

# IMMULITE®

## Digoxin

For use on the IMMULITE®  
and IMMULITE® 1000 systems

**DPC®**

# IMMULITE®/IMMULITE® 1000 Digoxin

## English

**Intended Use:** For *in vitro* diagnostic use with the IMMULITE and IMMULITE 1000 Analyzers — for the quantitative measurement of digoxin in serum or heparinized plasma, as an aid in monitoring the therapeutic administration of this cardioglycoside, while avoiding toxicity.

Catalog Number: **LKDI1** (100 tests), **LKDI5** (500 tests)

Test Code: **DGX** Color: **Light Green**

### Summary and Explanation

Immunoassay has proved particularly useful in determining drug overdoses in patients treated with cardiac glycosides. The technique is also useful (a) in clarifying situations where a patient's symptoms might be due either to intrinsic heart disease or to digitalis intoxication; (b) where there is doubt concerning the type of digitalis preparation the patient is taking — in this case, a digitoxin immunoassay is also necessary; (c) for measuring the digoxin ingestion of patients with an inadequate history of previous dosage; (d) in documenting cases of underdigitalization as well as digitalis (digoxin) excess; (e) in monitoring the toxic response in patients with myocardial disease associated with hypokalemia, hypomagnesemia, hypercalcemia, hypoxia and alkalosis, which are particularly sensitive to digitalis; and (f) in preventing overdigitalization, particularly in patients whose renal function is deteriorating or for whom an increased digoxin dosage is contemplated.

The high sensitivity of digoxin immunoassay is especially necessary in view of the small differences and occasional overlap that exist between therapeutic and toxic levels of circulating digoxin.<sup>13</sup> (Intoxication is defined in terms of arrhythmias and disturbances of cardiac conduction due to the drug's presence.) Smith et al reported serum digoxin concentrations of 0.8–2.4 ng/mL (1.0–3.1 nmol/L) in nontoxic patients, and 2.1–

8.7 ng/mL (2.7–11.1 nmol/L) in toxic patients, based on data taken six hours post-dose in patients with normal renal function.<sup>8</sup> More recent clinical investigations have confirmed the association of toxicity with serum levels above 2 ng/mL.

### Principle of the Procedure

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

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

### Specimen Collection

Collect blood in plain tubes without gel barriers, noting the time of collection, just before the next dose — or, in any case, no less than six hours after the administration of this cardioglycoside, to avoid misleadingly high digoxin results.

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.

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 Digoxin 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:** 50 µL serum. (Sample cup must contain at least 100 µL more than the total volume required.)

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

**SST Tubes:** Do not use serum separator tubes. Manufacturer's studies have shown that Becton Dickinson SST<sup>®</sup> vacutainer tubes may cause elevation of values of approximately 30%.

## 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.

### Digoxin Test Units (LDI1)

Each barcode-labeled unit contains one bead coated with monoclonal murine anti-digoxin. Stable at 2–8°C until expiration date.

**LKDI1:** 100 units. **LKDI5:** 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.

### Digoxin Reagent Wedge (LDI2)

With barcode. 7.5 mL alkaline phosphatase (bovine calf intestine) conjugated to digoxin 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.

**LKDI1:** 1 wedge. **LKDI5:** 5 wedges.

### Digoxin Adjustors (LDIL, LDIH)

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

**LKDI1:** 1 set. **LKDI5:** 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 digoxin.

## Therapeutic Range

The following results are reported in the literature, based on data taken six hours post-dose in patients with normal renal function.<sup>8</sup>

Group	Digoxin, ng/mL	Digoxin, nmol/L
Nontoxic patients	0.8 – 2.4	1.0 – 3.1
Toxic patients	2.1 – 8.7	2.7 – 11.1

Consider these limits as *guidelines* only.

### Limitations

Sole reliance on digoxin concentrations for determining digitalis toxicity is not warranted, and must be supplemented with additional clinical and electrocardiographic information.

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

The presence of endogenous digoxin-like immunoreactive factors (DLIF) has been reported in the serum of patients with renal and hepatic failure, and in newborns and women in the third trimester of pregnancy.<sup>14</sup> These factors can result in falsely elevated digoxin results in a number of commercially available immunoassays.

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 digoxin immunoassay procedure. Once such a preparation has been administered, accurate determinations of digoxin 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 digoxin that may be detected immunologically.<sup>16</sup>

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 × 1.281 → nmol/L

**Calibration Range:** 0.5 – 8 ng/mL  
(0.6 – 10 nmol/L).

**Analytical Sensitivity:** 0.1 ng/mL  
(0.13 nmol/L).

**Precision:** Samples were processed in quadruplicate over the course of 5 days, 4 runs per day, for a total of 20 runs and 80 replicates. (See "Precision" table.)

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

**Recovery:** Samples spiked 1 to 19 with three digoxin solutions (13, 26 and 52 ng/mL) were assayed. (See "Recovery" table for representative data.)

**Specificity:** The antibody is highly specific for digoxin, though Lanatoside C and Methyl digoxin do exhibit significant crossreactivity. (See "Specificity" table.)

**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 hemoglobin in concentrations up to 513 mg/dL has no effect on results, within the precision of the assay.

**Lipemia:** Presence of triglycerides in concentrations up to 3,000 mg/dL has no effect on results, within the precision of the assay.

**Alternate Sample Type:** Matched samples from 18 volunteers, collected in plain serum tubes, and EDTA and heparinized plasma tubes were supplemented with digoxin to produce concentrations ranging from approximately 0.7 to 6.5 ng/mL. Average recovery for each sample type, relative to plain serum, was as follows:

EDTA plasma = 97%  
 Heparinized plasma = 95%

**Method Comparison 1:** The assay was compared to DPC's IMMULITE 2000 Digoxin on 128 serum samples. (Concentration range: approximately 0.5 to 6.5 ng/mL. See graph 1.) By linear regression:

(IML) = 1.04 (IML 2000) – 0.06 ng/mL  
 r = 0.985

Means:  
 1.5 ng/mL (IMMULITE)  
 1.5 ng/mL (IMMULITE 2000)

**Method Comparison 2:** The assay was compared to DPC's Coat-A-Count Digoxin on 116 serum samples. (Concentration range: approximately 0.5 to 3.3 ng/mL. See graph 2.) By linear regression:

(IML) = 1.0 (Coat-A-Count) + 0.12 ng/mL  
 r = 0.945

Means:  
 1.2 ng/mL (IMMULITE)  
 1.1 ng/mL (Coat-A-Count)

## References

1) Butler VP, Jr., Lindenbaum J. Serum digitalis measurements in the assessment of digitalis resistance and sensitivity. *Am J Med* 1975;58:460-9. 2) Doherty JE. How and when to use the digitalis serum levels. *J Am Med Assoc* 1978;239:2594-6. 3) Gault MH, et al. Studies of digoxin dosage, kinetics and serum concentrations in renal failure and review of the literature. *Nephron* 1976;17:161-87. 4) Huffman DH, et al. Association between clinical cardiac status, laboratory parameters, and digoxin usage. *Am Heart J* 1976;91:28-34. 5) Rietbrock N, Alken RG. The therapy of heart failure with digitalis. *Deutsche Med Wochenschr* 1980;105:1622-8. 6) Shapiro B, et al. Pitfalls in the application of digoxin determinations. *Sem Nucl Med* 1975;5:205-20. 7) Shapiro W. Current considerations in digoxin usage. *CRC Crit Rev Clin Lab Sci* 1978;9:321-46. 8) Smith TW, et al. Determination of therapeutic and toxic serum digoxin concentrations by radioimmunoassay. *N Engl J Med* 1969;281:1212-16. 9) Smith TW. Medical intelligence. *N Engl J Med* 1973;288:719-22 and 942-6. 10) Smith TW. Digitalis toxicity: epidemiology and clinical use of

serum concentration measurements. *Am J Med* 1975;58:470-6. 11) Weintraub M. Interpretation of the serum digoxin concentration. *Clin Pharmacokinetics* 1977;2:205-19. 12) Wettrell G. Digoxin therapy in infants. *Acta Paediatr Scand* 1976; Suppl 257:7-28. 13) Hallworth MJ. Practical therapeutic drug monitoring: digoxin. *Lab Medica* 1991 Mar/Apr;19:22. 14) Valdes R Jr. Endogenous digoxin-like immunoreactive factors: impact on digoxin measurements and potential physiological implications. *Clin Chem* 1985;9:1525-32. 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.

## 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

### Precision (ng/mL)

	Mean <sup>3</sup>	Within-Run <sup>1</sup>			Total <sup>2</sup>	
		SD <sup>4</sup>	CV <sup>5</sup>	SD	CV	
1	0.7	0.04	5.7%	0.06	8.6%	
2	1.2	0.06	5.0%	0.08	6.7%	
3	2.1	0.09	4.3%	0.12	5.7%	
4	3.7	0.13	3.5%	0.23	6.2%	
5	6.4	0.23	3.6%	0.44	6.9%	

**Linearity (ng/mL)**

	Dilution <sup>1</sup>	Observed <sup>2</sup>	Expected <sup>3</sup>	%O/E <sup>4</sup>
1	8 in 8 <sup>5</sup>	4.8	—	—
	4 in 8	2.4	2.4	100%
	2 in 8	1.0	1.2	83%
	1 in 8	0.48	0.60	80%
2	8 in 8	5.7	—	—
	4 in 8	2.7	2.9	93%
	2 in 8	1.3	1.4	93%
	1 in 8	0.62	0.71	87%
3	8 in 8	7.0	—	—
	4 in 8	3.1	3.5	89%
	2 in 8	1.4	1.8	78%
	1 in 8	0.75	0.88	85%
4	8 in 8	8.0	—	—
	4 in 8	3.6	4.0	90%
	2 in 8	1.6	2.0	80%
	1 in 8	0.76	1.0	76%

**Specificity (ng/mL)**

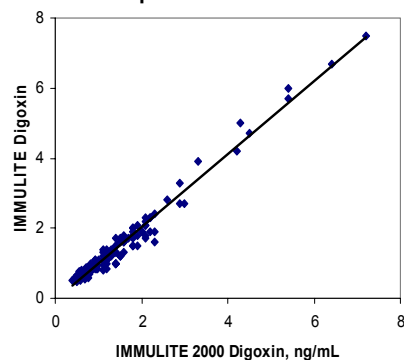
Compound <sup>1</sup>	ng/mL Added <sup>2</sup>	Apparent Conc. <sup>3</sup>	% Cross-reactivity <sup>4</sup>
Digitoxin	125	0.98	0.8%
Aldosterone	30	0.04	0.1%
Canrenoic Acid	100	<0.5	ND
	5,000	<0.5	ND
	50,000	<0.5	ND
Corticosterone	40,000	0.16	ND
Cortisone	100,000	0.19	ND
Cortisol	19,600	0.08	ND
11-Deoxy-corticosterone	20,000	0.10	ND
Dexamethasone	100,000	0.02	ND
Estradiol	50	0.10	0.2%
Estriol	10,600	0.07	ND
Lanatoside C	12.5	0.99	7.9%
Methotrexate	100,000	0.04	ND
Methylidigoxin	3.0	4.24	141%
Prednisolone	100,000	0.03	ND
Pregnanediol	100,000	0.11	ND
Pregnenolone	100,000	0.07	ND
Progesterone	10,500	0.02	ND
Spirolactone	100,000	0.15	ND
Testosterone	9,500	0.09	ND
Uzara	1,397	<0.5	ND
	5,588	<0.5	ND

ND: not detectable.<sup>5</sup>

### Recovery (ng/mL)

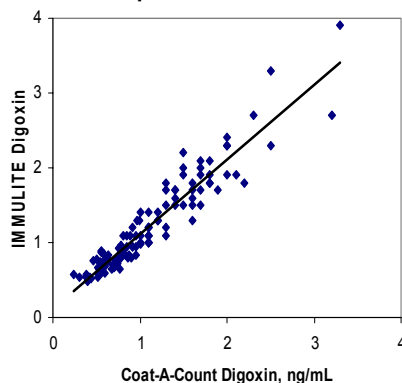
	Solution <sup>1</sup>	Observed <sup>2</sup>	Expected <sup>3</sup>	%O/E <sup>4</sup>
1	—	ND	—	—
	A	0.74	0.65	114%
	B	1.4	1.3	108%
	C	2.6	2.6	100%
2	—	1.1	—	—
	A	1.7	1.7	100%
	B	2.4	2.3	104%
	C	3.7	3.6	103%
3	—	2.0	—	—
	A	2.7	2.6	104%
	B	3.3	3.2	103%
	C	4.6	4.5	102%
4	—	3.0	—	—
	A	3.7	3.5	106%
	B	4.3	4.2	102%
	C	5.4	5.5	98%

### Method Comparison 1



(IML) = 1.04 (IML 2000) – 0.06 ng/mL  
r = 0.985

### Method Comparison 2



(IML) = 1.0 (CAC) + 0.12 ng/mL  
r = 0.945

**Deutsch. Precision:** <sup>1</sup>Intra-Assay, <sup>2</sup>Gesamt, <sup>3</sup>Mittelwert, <sup>4</sup>S (Standardabweichung), <sup>5</sup>CV (Variationskoeffizient). **Linearity:** <sup>1</sup>Verdünnung, <sup>2</sup>Beobachtet (B), <sup>3</sup>Erwartet (E), <sup>4</sup>% B/E, <sup>5</sup>8 in 8. **Recovery:** <sup>1</sup>Probe, <sup>2</sup>Beobachtet (B), <sup>3</sup>Erwartet (E), <sup>4</sup>% B/E. **Specificity:** <sup>1</sup>Verbindung, <sup>2</sup>zugesetzte Menge, <sup>3</sup>Gemessene Konzentration, <sup>4</sup>% Kreuzreaktivität, <sup>5</sup>NN: Nicht nachweisbar. **Method Comparison:** Digoxin: Digoxin.

**Español. Precision:** <sup>1</sup>Intraensayo, <sup>2</sup>Total, <sup>3</sup>Media, <sup>4</sup>DS, <sup>5</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. **Specificity:** <sup>1</sup>Compuesto, <sup>2</sup>Cantidad añadida, <sup>3</sup>Concentración aparente, <sup>4</sup>% Reacción cruzada, <sup>5</sup>ND: no detectable. **Method Comparison:** Digoxin: Digoxina.

**Français. Precision:** <sup>1</sup>Intraessai, <sup>2</sup>Total, <sup>3</sup>Moyenne, <sup>4</sup>SD, <sup>5</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>Concentration apparente, <sup>4</sup>Réaction croisée %, <sup>5</sup>ND: non détectable. **Method Comparison:** Digoxin: Digoxine.

**Italiano. Precision:** <sup>1</sup>Intra-serie, <sup>2</sup>Totale, <sup>3</sup>Media, <sup>4</sup>SD (Deviazione Standard), <sup>5</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. **Specificity:** <sup>1</sup>Composto, <sup>2</sup>quantità aggiunta, <sup>3</sup>Concentrazione apparente, <sup>4</sup>Percentuale di Crossreattività, <sup>5</sup>ND: non determinabile. **Method Comparison:** Digoxin: Digossina.

**Português. Precision:** <sup>1</sup>Entre-ensaios, <sup>2</sup>Total, <sup>3</sup>Média, <sup>4</sup>Desvio padrão, <sup>5</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>Apparent Concentration,  
<sup>4</sup>Percentagem de reacção cruzada. <sup>5</sup>ND: não  
detectável. **Method Comparison:** Digoxin:  
Digoxina.

---

## Deutsch

---

### Digoxin — IMMULITE

**Anwendung:** Zur in-vitro Diagnostik unter Verwendung der IMMULITE und IMMULITE 1000 Systeme – zur quantitativen Bestimmung von Digoxin in Serum oder heparinisiertem Plasma für die Überwachung einer medikamentösen Behandlung mit Herzglykosiden um Toxizität zu vermeiden.

Artikelnummern:

**LKDI1** (100 tests),

**LKDI5** (500 tests)

Testcode: **DGX** Farbe: **Hellgrün**

### Klinische Relevanz

Bei Patienten, die mit Herzglykosiden therapiert werden, haben sich Immunoassays in der Erkennung von Überdosierungen als hilfreich erwiesen. Eine Bestimmung des Digoxin im Serum ist indiziert (a) bei der Abklärung von Rhythmusstörungen, da diese sowohl Ausdruck einer nicht kompensierten Herzinsuffizienz, als auch einer Digitalis-Intoxikation sein können; (b) wenn Zweifel bestehen hinsichtlich des Typs des eingenommenen Digitalis Präparates. In solchen Fällen ist die zusätzliche Bestimmung des Digitoxins erforderlich; (c) bei Verdacht auf unzuverlässige Einnahme, „Non-Compliance“ des Patienten; (d) zur Erkennung von Digitalis Unter- und Überdosierungen; (e) zur Kontrolle der toxischen Reaktion bei Patienten, deren Empfindlichkeit gegenüber Herzglykosiden erhöht ist: Myokardinsuffizienz in Kombination mit Hypokaliämie, Hypomagnesiämie, Hypercalciämie, Hypoxie und Alkalose; (f) zur Vermeidung von Überdosierungen bei solchen Patienten, deren Nierenfunktion, und damit die Digoxin Ausscheidung, eingeschränkt ist.

Die hohe Empfindlichkeit von Digoxin-Assays ist besonders wichtig im Hinblick auf den geringen Unterschied (und die gelegentliche Überlappung) von therapeutischen und toxischen Digoxin-Blutspiegeln. Eine Intoxikation ist definiert als Arrhythmie oder Störungen der Herzfähigkeit in Anwesenheit von Medikamenten. Smith et al. berichten Serum Digoxin Konzentrationen von 0,8–2,4 ng/ml (1,0–3,1 nmol/l) in nicht-toxischen Patienten und von 2,1–8,7 ng/ml (2,7–11,1 nmol/l) in toxischen Patienten. Die Messungen wurden 6 Stunden nach Digoxin Gabe bei Patienten mit normaler Nierenfunktion durchgeführt. Aufgrund verschiedener klinischer Untersuchungen kann generell gesagt werden, dass bei Verwendung von Digoxin und seinen Derivaten bei einer Serumkonzentration unter 2,0 ng/ml eine Intoxikation ungewöhnlich, oberhalb 2,0 ng/ml dagegen zunehmend wahrscheinlich ist.

### Methodik

Der IMMULITE/IMMULITE 1000 Digoxin Assay ist ein kompetitiver Festphasen-Chemilumineszenz-Immunoassay.

**Inkubationszyklen:** 1 × 30 Minuten.

### Probengewinnung

Die Blutentnahme soll in Röhrchen ohne Zusätze oder Trenngel erfolgen. Um irreführend hohe Digoxin Konzentrationen zu vermeiden, soll die Blutentnahme vor oder mindestens 6 Stunden nach einer Gabe von Herzglykosiden erfolgen.

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 Zentrifugation der Serumproben vor dem völligen Abschluss der Gerinnung kann zu Fibringerinnungen führen. Um fehlerhaften Analyseergebnissen infolge von Gerinnungen 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 Digoxin sind nicht mit allen möglichen Röhrchenvariationen ausgetestet worden.

**Erforderliche Menge:** 50 µl Serum. (Inhalt der Probenschale muss mindestens 100 µl über der erforderlichen Gesamtmenge liegen.)

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

**Gel-Trennröhrchen:** Abnahmeröhrchen mit Serum-Trenngel dürfen nicht verwendet werden. Studien des Herstellers haben gezeigt, dass Becton Dickinson SST® Vacutainer Röhrchen zu einer Erhöhung der Werte um ca. 30% führen können.

## 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.

### Digoxin Testeinheiten (LDI1)

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

**LKDI1:** 100 Testeinheiten.

**LKDI5:** 500 Testeinheiten.

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

### Digoxin - Reagenzbehälter (LDI2)

Mit Barcode. 7,5 ml mit alkalischer Phosphatase (Rinderkalbsdarm) konjugiertes Digoxin in Pufferlösung, mit Konservierungsmittel. Verschlossen und gekühlt aufbewahren: Gekühlt (2–8°C) haltbar bis zum angegebenen Verfallsdatum. Bei entsprechender Lagerung beträgt die empfohlene Aufbrauchsfrist nach dem Öffnen 30 Tage.

**LKDI1:** 1 Container.

**LKDI5:** 5 Container.

### Digoxin- Kalibratoren (LDIL, LDIH)

Zwei Fläschchen (Low und High) jeweils mit 4,0 ml Digoxin in behandeltem Humanserum, mit Konservierungsmittel. 30 Tage nach dem Öffnen bei 2–8°C oder 6 Monate bei –20°C haltbar.

**LKDI1:** 1 Set.

**LKDI5:** 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:** Das Serum-Medikamenten-Kontrollmodul

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

### Testdurchführung

Für eine optimale Testdurchführung ist es wichtig, die im IMMULITE oder IMMULITE 1000-Handbuch beschriebene Routinewartung regelmäßig durchzuführen.

Hinweise zur Vorbereitung, täglichen Inbetriebnahme des Systems, der Kalibrierung sowie Verfahren zur Test- und Qualitätskontrolle entnehmen Sie bitte dem IMMULITE oder IMMULITE 1000-Handbuch.

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

**Empfohlenes Kalibrationsintervall:**  
2 Wochen.

**Qualitätskontrollseren:** Kontrollen oder Poolseren mit Digoxin in mindestens zwei Konzentrationen (niedrig und hoch) verwenden.

### Therapeutischer Bereich

Als Richtwerte für Erwachsene werden in der Literatur folgende Werte genannt (Nierengesunde Patienten, 6 Stunden nach Digoxingabe).<sup>8</sup>

Bereich	Digoxin, ng/ml	Digoxin, nmol/l
Nicht-toxischer Bereich	0,8 – 2,4	1,0 – 3,1
Toxischer Bereich	2,1 – 8,7	2,7 – 11,1

Diese Grenzwerte sind lediglich als *Richtlinien* aufzufassen.

### Grenzen der Methode

Die alleinige Bestimmung der Digoxin Konzentration ist nicht ausreichend, um eine Überdosierung zu diagnostizieren, und muss deshalb um zusätzliche klinische und elektrokardiographische Befunde ergänzt werden.

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

Das Auftreten von sog. „Digoxin Like Immunoreactive Factors“ (DLIF) im Serum von Patienten mit Leber — oder Nierenerkrankungen, sowie bei Neugeborenen und Frauen im 3. Trimester der Schwangerschaft sollte berücksichtigt werden.<sup>14</sup> Diese Faktoren können zu falsch erhöhten Digoxin Resultaten in vielen kommerziell erhältlichen Immunoassays führen.

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 in Digoxin-Immunoassays interferieren können. Nach der Gabe eines solchen Präparates ist die Digoxin Bestimmung bis zur Eliminierung der Fab-Fragmente aus dem Körper nur mit speziellen Methoden möglich, die in Routinelabors meist nicht verfügbar sind. Bei Patienten mit intakter Nierenfunktion kann dies mehrere Tage, bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen eine Woche und länger dauern. 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>16</sup>

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  $\times$  1,281  $\rightarrow$  nmol/l

#### Messbereich:

0,5 – 8 ng/ml  
(0,6 – 10 nmol/l).

#### Analytische Sensitivität:

0,1 ng/ml  
(0,13 nmol/l).

**Präzision:** Proben wurden innerhalb von 5 Tagen mit jeweils vier Testansätzen in Vierfachbestimmung gemessen (insgesamt 20 Bestimmungen und 80 Einzelmessungen; siehe Tabelle „Precision“).

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

**Wiederfindung:** Die getesteten Proben waren mit drei Digoxin-Lösungen 1:19 versetzt (13, 26 und 52 ng/ml). (Repräsentative Daten entnehmen Sie bitte der Tabelle „Recovery“.)

**Spezifität:** Der Antikörper ist hochspezifisch für Digoxin, wenngleich die Kreuzreaktivität zu Lanatosid C und Methylidigoxin signifikant (siehe Tabelle “Specificity”)

**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:** Hämoglobin hat in Konzentrationen bis zu 513 mg/dl keinen Einfluss auf die Ergebnisse, der größer als die Impräzision des Assays selbst ist.

**Lipämie:** Triglyceride hat in Konzentrationen bis zu 3 000 mg/dl keinen Einfluss auf die Ergebnisse, der größer als die Impräzision des Assays selbst ist.

**Alternativer Probentyp** Passende Proben von 18 freiwilligen Probanden wurden in Röhrchen ohne Zusätze, EDTA-

Röhrchen und heparinisierte Röhrchen entnommen und mit Digoxin versetzt um Konzentrationen von ca. 0,7 bis 6,5 ng/ml zu erhalten. Es wurden folgende mittlere Wiederfindungen für den jeweiligen Probentyp ermittelt:

EDTA Plasma = 97%

heparinisiertes Plasma = 95%

**Methodenvergleich 1:** Der Assay wurde unter Verwendung von 128 Patientenproben mit DPC's IMMULITE 2000 Digoxin verglichen. (Konzentrationsbereich ca. 0,5–6,5 ng/ml. Siehe Grafik 1.) Durch lineare Regression:

(IML) = 1,04 (IML 2000) – 0,06 ng/ml  
 $r = 0,985$

Mittelwerte:

1,5 ng/ml (IMMULITE)

1,5 ng/ml (IMMULITE 2000)

**Methodenvergleich 2:** Der Assay wurde unter Verwendung von 116 Patientenproben mit DPC's Coat-A-Count Digoxin verglichen. (Konzentrationsbereich ca. 0,5–3,3 ng/ml. Siehe Grafik 2.) Durch lineare Regression:

(IML) = 1,0 (Coat-A-Count) + 0,12 ng/ml  
 $r = 0,945$

Mittelwerte:

1,2 ng/ml (IMMULITE)

1,1 ng/ml (Coat-A-Count)

### 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 el diagnóstico in vitro, usando los analizadores IMMULITE e IMMULITE 1000. Para la determinación cuantitativa de digoxina en suero o plasma heparinizado, como ayuda en la monitorización de la terapia con este cardiolípidico, evitando su toxicidad.

Referencia: **LKDI1** (100 tests),

**LKDI5** (500 tests)

Código del Test: **DGX**

Código de Color: **Verde Claro**

## Resumen y Explicación del Test

El inmunoensayo se ha mostrado especialmente útil para determinar la sobredosis en pacientes tratados con glucósidos cardíacos. Esta técnica también es útil (a) para clarificar situaciones donde los síntomas de los pacientes pueden ser debidos tanto a una enfermedad cardíaca intrínseca como a una intoxicación con digitálicos; (b) cuando se duda qué tipo de preparación con digitálicos está tomando el paciente – en este caso, también es necesario un inmunoensayo de digitoxina; (c) para cuantificar la ingestión de digoxina en pacientes con un protocolo de dosificación previo inadecuado, (d) para documentar casos de infradigitalización, así como de digitálicos (digoxina) en exceso; (e) para monitorizar la respuesta tóxica en pacientes con enfermedades del miocardio asociadas con hipocaliemia, hipomagnesemia, hipercalcemia, hipoxia y alcalosis, que son particularmente sensibles a los digitálicos; y (f) para la prevención de sobredigitalización, particularmente en pacientes cuya función renal se encuentra deteriorada o en aquellos en los que se está considerando un aumento de la dosis de digoxina.

La alta sensibilidad del inmunoensayo de digoxina es especialmente necesario debido a las pequeñas diferencias y a las ocasionales superposiciones que existen entre los niveles terapéuticos y tóxicos de digoxina circulante.<sup>13</sup> (La intoxicación se define en términos de arritmias y de interrupciones de la conducción cardíaca debido a la presencia del fármaco). Smith et al han definido concentraciones de digoxina en suero de 0,8–2,4 ng/ml (1,0–3,1 nmol/l) en pacientes no intoxicados, and 2,1–8,7 ng/ml (2,7–11,1 nmol/l) pacientes intoxicados, basándose en datos tomados 6 horas después de la administración del medicamento en pacientes con una función renal normal.<sup>8</sup> Investigaciones clínicas más recientes han confirmado la asociación entre toxicidad y niveles en suero por encima de los 2 ng/ml.

## Principio del análisis

IMMULITE/IMMULITE 1000 Digoxina es un enzimoimmunoanálisis competitivo por quimioluminiscencia en fase sólida.

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

## Recogida de la muestra

Recoger la muestra en tubos vacíos sin gel, tomando nota de la hora de colección, justo antes de la próxima dosis – o, en su defecto no antes de seis horas después de la administración de este cardioglucósido para evitar resultados engañosamente elevados.

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.

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 Digoxina IMMULITE/IMMULITE 1000 no ha sido analizado con todos los distintos tipos de tubos.

**Volumen de Muestra:** 50 µl de suero. (La copa de muestra debe contener al menos 100 µl más que el volumen total de muestra requerido.)

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

**Tubos SST:** No usar tubos con gel separador. Existen estudios del fabricante que han demostrado que los tubos Becton Dickinson SST vacutainer pueden causar

elevación de los valores en aproximadamente un 30%.

## 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 eliminación, lavar con grandes cantidades de agua para evitar la constitución de residuos de azidas metálicas, potencialmente explosivas, en las canerías 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 Digoxina (LDI1)

Cada unidad etiquetada con código de barras contiene una bola recubierta de anticuerpo monoclonal de ratón anti-digoxina. Estable a 2–8°C hasta la fecha de caducidad.

**LKDI1:** 100 unidades.

**LKDI5:** 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 Digoxina (LDI2)

Con código de barras. 7,5 ml de fosfatasa alcalina (de intestino de ternera)

conjugada con digoxina 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.

**LKDI1:** 1 vial. **LKDI5:** 5 viales.

### Ajustadores de Digoxina (LDIL, LDIH)

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

**LKDI1:** 1 juego.

**LKDI5:** 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 de dos niveles.

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.

Consulte el Manual del operador de IMMULITE o IMMULITE 1000 para: la preparación, instalación, ajuste, ensayo y procedimientos de control de calidad.

Inspeccionar visulamente cada unidad de reacción 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 digoxina (bajo y alto).

### Rangos terapéuticos

Los siguientes resultados están descritos en la bibliografía, basados en los datos tomados 6 horas después de la dosis en pacientes con función renal normal.<sup>8</sup>

Grupos	Digoxina, ng/ml	Digoxina, nmol/l
Pacientes no intoxicados	0,8 – 2,4	1,0 – 3,1
Pacientes intoxicados	2,1 – 8,7	2,7 – 11,1

Estos límites han de considerarse sólo como una guía.

### Limitaciones

Las concentraciones de digoxina no deben ser utilizadas por sí solas para determinar toxicidad por digitálicos, sino que estos datos deben ser complementados con información clínica adicional y electrocardiogramas.

Muchos factores fisiológicos, farmacológicos, patológicos y genéticos pueden afectar a la interpretación de los resultados (Ver el apartado de resumen y Explicación del test).

Ha sido descrita la presencia de factores inmunoreactivos semejantes a digoxina (DLIF) endógenos en el suero de pacientes con fallo renal y hepático, en recién nacidos y en mujeres en el 3<sup>er</sup> trimestre de embarazo.<sup>14</sup> Estos factores pueden dar lugar a niveles falsamente elevados de digoxina en varios inmunoensayos comercialmente disponibles.

En caso de sobredosis, las muestras deben obtenerse antes de administrar el preparado de antídoto con anticuerpos anti-digoxina (e.g. Digibind<sup>®</sup>), dado que éste último puede interferir con cualquier inmunoensayo de digoxina. Una vez que el preparado ha sido administrado, sólo pueden obtenerse determinaciones precisas de digoxina con técnicas especializadas (no disponibles de manera rutinaria en la mayoría de las instituciones clínicas) hasta que los fragmentos Fab hayan sido eliminados del cuerpo: esto lleva varios días a los pacientes con una función renal intacta, y una semana o más

a los pacientes con daño renal. Además de los efectos *in vitro*, estos preparados de antídoto al administrarse por vía intravenosa, causan una rápida elevación de la digoxina total circulante, farmacológicamente inactiva y unida a los fragmentos Fab, que puede ser detectada inmunológicamente.<sup>16</sup>

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 × 1,281 → nmol/l

**Intervalo de calibración:** : 0,5 – 8 ng/ml (0,6 – 10 nmol/L).

**Sensibilidad:** 0,1 ng/ml (0,13 nmol/l).

**Precisión:** Las muestras fueron procesadas por cuadruplicado durante 5 días, en cuatro tandas de trabajo por día, para un total de 20 tandas y 80 replicados. (Véase la tabla "Precision").

**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 digoxina (13, 26 y 52 ng/ml). (Ver la tabla "Recovery" para resultados representativos.)

**Especificidad:** El anticuerpo es altamente específico para la digoxina, aunque el Lanatósido C y Metildigoxina muestran una reactividad cruzada Significativa (Ver la tabla "Specificity").

**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 hemoglobina, en concentraciones hasta 513 mg/dl, no tienen ningún efecto sobre los resultados en términos de precisión.

**Lipemia:** La presencia de triglicéridos en concentraciones hasta 3 000 mg/dl no tiene efecto alguno en los resultados, en lo correspondiente a la precisión del ensayo.

**Tipo de Muestra Alternativa:** Muestras iguales de 18 voluntarios recogidas en tubos de suero vacíos, y en tubos de plasma heparinizado y con EDTA, fueron suplementadas con digoxina para alcanzar un rango de concentraciones de aproximadamente 0,7 a 6,5 ng/ml La recuperación media para cada tipo de muestra, respecto al tubo de suero fue la siguiente:

Plasma EDTA = 97%

Plasma heparinizado = 95%

**Comparación de métodos 1:** El ensayo se ha comparado con el ensayo con IMMULITE 2000 Digoxina de DPC en 128 muestras de pacientes. (Intervalo de concentración: aproximadamente 0,5 a 6,5 ng/ml. Véase el gráfico "Method Comparison 1"). Por regresión lineal:

(IML) = 1,04 (IML 2000) – 0,06 ng/ml  
r = 0,985

Medias:

1,5 ng/ml (IMMULITE)

1,5 ng/ml (IMMULITE 2000)

**Comparación de métodos 2:** El ensayo se ha comparado con el ensayo Coat-A-Count Digoxina de DPC en 116 muestras de pacientes. (Intervalo de concentración: aproximadamente 0,5 a 3,3 ng/ml. Véase el gráfico "Method Comparison 2"). Por regresión lineal:

(IML) = 1,0 (Coat-A-Count) + 0,12 ng/ml  
r = 0,945

Medias:

1,2 ng/ml (IMMULITE)

1,1 ng/ml (Coat-A-Count)

## Asistencia técnica

Contáctese con su Distribuidor Nacional.

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

---

## Français

---

### IMMULITE Digoxine

**Domaine d'utilisation :** Réservé à un usage diagnostic in vitro avec les analyseurs IMMULITE et IMMULITE 1000 pour le dosage quantitatif de la digoxine dans le sérum ou le plasma hépariné. Ce test constitue une aide au suivi de l'administration thérapeutique de ce glycoside cardiaque afin d'en éviter la toxicité.

Référence catalogue : **LKDI1** (100 tests),  
**LKDI5** (500 tests)

Code produit : **DGX**

Code couleur : **Vert clair**

### Introduction

Les tests immunologiques ont prouvé qu'ils étaient particulièrement utiles pour déterminer les surdosages chez les patients traités par les glycosides cardiaques. Ce dosage est aussi important (a) pour clarifier les situations où les symptômes des patients peuvent être dus à une maladie cardiaque intrinsèque ou à une intoxication digitalique; (b) s'il y a un doute concernant la préparation digitalique prise par le patient — dans ce cas un test pour le dosage de la digitoxine est aussi nécessaire; (c) pour adapter le traitement chez un patient qui présentait un résultat insuffisant lors d'un dosage antérieur; (d) pour documenter des cas d'hyper ou sous digitalisation; (e) pour suivre la réponse au traitement des patients ayant une maladie myocardique associée à une hypokaliémie, hypomagnésémie, hypercalcémie, hypoxie, alcalose qui sont particulièrement sensibles à la digitaline; et (f) pour prévenir le surdosage en digitaline,

particulièrement chez les sujets qui ont une fonction rénale altérée ou chez ceux à qui on augmente la posologie de Digoxine.

Une grande sensibilité des tests immunologiques de Digoxine est vraiment nécessaire en raison d'une superposition possible des zones thérapeutique et toxique de la digoxinémie.<sup>13</sup> (Une intoxication est définie par une arythmie et des perturbations de la conduction cardiaque dues aux médicaments). Smith et Coll en 1969, ont déterminé les concentrations sériques de Digoxine correspondant à la zone thérapeutique 0,8 à 2,4 ng/ml (1 à 3,1 nmol/l) et à la zone toxique 2,1 à 8,7 ng/ml (2,7 à 11,1 nmol/l) en se basant sur les données obtenues 6 heures après la dernière prise, chez des sujets ayant une fonction rénale normale.<sup>8</sup> Des études cliniques plus récentes ont confirmé qu'une toxicité pouvait survenir pour des taux sériques au-dessus de 2 ng/ml.

### Principe du test

Le test IMMULITE/IMMULITE 1000 Digoxine est un immunodosage en phase solide, en chimiluminescence avec amplification enzymatique par compétition.

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

### Recueil des échantillons

Prélever sur tubes ordinaires sans gel, en notant l'heure du prélèvement, juste avant la prise du médicament ou en tout cas au moins 6 heures après la dernière administration pour éviter des résultats trompeusement élevés en digoxine.

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.

La centrifugation des échantillons sériques avant la formation complète du caillot peut entraîner la présence de fibrine. Pour éviter les résultats erronés dus 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 Digoxine IMMULITE/IMMULITE 1000 n'a pas été testé sur tous les types de tubes possibles.

**Volume nécessaire** : 50 µl de sérum. (L'unité-échantillon doit contenir au moins 100 µl de plus que le volume total nécessaire.)

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

**Tubes SST** : Ne pas utiliser de tubes avec gel séparateur. Des études ont montré que les tubes Vacutainer Becton Dickinson SST pouvaient provoquer une augmentation des taux d'environ 30 %.

### Précautions d'emploi

Réservé à un usage diagnostique *in vitro*.

**Réactifs** : conserver les réactifs à +2 °C/ +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-HCV 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 Digoxine (LDI1)

Avec code-barre. Chaque unité-test contient une bille revêtue d'anticorps monoclonal murin anti-digoxine. Stable à +2 °C / +8 °C jusqu'à la date de péremption.

**LKDI1:** 100 Unités.

**LKDI5:** 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 Digoxine (LDI2)

Avec code-barre. 7,5 ml de digoxine marquée à la phosphatase alcaline (intestins de veau) dans un tampon, avec conservateur. Conserver bouché et réfrigéré : stable à +2°C/+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.

**LKDI1:** 1 cartouche. **LKDI5:** 5 cartouches.

### Ajusteurs Digoxine (LDIL, LDIH)

Deux flacons (haut et bas), de 4 ml chacun, contenant de la digoxine dans un sérum humain prétraité, avec conservateur. Stables à +2°C/+8 °C pendant 30 jours après ouverture ou 6 mois (aliquoté) à -20 °C.

**LKDI1:** 1 jeu. **LKDI5:** 2 jeux.

## Composants du coffret fournis séparément

**LSUBX:** Substrat chimiluminescent

**LPWS2:** Solution de lavage

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

**LCHx-y :** Supports pour godets échantillons (avec code-barre)

**LSCP :** Godets échantillons (à usage unique)

**LSCC :** Bouchons pour godets échantillons (optionnel)

**SDCM :** Contrôle multiparamétrique à deux niveaux .

Egalement requis

Pipettes pour le transfert des échantillons ; eau distillée ou désionisée ; contrôles.

## 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..

Se reporter au 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) de digoxine.

## Zone Thérapeutique

Les résultats suivants ont été rapportés dans la littérature, basés sur des prélèvements faits 6 heures après la prise thérapeutique, chez des patients ayant une fonction rénale normale.<sup>8</sup>

Groupe	Digoxine ng/ml	Digoxine nmol/l
Zone thérapeutique	0,8 – 2,4	1,0 – 3,1
Zone toxique	2,1 – 8,7	2,7 – 11,1

Utiliser ces valeurs à *titre indicatif* uniquement.

## Limites

Le seul dosage de digoxinémie ne permet pas d'affirmer la toxicité digitalique, il faut aussi prendre en compte les signes cliniques et l'électrocardiogramme.

De nombreux facteurs physiologiques, pharmacologiques, pathologiques et génétiques peuvent affecter l'interprétation des résultats (voir le chapitre Introduction).

L'existence dans le sérum de facteurs endogènes ayant une immunoréactivité digoxine-like (DLIF) a été rapportée chez

les patients ayant une insuffisance rénale et hépatique, les nouveau-nés et les femmes enceintes au 3ème trimestre de la grossesse.<sup>14</sup> Ces facteurs peuvent donner des résultats de Digoxine faussement élevés avec nombre de tests disponibles dans le commerce.

En cas de surdosage, les échantillons doivent être prélevés avant l'administration de l'antidote composé de Fab anti-Digoxine (par ex Digibind®) car celle-ci peut interférer avec tous les tests immunologiques de dosage de la Digoxine. Dès que ce traitement a été administré, des dosages précis de Digoxine ne peuvent être réalisés que par des techniques spécialisées (qui ne sont pas disponibles en routine dans la plupart des centres) jusqu'à l'élimination des fragments Fab par l'organisme ce qui prend plusieurs jours chez les patients qui ont une fonction rénale intacte et une semaine ou plus en cas de fonction rénale altérée. En plus de leurs effets *in vitro*, ces préparations, administrées en intra veineux, provoquent une augmentation rapide de Digoxine totale circulante pharmacologiquement inactive car liée au Fab mais détectée immunologiquement.<sup>16</sup>

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 gel, ni activateur de la coagulation).

#### Facteur de conversion :

ng/ml x 1,281 → nmol/l

**Domaine de mesure :** 0,5 à 8 ng/ml (0,6 à 10 nmol/l)

**Sensibilité analytique :** 0,1 ng/ml (0,13 nmol/l)

**Précision :** les échantillons sont dosés en quadruple sur une période qui s'étend sur 5 jours, avec quatre séries par jours, soit 20 séries et 80 replicata au total. (Voir le tableau " Precision ".)

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

**Récupération :** échantillons chargés dans un rapport de 1 à 19 avec trois solutions (13, 26 et 52 ng/ml). (Voir le tableau " Recovery " pour des données représentatives.)

**Spécificité :** L'anticorps est hautement spécifique de la Digoxine, cependant le Lanatoside C et la Méthyldigoxine présente une réaction croisée significative. (Voir le tableau " Specificity ".)

**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'hémoglobine ne présente aucun effet sur les résultats ni sur la précision du dosage si la concentration ne dépasse pas 513 mg/dl.

**Lipémie :** La présence de triglycérides jusqu'à une concentration de 3 000 mg/dl n'interfère ni sur la précision du dosage, ni sur les résultats.

**Autres types d'échantillons :** Différents échantillons prélevés sur 18 volontaires, prélevés sur des tubes de sérum secs, des tubes de plasma EDTA et hépariné ont été ajoutés à de la Digoxine pour obtenir des concentrations d'environ 0,7 à 6,5 ng/ml. Le taux de récupération moyen pour chaque type d'échantillon, basé sur les tubes secs, est le suivant :

plasma EDTA = 97%

plasma Hépariné = 95%

**Comparaison de méthode 1:** Le test a été comparé au test IMMULITE 2000 Digoxine de DPC sur 128 échantillons dont les concentrations allaient d'environ 0,5 à 6,5 ng/ml. (Voir graphique 1.) Par régression linéaire :

(IMMULITE) = 1,04 (IML 2000) – 0,06 ng/ml  
r = 0,985

Moyennes :  
1,5 ng/ml (IMMULITE)  
1,5 ng/ml (IMMULITE 2000)

**Comparaison de méthode 2:** Le test a aussi été comparé au test Coat-A-Count Digoxine de DPC sur 116 échantillons de patients dont les concentrations allaient d'environ 0,5 à 3,3 ng/ml. (Voir graphique 2.) Par régression linéaire :

(IMMULITE) = 1,0 (Coat-A-Count) + 0,12 ng/ml  
r = 0,945

Moyennes :  
1,2 ng/ml (IMMULITE)  
1,1 ng/ml (Coat-A-Count)

### 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

---

### IMMULITE Digossina

**Uso:** Ad uso diagnostico in vitro con gli Analizzatori IMMULITE ed IMMULITE 1000 – per la misurazione quantitativa della digossina nel siero o nel plasma eparinizzato, quale ausilio nel monitoraggio e nella somministrazione terapeutica di questo cardioglicoside evitandone la tossicità.

Codice: **LKDI1** (100 test),  
**LKDI5** (500 test)

Codice del Test: **DGX**  
Colore: **Verde Chiaro**

### Riassunto e Spiegazione del Test

Il dosaggio è particolarmente utile nella determinazione di sovradosaggi di farmaci in pazienti trattati con glucosidi cardiaci. La tecnica è utile anche (a) per chiarire

situazioni in cui i sintomi del paziente possono essere dovuti ad una patologia cardiaca intrinseca o ad intossicazione da digitalis; (b) dove rimane il dubbio circa il tipo di preparato di digitalis somministrato al paziente – è necessario anche un dosaggio della digitossina; (c) per misurare l'ingestione di digossina in pazienti con dosaggi precedenti insufficienti; (d) per documentare casi di sottodigitalizzazione e di eccesso di digitalis (digossina); (e) per monitorare la risposta tossica in pazienti con malattie cardiache associate ad ipocalcemia, ipomagnesemia, ipercalcemia, ipossia e alcalosi, che sono particolarmente sensibili alla digitalis; e (f) per evitare la sovradigitalizzazione, soprattutto in pazienti la cui funzione renale si stia deteriorando o per cui si contempli un aumento nella dose di digossina.

L'elevata sensibilità del dosaggio della digossina è particolarmente necessaria a causa delle poche differenze e della possibile sovrapposizione che esiste tra livelli terapeutici e tossici della digossina circolante.<sup>13</sup> (L'intossicazione si definisce in termini di aritmie e disturbi della conduzione cardiaca dovuti alla presenza del farmaco). Smith et al hanno registrato concentrazioni di digossina nel siero da 0,8 a 2,4 ng/mL (1,0–3,1 nmol/L) in pazienti non tossici, e 2,1–8,7 ng/mL (2,7–11,1 nmol/L) in pazienti tossici, in base ai dati raccolti sei ore dopo la somministrazione della dose in pazienti con funzioni renali normali.<sup>8</sup> Studi clinici più recenti hanno confermato l'associazione della tossicità con livelli sierici superiori a 2 ng/mL.

### Principio del Metodo

Il dosaggio IMMULITE/IMMULITE 1000 Digossina è un dosaggio competitivo in fase solida ed in chemiluminescenza.

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

### Raccolta del Campione

Prelevare il sangue in provette semplici senza barriere di gel, annotando l'ora del prelievo, poco prima della dose successiva – o, in ogni caso, non meno di sei ore dopo la somministrazione di questo cardioglicoside, per evitare risultati di digossina erroneamente elevati.

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.

La centrifugazione dei campioni di 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 Digossina non è stato verificato con tutte le possibili variazioni di tipi di provette.

**Volume Richiesto:** 50 µL di siero. (Il Porta Campioni deve contenere almeno 100 µl più del volume totale richiesto).

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

**Provette SST:** Non utilizzare provette con separatori di siero. Studi effettuati dal Produttore hanno fatto rilevare che le provette vacutainer SST® Beckton Dickinson possono determinare valori elevati di circa il 30%.

## Avvertenze e Precauzioni

Ad uso diagnostico *in vitro*.

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

Seguire le precauzioni generali e manipolare tutti i componenti come se fossero potenzialmente infetti. I materiali derivati dal 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 costituiscono un unico set. Le etichette all'interno della confezione sono necessarie per eseguire i dosaggi.

### Test Unit Digossina (LDI1)

Ogni test unit etichettata con codice a barre contiene una sferetta coattata con un anticorpo monoclonale murino anti-digossina. Stabile a 2–8°C fino alla data di scadenza.

**LKDI1:** 100 unit. **LKDI5:** 500 unit.

Le buste delle unità di prova devono essere a temperatura ambientale prima di aprire. Aprire tagliando lungo il bordo superiore, lasciando intatto la chiusura ermetica. Risigillare le buste per proteggere contro umidità.

### Porta Reagente Digossina (LDI2)

Con codice a barre. 7,5 mL di fosfatasi alcalina (intestino di vitello) coniugata con digossina in un tampone, con conservanti. Conservare sigillato nel frigorifero: stabile a 2–8°C fino alla data di scadenza. Se ne consiglia l'utilizzo entro 30 giorni dall'apertura se conservato come indicato.

**LKDI1:** 1 porta reagente.

**LKDI5:** 5 porta reagenti.

### Calibratori Digossina (LDIL, LDIH)

Due flaconi (Basso e Alto), 4 mL ciascuno, di Digossina in siero umano processato, con conservanti. Stabile a 2–8°C per 30 giorni dopo l'apertura, o per 6 mesi (aliquotato) a –20°C.

**LKDI1:** 1 set. **LKDI5:** 2 set.

## Componenti del kit forniti separatamente

**LSUBX:** Substrato Chemiluminescente

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

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

**LCHx-y:** Tubi Porta Campioni (con codice a barre)

**LSCP:** Porta Campioni (monouso)

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

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

Materiali richiesti

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

### Procedura del Dosaggio

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

Vedere il manuale dell'operatore IMMULITE o IMMULITE 1000 per: la preparazione, la messa a punto, la regolazione, la prova ed i procedimenti per il controllo della 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 Digossina.

### Range Terapeutico

I seguenti risultati sono riportati in letteratura, in base ai dati raccolti sei ore dopo la somministrazione della dose in pazienti con funzionalità renale normale.<sup>8</sup>

Gruppo	Digossina, ng/mL	Digossina, nmol/L
Pazienti non tossici	0,8 – 2,4	1,0 – 3,1
Pazienti tossici	2,1 – 8,7	2,7 – 11,1

Detti valori dovrebbero essere considerati solo come *suggerimento*.

### Limiti

Non è consigliabile basarsi solamente sulle concentrazioni di Digossina per determinare la tossicità della digitalis; devono essere fornite altre informazioni cliniche ed elettrocardiografiche.

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

E' stata documentata la presenza di fattori endogeni immunoreattivi digossina simili (DLIF) nel siero di pazienti con insufficienza renale ed epatica, ed in neonati e donne nel terzo trimestre di gravidanza.<sup>14</sup> Questi fattori possono determinare risultati di Digossina falsamente elevati in un dato numero di dosaggi immunologici disponibili in commercio.

In casi di sovradosaggio, i campioni devono essere ottenuti *prima* di somministrare l'antidoto immuno Fab della digossina (p.e. Digibind®) poiché è probabile che questi interferiscano con il dosaggio della Digossina. Dopo somministrazione del preparato è possibile eseguire determinazioni accurate della digossina soltanto mediante tecniche specializzate (non comunemente disponibili in molti centri clinici) finché i frammenti Fab siano stati eliminati dal corpo; questo processo richiede alcuni giorni in presenza di una funzionalità renale integra, ed una settimana o più per pazienti con insufficienza renale. Oltre agli effetti *in vitro*, queste preparazioni, somministrate per via endovenosa, causano un aumento rapido nella Digossina circolante farmacologicamente inattiva Fab legata che può essere individuata immunologicamente.<sup>16</sup>

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 con questo dosaggio devono sempre essere utilizzati unitamente all'esame clinico, all'anamnesi del paziente e ad altre indagini di laboratorio.

## Prestazioni del Dosaggio

Vedi tavole e grafici per dati *rappresentativi*. I risultati sono indicati in ng/mL. (Laddove non diversamente specificato, tutti i dati sono stati generati su campioni di siero raccolti in provette senza gel separatore o additivi che favoriscano la formazione di coaguli.)

**Fattore di Conversione:**  
ng/mL  $\times$  1,281  $\rightarrow$  nmol/L

**Range di Calibrazione:** 0,5 – 8 ng/mL  
(0,6 – 10 nmol/L).

**Sensibilità Analitica:** 0,1 ng/mL  
(0,13 nmol/L).

**Precisione:** I campioni sono stati dosati in quadruplicato in 5 giorni, 4 sedute al giorno, per un totale di 20 sedute ed 80 replicati. (Vedi la tabella "Precision")

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

**Recupero:** Sono stati dosati campioni 1:19 ai quali sono state aggiunte tre soluzioni (13, 26 e 52 ng/mL). (Vedi la tabella "Recovery" per dati rappresentativi.)

**Specificità:** L'anticorpo è altamente specifico per la digossina, sebbene il Lanatoside C e la Metildigossina presentino una crossreattività significativa (vedi la tabella "Specificity").

**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 emoglobina in concentrazioni fino a 513 mg/dL non ha nessun effetto sui risultati entro il range di precisione del dosaggio.

**Lipemia:** La presenza di trigliceridi in concentrazioni fino a 3 000 mg/dL non ha nessun effetto sui risultati entro il range di precisione del dosaggio.

**Tipo di Campione Alternativo:** A campioni misti provenienti da 18 volontari, prelevati in provette per il siero semplici, ed EDTA ed in provette di plasma eparinizzato è stata aggiunta digossina fino ad arrivare a concentrazioni da 0,7 a 6,5 ng/mL. Il recupero medio per ogni tipo di campione in relazione al siero semplice è stato:

Plasma EDTA = 97%  
Plasma eparinizzato = 95%

**Confronto di Metodi 1:** Il dosaggio è stato comparato al dosaggio DPC Digossina IMMULITE 2000 in 128 campioni di siero. (Range di concentrazione: da 0,5 fino a 6,5 ng/mL. Vedi grafico 1.) Con regressione lineare:

(IML 2000) = 1,04 (IML) – 0,06 ng/mL  
r = 0,985

Valore medio:  
1,5 ng/mL (IMMULITE 2000)  
1,5 ng/mL (IMMULITE)

**Confronto di Metodi 2:** Il dosaggio è stato comparato al dosaggio DPC Coat-A-Count Digossina in 116 campioni di pazienti. (Range di concentrazione: da 0,5 fino a 3,3 ng/ml. Vedi grafico 2.) Con regressione lineare:

(IML) = 1,0 (Coat-A-Count) + 0,12 ng/mL  
r = 0,945

Valore medio:  
1,2 ng/mL (IMMULITE)  
1,1 ng/mL (Coat-A-Count)

## 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

---

### Digoxina

**Utilização:** Para o diagnóstico in vitro nos analisadores IMMULITE e IMMULITE 1000 – para o doseamento quantitativo da digoxina em soro ou plasma heparinizado, no auxílio da monitorização da administração terapêutica deste cardioglicosido, evitando a toxicidade.

Números de catálogo:  
**LKDI1** (100 testes), **LKDI5** (500 testes)

Código do teste: **DGX**  
Cor: **Verde claro**

### Sumário e explicação do teste

Os imunoensaios têm-se demonstrado particularmente úteis na determinação de doses excessivas de drogas em doentes tratados com glicosidos cardíacos.A

técnica também é útil para: (a) esclarecer situações onde os sintomas do doente possam ser causados tanto por doença cardíaca intrínseca ou intoxicação digitálica; (b) quando existirem dúvidas relativamente ao tipo de preparação digitálica que o doente está a tomar — o imunoensaio de digitoxina torna-se necessário também nesse caso ; (c) para medir a ingestão de digoxina em doentes com uma história inadequada de dosagens anteriores ; (d) na documentação de casos de carência assim como de excesso de digitálicos (digoxina); (e) na monitorização da resposta tóxica em doentes com doenças do miocárdio associadas com hipocalcémia, hipomagnesémia, hipercalcémia, hipoxia e alcalose, que são particularmente sensíveis a digitálicos; e (f) na prevenção de excesso de digitálicos, particularmente em doentes cuja função renal está em deterioração ou para quem uma dosagem superior de digoxina está a indicada.

A alta sensibilidade do imunoensaio de digoxina é especialmente necessária de acordo com as pequenas diferenças e sobreposição ocasional que existem entre níveis terapêuticos e tóxicos de digoxina circulante.<sup>13</sup> (A Intoxicação é definida em termos de arritmias e distúrbios de condução cardíaca devido à presença da droga.) Smith et al relataram concentrações de digoxina em soro de 0,8–2,4 ng/mL (1,0–3,1 nmol/L) em doentes não tóxicos, e 2,1–8,7 ng/mL (2,7–11,1 nmol/L) em doentes tóxicos, baseados em dados colhidos 6 horas após administração da dose em doentes com função renal normal.<sup>8</sup> Investigações clínicas mais recentes confirmaram a relação de toxicidade com níveis de soro superiores a 2 ng/mL.

### Princípio do procedimento

IMMULITE/IMMULITE 1000 Digoxin é um imunoensaio enzimático de fase sólida, competitivo por quimioluminescência.

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

### Colheita

Recolha o sangue em tubos simples sem barreiras de gel, anotando a hora de colheita, imediatamente antes da próxima dose — ou nunca menos de seis horas

após a administração deste cardioglicosido, para evitar resultados erradamente altos de digoxina.

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.

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 Digoxina não foram ainda testados com todas as possíveis variações originadas pelos tipos de tubos.

**Volume de amostra:** 50 µL de soro. (A cuvete 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.

**Tubos SST:** Não use soro proveniente de tubos com separadores. Estudos de fabricantes tem mostrado que os tubos de vácuo Becton Dickinson SST® podem causar um aumento de 30% nos valores.

### 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 foi adicionada como conservante; para evitar acumulações de azidas metálicas explosivas em canalizações de cobre e alumínio, os reagentes devem ser rejeitados no esgoto apenas se estiverem diluídos e forem lavados com grandes volumes de água.

**Substrato quimioluminescente:** Evite contaminação e exposição directa à luz (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 Digoxina (LDI1)**

Cada unidade identificada com código de barras contém uma esfera revestida com anticorpo monoclonal de murino anti-digoxina. Estável até a data de validade a 2–8°C.

**LKDI1:** 100 unidades.

**LKDI5:** 500 unidades.

Antes de abrir as saquetas com Unidades de Teste, deixe que estas atinjam a temperatura ambiente. Corte as saquetas pela ranhura superior, mantendo o fecho intacto. Feche novamente as saquetas para proteger contra a humidade.

#### **Embalagem de reagentes de Digoxina (LDI2)**

Com código de barras. 7,5 mL de fosfatase alcalina (de intestino de vitela) conjugada com digoxina tamponada, 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.

**LKDI1:** 1 embalagem.

**LKDI5:** 5 embalagens.

#### **Ajustes Digoxina (LDIL, LDIH)**

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

6 meses (aliquotado) a –20°C.

**LKDI1:** 1 conjunto. **LKDI5:** 2 conjuntos.

### **Componentes do Dispositivo fornecidos separadamente**

**LSUBX:** Substrato quimioluminescente

**LPWS2:** Solução de lavagem

**LKPM:** Dispositivo de limpeza do pipetador

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

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

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

**SDCM:** Controlo multiparamétrico de dois níveis

Também necessário:

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

### **Procedimento de 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.

Consulte o Manual do Operador de IMMULITE ou IMMULITE 1000 para instruções sobre preparação, ajuste, doseamento e procedimentos de 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 digoxina.

### **Zona Terapeutica**

Os seguintes resultados encontram-se explícitos na literatura, baseados em dados obtidos seis horas após a administração da dose em doentes com função renal normal.<sup>8</sup>

Grupo	Digoxina, ng/mL	Digoxina, nmol/L
Doentes não tóxicos	0,8 – 2,4	1,0 – 3,1
Doentes tóxicos	2,1 – 8,7	2,7 – 11,1

Estes valores devem ser considerados apenas como directrizes.

### Limitações

Não é aconselhável confiar unicamente nas concentrações de digoxina para a determinação de toxicidade por digitálicos, e este método deve ser complementado por informação electrocardiográfica e clínica adicional.

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

A presença de factores imunoreactivos endógenos similares à digoxina (DLIF) tem sido relatada no soro de doentes com insuficiência renal e hepática, em recém-nascidos e mulheres no terceiro trimestre de gestação.<sup>14</sup> Estes factores podem dar origem a resultados de Digoxina falsamente elevados em vários ensaios comerciais.

Em casos de dosagem excessiva, as amostras devem ser obtidos *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 digoxina. Assim que tal preparação for administrada, apenas se poderão realizar determinações exactas de digoxina através de 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 digoxina total, ligada a Fab, farmacologicamente inactiva, que pode ser detectada imunologicamente.<sup>16</sup>

Os anticorpos heterófilos 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 dados que possam correlacionar-se.

### Características do ensaio

Ver tabelas e gráficos para dados representativos do desempenho 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 × 1,281 → nmol/L

**Calibração:** 0,5 – 8 ng/mL  
(0,6 – 10 nmol/L).

**Sensibilidade Analítica:** 0,1 ng/mL  
(0,13 nmol/L).

**Precisão:** As amostras foram processadas em quadruplicado num período de 5 dias, quatro ensaios por dia, perfazendo um total de 20 ensaios e 80 réplicas. (Consulte a tabela "Precision".)

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

**Recuperação:** Às amostras foram adicionadas na relação de 1 para 19 três soluções (13, 26 e 52 ng/mL) antes do doseamento. (Ver tabela de "Recovery" para dados representativos.)

**Especificidade:** O anticorpo é altamente específico para a Digoxina, embora o Lanatosido C e a Metildigoxina exibam reacção cruzada significativa (Ver tabela de "Specificity").

**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 hemoglobina em concentrações até 513 mg/dL não tem efeito em resultados, dentro da precisão do ensaio.

**Lipemia:** A presença de triglicerídeos em concentrações até 3 000 mg/dL não tem efeito nos resultados, dentro da precisão do ensaio.

**Tipo de amostra alternativa:** As amostras de soro e plasma de 18 voluntários foram colhidas em tubos sem anticoagulantes e tubos com EDTA e heparina e enriquecidos com digoxina para produzir concentrações numa gama de aproximadamente 0,7 a 6,5 ng/mL. A média de recuperação para cada tipo de amostra, relativamente aos tubos de soro, foi a seguinte:

Plasma (EDTA) = 97%  
Plasma (Heparina) = 95%

**Comparação de Métodos 1:** O doseamento foi comparado ao Dispositivo de Digoxina da DPC IMMULITE 2000 em 128 amostras. (Zona de trabalho: aproximadamente 0,5 a 6,5 ng/mL. Ver gráfico 1.) Regressão linear:

(IML) = 1,04 (IML 2000) – 0,06 ng/mL  
r = 0,985

Medias:  
1,5 ng/mL (IMMULITE)  
1,5 ng/mL (IMMULITE 2000)

**Comparação de Métodos 2:** O doseamento foi comparado ao Dispositivo Coat-A-Count Digoxina da DPC em 116 amostras. (Zona de trabalho: aproximadamente 0,5 a 3,3 ng/mL. Ver gráfico 2.) Regressão linear:

(IML) = 1,0 (Coat-A-Count) + 0,12 ng/mL  
r = 0,945

Medias:  
1,2 ng/mL (IMMULITE)  
1,1 ng/mL (Coat-A-Count)

### **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

2005-06-15

PILKDI – 14



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