo podem ocorrer potenciais interacções entre soros (raros) e componentes do teste. Para fins de diagnóstico, os resultados obtidos neste ensaio devem ser sempre analisados em combinação com o exame clínico, história de medicação do doente e outros achados que possam correlacionar.

### Características do ensaio

Ver tabelas e gráficos para dados representativos da performance do doseamento. Os resultados são apresentados em ng/mL. Salvo referência em contrário, todos os dados provêm de amostras de soro colhidas em tubos sem anticoagulantes, barreiras de gel ou aditivos promotores da coagulação.

**Factor de conversão:**  
ng/mL × 1,307 → nmol/L

**Calibração:** 5 – 60 ng/mL  
(6,5 – 78 nmol/L).

**Sensibilidade Analítica:** 0,65 ng/mL  
(0,85 nmol/L).

**Precisão Intra-ensaio (Entre ensaios):**  
Estatísticas foram calculadas para amostras dos resultados de 20 réplicas num único ensaio. (Ver a tabela de "Intraassay Precision")

**Precisão Inter-ensaio (Ensaio a ensaio):** Estatísticas foram calculadas para amostras doseadas em 25 ensaios diferentes. (Ver a tabela de "Interassay Precision").

**Especificidade:** O anticorpo é específico para digitoxina, com baixa reactividade cruzada com outros compostos e drogas terapêuticas que possam estar presentes em amostras. (Ver tabela de "Specificity".)

**Linearidade:** As amostras foram doseadas sob vários níveis de diluição. (Ver a tabela de "Linearity" para dados representativos.)

**Recuperação:** As amostras foram adicionadas na relação de 1 para 19 com três soluções de digitoxina (154, 594 e 1 218 ng/mL) antes do doseamento. (Ver a tabela de "Recovery" para dados representativos.)

**Bilirrubina:** A presença de bilirrubina em concentrações até 200 mg/L não tem efeito em resultados, dentro da precisão do ensaio.

**Hemolise:** A Presença de eritrocitos em concentrações até 30 uL/mL não tem efeito no resultado, dentro da precisão do ensaio.

**Tipo de amostra alternativa:** Para determinar o efeito de amostras alternativas, foi colhido sangue de 13 voluntários em tubos secos, heparinizados e tubos de vacum SST<sup>®</sup> da Becton Dickinson. A volumes iguais das mesmas amostras foram adicionadas várias concentrações de digitoxina para obter valores ao longo da gama de calibração do ensaio. As amostras foram doseadas com o IMMULITE Digitoxina.

(Heparina) = 0,89 (Soro) + 0,96 ng/mL  
r = 0,982

(SST) = 0,99 (tubos simples) + 0,22 ng/mL  
r = 0,954

Médias:

14,8 ng/mL (Soro)  
14,2 ng/mL (Heparina)  
14,9 ng/mL (SST)

**Comparação de Métodos:** O doseamento foi comparado ao kit da DPC de Digitoxina DA em 139 amostras. (Zona de trabalho: aproximadamente 5,8 a 68 ng/mL. Ver gráfico.) Regressão linear:

(IML) = 0,96 (DAb) – 0,55 ng/mL  
r = 0,961

Médias:

26 ng/mL (IMMULITE)  
28 ng/mL (DAb)

### Assistência Técnica:

Por favor contacte o seu Distribuidor Nacional.

Fabricado pela EURO/DPC Ltd. de acordo com o Sistema de Qualidade registado segundo a norma ISO 13485:2003.

**EURO/DPC** LTD

Glyn Rhonwy  
Llanberis, Gwynedd LL55 4EL  
United Kingdom

**DPC**®

Diagnostic Products Corporation  
Corporate Offices  
5210 Pacific Concourse Drive  
Los Angeles, CA 90045-6900  
USA

2005-04-27

PILKDG – 8



EC REP DPC Biermann GmbH  
61231 Bad Nauheim  
Germany  
+49 -6032-994-00