

# Digoxin

Digossina

cobas®

REF 11820796 322

100 test

• Indica gli analizzatori su cui la confezione può essere usata

Elecsys 1010	Elecsys 2010	MODULAR ANALYTICS E170	cobas e 411	cobas e 601
•	•	•	•	•

## Italiano

### Finalità d'uso

Test immunologico per la determinazione quantitativa *in vitro* della digossina nel siero e nel plasma umani. La determinazione viene eseguita per la diagnosi ed il trattamento dell'overdose di digossina e per il monitoraggio dei livelli di digossina al fine di garantire una terapia appropriata.

L'esecuzione dell'ImmunoAssay in ElettoChemiluminescenza "ECLIA" è destinata all'uso sugli immunoanalizzatori Elecsys e cobas e.

### Sommario

La digossina viene molto spesso prescritta per il trattamento dell'insufficienza cardiaca congestizia e di vari disturbi del ritmo cardiaco. L'impiego terapeutico della digossina accresce la capacità di contrazione del miocardio e ha come effetto positivo un aumentato output cardiaco, una diminuita dimensione del cuore, una diminuita pressione venosa e un diminuito volume sanguigno. La terapia con la digossina favorisce anche una pulsazione ventricolare stabilizzata e rallentata.<sup>1</sup>

Benché la disponibilità della digossina cristallina consenta di standardizzare il dosaggio del farmaco, una somministrazione terapeutica inavvertita, frequentemente, porta ancora alla tossicità. È importante notare che i sintomi della tossicità da digossina spesso si confondono con le aritmie cardiache per le quali il farmaco è stato originariamente prescritto. Concentrazioni di digossina di 0,9–2,0 ng/mL nel siero o nel plasma sono normalmente considerate terapeutiche.<sup>2</sup> Sintomi della tossicità umana si riscontrano generalmente solo in caso di concentrazioni superiori a 2,0 ng/mL; tuttavia, in alcuni casi tali sintomi vengono già osservati a concentrazioni di 1,4 ng/mL.<sup>3</sup> In base alle "ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008" (Linee guida dell'ESC per la diagnosi ed il trattamento dell'insufficienza cardiaca acuta e cronica, stabilite nel 2008), per la digossina è consigliato un intervallo terapeutico normale di 0,6–1,2 ng/mL.<sup>4</sup> Un aumentato rischio di mortalità è stato osservato per una concentrazione di digossina di 1,2 ng/mL o più alta.<sup>5</sup> La tossicità della digossina può rispecchiare diversi fattori:

- il farmaco ha un basso rapporto terapeutico (vale a dire la differenza tra i livelli tissutali terapeutici e quelli tossici è molto piccola);
- gli individui reagiscono diversamente alla digossina;
- l'assorbimento dei differenti preparati di digossina può variare entro un intervallo di due volte;<sup>6,7</sup>
- sembra che la suscettibilità alla tossicità da digitale aumenti con l'età. In combinazione con altre informazioni cliniche, il monitoraggio dei livelli sierici e plasmatici si rivela utile in quanto costituisce per il medico uno strumento essenziale per adeguare eventualmente la dose somministrata e per raggiungere un effetto terapeutico ottimale, evitando concentrazioni sia subterapeutiche che dannose o tossiche del farmaco.<sup>8</sup>

Il test Digoxin Elecsys impiega un principio del test competitivo, utilizzando un anticorpo monoclonale specifico anti-digossina. La digossina nel campione compete per i siti di legame dell'anticorpo marcato con un complesso di rutenio<sup>a</sup>, con il derivato della digossina biotinilato e aggiunto alla miscela di reazione.

a) Complesso di rutenio (II) tris(2,2'-bipiridile) (Ru(bpy)<sub>3</sub><sup>2+</sup>)

### Principio del test

Principio di competizione. Durata complessiva del test: 18 minuti.

- 1<sup>a</sup> incubazione: incubando il campione (10 µL) con un anticorpo specifico anti-digossina marcato con rutenio, si forma un immunocomplesso, la cui quantità dipende dalla concentrazione dell'analita nel campione.
- 2<sup>a</sup> incubazione: dopo l'aggiunta di microparticelle rivestite di streptavidina e di un derivato della digossina biotinilato, vengono occupati i siti di legame ancora liberi dell'anticorpo marcato con rutenio, formando così un complesso anticorpo-aptene. Il complesso totale si lega alla fase solida mediante l'interazione biotina-streptavidina.

- La miscela di reazione viene aspirata nella cella di misura dove le microparticelle vengono attratte magneticamente alla superficie dell'elettrodo. Successivamente si eliminano le sostanze non legate impiegando ProCell. Applicando una tensione all'elettrodo, si induce l'emissione chemiluminescente che viene misurata mediante il fotomoltiplicatore.
- I risultati vengono calcolati in base ad una curva di calibrazione, che viene generata in modo specifico per lo strumento con una calibrazione a 2 punti e con una curva master fornita insieme al codice a barre del reattivo.

### Reattivi – soluzioni pronte all'uso

- M Microparticelle rivestite di streptavidina (tappo trasparente), 1 flacone, 6,5 mL: microparticelle rivestite di streptavidina 0,72 mg/mL; conservante.
- R1 Anticorpi anti-digossina-Ru(bpy)<sub>3</sub><sup>2+</sup> (tappo grigio), 1 flacone, 10 mL: anticorpo (murino) monoclonale anti-digossina marcato con un complesso di rutenio 15 µg/L; tampone fosfato 100 mmol/L, pH 7,0; conservante.
- R2 Derivato della digossina-biotina (tappo nero), 1 flacone, 10 mL: digossigenina biotinilata 1,06 ng/mL; biotina 15 µg/L; tampone fosfato 100 mmol/L, pH 7,0; conservante.

### Precauzioni e avvertenze

Per uso diagnostico *in vitro*.

Osservare le precauzioni normalmente adottate nella manipolazione dei reagenti di laboratorio.

Lo smaltimento di tutti i rifiuti deve avvenire secondo le direttive locali. Scheda dati di sicurezza disponibile su richiesta per gli utilizzatori professionali. Evitare la formazione di schiuma con tutti i reattivi e tipi di campione (campioni, calibratori e controlli).

### Utilizzo dei reattivi

I reattivi contenuti nella confezione formano un'unità inseparabile e sono pronti all'uso.

Tutte le informazioni necessarie per l'utilizzo corretto vengono lette nello strumento con i codici a barre dei rispettivi reattivi.

### Conservazione e stabilità

Conservare a 2–8 °C.

Conservare la confezione di reattivi Digoxin Elecsys in **posizione verticale** in modo da garantire la completa disponibilità delle microparticelle durante il mescolamento automatico prima dell'uso.

Stabilità:

prima dell'apertura a 2–8 °C	fino alla data di scadenza indicata
dopo l'apertura a 2–8 °C	12 settimane
su MODULAR ANALYTICS E170 e cobas e 601	8 settimane
su Elecsys 2010 e cobas e 411	8 settimane
su Elecsys 1010	8 settimane (se conservati alternativamente in frigorifero e sullo strumento – a temperatura ambiente (20–25 °C), aperti per non più di 20 ore complessivamente)

### Prelievo e preparazione dei campioni

I campioni per la determinazione della digossina dovrebbero essere prelevati preferibilmente 6–8 ore dopo la somministrazione del farmaco.<sup>9</sup>

Solo i tipi di campione elencati di seguito sono stati testati e risultano accettabili.

Siero, prelevato con provette standard da prelievo. Alcune provette contenenti gel di separazione possono essere non utilizzabili per il monitoraggio terapeutico dei farmaci; si prega di osservare le relative informazioni fornite dal produttore delle provette.

Plasma con litio/sodio/NH<sub>4</sub><sup>+</sup> eparina, K<sub>3</sub>-EDTA, citrato di sodio e fluoruro di sodio/ossalato di potassio.

Valutazione: recupero 90–110 % del valore nel siero o slope 0,9–1,1 + intercetta < ±2 x limite di sensibilità analitica + coefficiente di correlazione > 0,95.

Stabilità: 2 giorni a 2–8 °C, 6 mesi a –20 °C. Congelare solo 1 volta.<sup>7,8</sup>

I tipi di campione elencati sono stati testati impiegando una selezione di provette per il prelievo di campioni disponibili in commercio al momento dell'analisi; non sono, quindi, state testate tutte le provette disponibili di tutte le case produttrici. Alcuni sistemi per il prelievo di campioni di vari produttori





# Digoxin

## Digossina

L'uzara, il nabumetone, l'idrocortisone e la pentossifillina provocano risultati di digossina falsamente elevati alle concentrazioni della dose giornaliera raccomandata.

Lo spironolattone provoca risultati di digossina elevati a livelli (del farmaco) superiori a 10000 ng/mL. Il canrenone provoca risultati di digossina elevati a livelli (del farmaco) superiori a 80000 ng/mL.

Sono state riscontrate sostanze immunoreattive simili alla digossina (Digoxin-like immunoreactive substances – DLIS) nel sangue prelevato da pazienti con insufficienza renale ed epatica, nonché da donne al terzo trimestre di gravidanza. È stato dimostrato in alcuni studi che la presenza di DLIS in un campione può provocare un falso aumento dei valori di digossina se determinati con test immunologici disponibili in commercio.<sup>10,11,12</sup>

Il produttore di Digoxin Immune FAb (terapia con frammenti anticorpali) ha dichiarato che nessun metodo di test immunologico è adatto a quantificare la digossina nel siero prelevato da pazienti sottoposti a questo trattamento.<sup>13</sup> In casi rari possono riscontrarsi interferenze causate da titoli estremamente alti di anticorpi diretti contro anticorpi specifici anti-analita, di anticorpi anti-streptavidina o di anticorpi anti-rutenio. Tali effetti sono ridotti al minimo attraverso un procedimento appropriato del test.

Ai fini diagnostici, i risultati devono sempre essere valutati congiuntamente con la storia clinica del paziente, con gli esami clinici e con altre evidenze cliniche.

### Intervallo di misura

0,15–5,0 ng/mL oppure 0,19–6,4 nmol/L (definito dal limite di sensibilità inferiore e dal massimo valore della curva master). I valori al di sotto del limite di sensibilità vengono indicati come <0,15 ng/mL oppure <0,19 nmol/L. I valori al di sopra dell'intervallo di misura vengono indicati come >5,0 ng/mL oppure >6,4 nmol/L (oppure, su campioni diluiti 1:2, fino a 10,0 ng/mL oppure 12,8 nmol/L).

### Diluizione

I campioni con concentrazioni di digossina al di sopra dell'intervallo di misura possono essere diluiti con Diluent Universal Elecsys. È raccomandata la diluizione 1:2 (automaticamente dagli analizzatori MODULAR ANALYTICS E170, Elecsys 1010/2010 e **cobas e**, o manualmente). La concentrazione del campione diluito deve essere > 2,5 ng/mL oppure > 3,2 nmol/L. Dopo la diluizione manuale, moltiplicare il risultato per il fattore di diluizione. Dopo la diluizione automatica, il software degli analizzatori MODULAR ANALYTICS E170, Elecsys 1010/2010 e **cobas e** calcola automaticamente la concentrazione del campione.

### Valori di riferimento

L'intervallo terapeutico normale per la digossina è di 0,9–2,0 ng/mL (1,2–2,6 nmol/L).

Concentrazioni superiori a 2,0 ng/mL (2,6 nmol/L) sono generalmente considerate tossiche.<sup>14</sup> Sono stati riportati casi di sovrapposizione dei valori tossici e non tossici.<sup>3</sup> Per questo motivo, la diagnosi clinica deve essere basata su dati clinici e di laboratorio. Ogni laboratorio deve definire un tipo di refertazione adeguato e procedimenti per la presentazione dei risultati patologici.

Ogni laboratorio deve controllare l'applicabilità dei valori di riferimento alla propria popolazione di pazienti e, se necessario, determinare intervalli di riferimento propri.

### Dati specifici sulla performance del test

Qui di seguito sono riportati i dati rappresentativi delle prestazioni sugli analizzatori. I risultati dei singoli laboratori possono differire da questi.

### Precisione

La precisione è stata determinata impiegando reattivi Elecsys, pool di sieri umani e controlli, eseguiti in base ad un protocollo modificato (EP5-A) del CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute): 6 volte al giorno per 10 giorni (n = 60); ripetibilità sull'analizzatore MODULAR ANALYTICS E170, n = 21. Sono stati ottenuti i seguenti risultati:

Analizzatori Elecsys 1010/2010 e <b>cobas e</b> 411								
Campione	Media		Ripetibilità <sup>b</sup>			Prec. intermedia		
	nmol/L	ng/mL	DS	CV	%	DS	CV	%
SU <sup>c</sup> 1	1,09	0,85	0,06	0,05	5,22	0,09	0,07	7,69
PC U <sup>d1</sup>	1,72	1,34	0,06	0,05	3,57	0,09	0,07	5,24
PC U2	3,94	3,08	0,13	0,10	3,33	0,17	0,13	4,09

b) Ripetibilità = precisione nella serie

c) SU = siero umano

d) PC U = PreciControl Universal

Analizzatori MODULAR ANALYTICS E170 e <b>cobas e</b> 601										
Camp.	Ripetibilità					Precisione intermedia				
	Media	DS	CV	Media	DS	CV	Media	DS	CV	Media
SU 1	0,51	0,40	0,03	0,02	4,9	0,56	0,44	0,05	0,04	8,4
SU 2	1,46	1,14	0,05	0,04	3,3	1,51	1,18	0,08	0,06	5,1
SU 3	4,70	3,67	0,15	0,12	3,2	4,88	3,81	0,18	0,14	3,8
PC U1	1,51	1,18	0,02	0,02	1,6	1,60	1,25	0,07	0,06	4,4
PC U2	3,30	2,58	0,06	0,04	1,7	3,53	2,76	0,10	0,08	3,0

### Sensibilità analitica (limite di sensibilità inferiore)

0,15 ng/mL (0,19 nmol/L)

Il limite di sensibilità rappresenta la minima concentrazione misurabile dell'analita che può essere distinta dallo zero. Viene calcolato come il valore che si trova 2 deviazioni standard al di sopra dello standard più basso (calibratore master, standard 1 + 2 DS, studio relativo alla ripetibilità, n = 21).

### Confronto tra metodi

Il confronto del test Digoxin Elecsys – standardizzato contro il materiale di riferimento dell'USP – (y) con la versione precedente del test Digoxin Elecsys (x), impiegando campioni prelevati da pazienti ospedalizzati, ha prodotto le seguenti correlazioni (ng/mL):

Numero dei campioni misurati: 81

Passing/Bablok<sup>15</sup>

y = 1,06x – 0,06

r = 0,999

Regressione lineare

y = 1,09x – 0,08

r = 1,000

Le concentrazioni dei campioni erano comprese tra ca. 0 e 3,2 ng/mL (tra ca. 0 e 4,10 nmol/L).

### Specificità analitica

Per le sostanze impiegate sono state riscontrate le seguenti reazioni crociate:

Sostanze	Concentrazione testata (ng/mL)	Reattività crociata (%)
α-Acetildigossina	5	69,8
β-Acetildigossina	5	81,4
Digitossina	500	1,13
Digitossigenina	2000	0,18
Digossigenina	6	14,3
Digossigenina-bis-digitoxoside	5	74,6
Digossigenina-mono-digitoxoside	5	55,3
Diidrodigossina	2000	0,14
β-Metildigossina	5	91,2
Deslanoside	10	51,5
Lanatoside	5	55,1
Gitalina	150	1,41

Non sono state riscontrate reazioni crociate significative (<0,01 %) con le seguenti sostanze (concentrazione testata: 5000 ng/mL): ouabaina, k-strofantina, cortisolo, corticosterone, cortisone, 11-deossicortisolo, 21-desossicortisolo, prednisolone, prednisone, 6-alfa-metilprednisolone, progesterone, 17-idrossiprogesterone, testosterone, β-estradiolo, estriolo, d-aldosterone, β-DHEA, DHEA, dexametasone, betametasone, triamcinolone, furosemide, teofillina, sultiame, chinidina (free-base) e oleandrina.



# Digoxin

Digossina

## Letteratura

1. Hoffman BF, Bigger JT Jr. In: Gilman AG, Goodman LS, Gilman A, eds. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 6<sup>a</sup> ed. New York, NY: MacMillan; 1980:729–760.
2. Park HM, Chen IW et al. Clinical Evaluation of Radioimmunoassay of Digoxin. *J Nucl Med* 1973;27:531–533.
3. Beller GA, Smith TW et al. Digitalis Intoxication: A Prospective Clinical Study with Serum Level Correlations. *New Engl J Med* 1971;284:989–997.
4. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J* 2008;29:2388–2442.
5. Rathore SS, Curtis JP, Wang Y, Bristow MR et al. Association of serum digoxin concentration and outcomes in patients with heart failure. *JAMA* 2003;289(7):871–878.
6. Lindenbaum J, Mellow MH et al. Variation in Biologic Availability of Digoxin from Four Preparations. *New Engl J Med* 1971;285:1344–1347.
7. Lindenbaum J, Butler VP Jr., Murphy JE, Cresswell RM. Correlation of Digoxin-Tablet Dissolution Rate with Biological Availability. *Lancet* 1973;1:1215–1217.
8. Butler VP Jr., Lindenbaum J. Serum Digitalis Measurements in the Assessment of Digitalis Resistance and Sensitivity. *Am J Med* 1975;58:460–469.
9. Jortani SA, Valdes R Jr. Digoxin and Its Related Endogenous Factors Critical Reviews. *Clin Lab Sci* 1997;34(3):225–274.
10. Keys PW, Stafford RW. In: Taylor WJ, Finn AL, eds. *Individualizing Drug Therapy: Practical Applications of Drug Monitoring*. New York, Gross, Townsend, Frank, Inc; 1981;vol 3:1–21.
11. Valdes R Jr. *Clin Chem* 1985;31:1525–1532.
12. Valdiva R, Hornig Y, Gross S, Khayam-Bashi H. Digoxin-like Immunoreactive Factor Cross-reactivity in the CEDIA Digoxin R Assay on the RA-1000. *Clin Chem* 1990;36(6):1111.
13. Digibind Product Information. Burroughs Wellcome Co. Research Triangle Park. NC 1990.
14. Matzuk MM, Shlomchik M, Shaw LM. *Therapeutic Drug Monitoring* 1991;13:215–219.
15. Passing H, Bablok W et al. A General Regression Procedure for Method Transformation. *J Clin Chem Clin Biochem* 1988;26:783–790.

Per ulteriori informazioni, consultare il manuale d'uso appropriato per il relativo analizzatore, i rispettivi fogli di applicazione, la Product Information ed i foglietti illustrativi di tutti i componenti necessari.

Le aggiunte o modifiche significative sono indicate mediante una linea verticale posizionata al margine.

Le modifiche riguardanti i parametri test-specifici del codice a barre del reattivo già letti nello strumento vanno introdotte manualmente.

© 2009, Roche Diagnostics



Roche Diagnostics GmbH, D-68298 Mannheim



cobas®

