

REF



SYSTEM

07027214190

07027214500

100

cobas e 801

Italiano

Informazioni relative al sistema

Nome abbreviato	ACN (<i>application code number</i> – codice di applicazione)
DIGO	10056

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 ElettroChemiluminescenza "ECLIA" è destinata all'uso sull'immunoanalizzatore **cobas e 801**.

Sommario

La digossina è un glicoside cardioattivo steroideo largamente prescritto. Agisce legando ed inibendo la Na^+/K^+ -ATPasi, aumentando infine la concentrazione di Ca^{2+} intracellulare.^{1,2} Grazie al conseguente effetto inotropo positivo, la digossina è un farmaco efficace per l'insufficienza cardiaca. Esso accresce la capacità di contrazione del miocardio e ha effetti positivi quali un aumentato output cardiaco, un'aumentata frazione di eiezione ventricolare sinistra e una ridotta pressione di incuneamento capillare polmonare.^{3,4} La terapia con digossina favorisce anche una pulsazione ventricolare stabilizzata e rallentata.⁵

Benché la disponibilità della digossina cristallina abbia consentito di standardizzare il dosaggio del farmaco, una somministrazione terapeutica inadeguata, tuttora frequente, provoca 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 state considerate terapeutiche.^{6,7} Tuttavia, in studi più recenti è stato osservato un aumentato rischio di mortalità per le concentrazioni di digossina di 1.2 ng/mL o più alte.^{8,9} Le linee guida dell'AHA/ACC stabilite nel 2013 hanno menzionato che vengono suggerite le dosi di digossina che raggiungono una concentrazione plasmatica del farmaco compresa tra 0.5 e 0.9 ng/mL, dato che attualmente sono disponibili evidenze limitate e che una evidente tossicità indotta da digossina è comunemente associata a livelli sierici di digossina > 2 ng/mL.¹⁰

La tossicità della digossina può dipendere da diversi fattori:

1. il farmaco ha un basso rapporto terapeutico (vale a dire che la differenza tra i livelli tissutali terapeutici e quelli tossici è molto piccola);
2. gli individui reagiscono diversamente alla digossina;
3. l'assorbimento dei differenti preparati di digossina può variare entro un intervallo doppio;^{11,12}
4. sembra che la suscettibilità alla tossicità da digitale aumenti con l'età, principalmente associata a lesioni renali.^{4,13}

In combinazione con altre informazioni cliniche, il monitoraggio dei livelli sierici o 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.¹⁴

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

a) Complesso di rutenio (II) tris(2,2'-bipiridile) ($\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$)

Principio del test

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

- 1^a incubazione: incubando il campione (6 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^a 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 II M. 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 tramite **cobas link**.

Reattivi – soluzioni pronte all'uso

Il **cobas e pack** è contrassegnato con DIGO.

- M Microparticelle rivestite di streptavidina, 1 flacone, 5.8 mL: microparticelle rivestite di streptavidina 0.72 mg/mL; conservante.
- R1 Anticorpi anti-digossina- $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$, 1 flacone, 10.3 mL: anticorpo (murino) monoclonale anti-digossina marcato con un complesso di rutenio 15 $\mu\text{g/L}$; tampone fosfato 100 mmol/L, pH 7.0; conservante.
- R2 Derivato della digossina~biotina, 1 flacone, 10.3 mL: digossigenina biotinilata 1.06 ng/mL; biotina 15 $\mu\text{g/L}$; tampone fosfato 100 mmol/L, pH 7.0; conservante.

Precauzioni e avvertenze

Per uso diagnostico *in vitro*.

Osservare le precauzioni normalmente adottate durante la 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.

Questa confezione contiene componenti classificati, secondo il Regolamento (CE) N. 1272/2008, come segue:

2-methyl-2H-isothiazol-3-one hydrochloride

EUH 208 Può provocare una reazione allergica.

L'etichettatura relativa alla sicurezza del prodotto è conforme al regolamento GHS UE.

Evitare la formazione di schiuma in 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 sono disponibili tramite **cobas link**.

Conservazione e stabilità

Conservare a 2-8 °C.

Non congelare.

Conservare il **cobas e pack 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
sull'analizzatore cobas e 801	16 settimane

Prelievo e preparazione dei campioni

I campioni di sangue per la determinazione della digossina devono essere prelevati ai livelli minimi, e cioè direttamente prima della successiva dose del farmaco oppure almeno 12 ore, e preferibilmente 24 ore, dopo la

precedente somministrazione di digossina. Considerando l'emivita di eliminazione nel sangue di 1.5 giorni per la digossina, le concentrazioni sanguigne stabilizzate richiedono ca. 1 settimana dopo l'inizio della terapia – oppure più tempo in caso di una funzionalità renale patologica.¹⁵

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

Siero, prelevato con provette standard per prelievi di campioni o con provette contenenti gel di separazione.

Plasma con litio eparina, K₂-EDTA e K₃-EDTA.

È possibile impiegare provette per plasma con litio eparina e K₂-EDTA che contengono gel di separazione.

Valutazione: slope 0.9-1.1 + intercetta entro ± 0.15 ng/mL + coefficiente di correlazione ≥ 0.95 .

Stabilità: 7 giorni a 15-25 °C, 14 giorni a 2-8 °C, 6 mesi a -20 °C (± 5 °C). Congelare solo 1 volta.

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 possono contenere diversi materiali e in alcuni casi possono interferire sui risultati del test. Quando si trattano i campioni in provette primarie (sistemi per il prelievo di campioni), seguire le istruzioni del produttore delle provette.

I campioni contenenti precipitati devono essere centrifugati prima dell'esecuzione del test.

Assicurarsi che i campioni ed i calibratori al momento della misura siano alla temperatura di 20-25 °C.

Per evitare un'eventuale evaporazione, analizzare/misurare i campioni e calibratori che si trovano sugli analizzatori entro 2 ore.

Materiali a disposizione

Per i reattivi, vedere la sezione "Reattivi – soluzioni pronte all'uso".

Materiali necessari (ma non forniti)

- [REF] 11820907322, Digoxin CalSet, 4 x 1.5 mL
- [REF] 04917049190, PreciControl Cardiac II, per 4 x 2.0 mL
- [REF] 07299001190, Diluent Universal, 45.2 mL di diluente per campioni
- Normale attrezzatura da laboratorio
- Analizzatore **cobas e 801**

Altri materiali per l'analizzatore **cobas e 801**:

- [REF] 06908799190, ProCell II M, 2 x 2 L di soluzione di sistema
- [REF] 04880293190, CleanCell M, 2 x 2 L di soluzione di lavaggio per celle di misura
- [REF] 07485409001, Reservoir Cup, 8 coppette per la fornitura di ProCell II M e CleanCell M
- [REF] 06908853190, PreClean II M, 2 x 2 L di soluzione di lavaggio
- [REF] 05694302001, Assay Tip/Assay Cup tray, 6 pile da 6 supporti, ciascuno contenente 105 puntali e 105 cuvette per il test, 3 scatole di cartone per rifiuti
- [REF] 07485425001, Liquid Flow Cleaning Cup, 2 coppette adapter per fornire ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean alla Liquid Flow Cleaning Detection Unit
- [REF] 07485433001, PreWash Liquid Flow Cleaning Cup, 1 coppetta adapter per fornire ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean alla Liquid Flow Cleaning PreWash Unit
- [REF] 11298500316, ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, 5 x 100 mL di soluzione di lavaggio per il sistema

Esecuzione

Per una performance ottimale del test, attenersi alle indicazioni riportate nel presente documento per l'analizzatore in questione. Per le istruzioni specifiche dell'analizzatore relative all'esecuzione del test, consultare il manuale d'uso dello strumento.

La risospensione delle microparticelle prima dell'uso avrà luogo automaticamente.

Collocare il **cobas e** pack refrigerato (conservato a 2-8 °C) sul reagent manager. Evitare la formazione di schiuma. La regolazione della

temperatura esatta dei reattivi nonché l'apertura e la chiusura del **cobas e** pack avranno luogo automaticamente nello strumento.

Calibrazione

Tracciabilità: questo metodo è stato standardizzato aggiungendo la quantità corrispondente del materiale di riferimento della *United States Pharmacopoeia* (USP) per la digossina a siero umano privo di analita.

La curva master preimpostata viene adattata all'analizzatore impiegando l'appropriato CalSet.

Frequenza di calibrazione: effettuare una calibrazione per ogni lotto di reattivo con reattivo fresco (al massimo 24 ore dopo l'identificazione del **cobas e** pack sull'analizzatore).

L'intervallo di calibrazione può essere esteso in base a valori accettabili della verifica di calibrazione da parte del laboratorio.

Si consiglia di ripetere la calibrazione come segue:

- dopo 8 settimane se si impiega lo stesso lotto di reagente
- dopo 28 giorni se si impiega lo stesso **cobas e** pack sull'analizzatore
- all'occorrenza: ad es. se un controllo di qualità si trova al di fuori dei limiti definiti

Controllo di qualità

Per il controllo di qualità, impiegare PreciControl Cardiac II.

In aggiunta, è possibile utilizzare altro materiale di controllo appropriato.

I controlli per le diverse concentrazioni devono essere eseguiti individualmente almeno 1 volta ogni 24 ore quando il test è in uso, al cambio di ogni **cobas e** pack e dopo ogni calibrazione.

Gli intervalli ed i limiti del controllo dovranno essere conformi alle esigenze individuali di ogni laboratorio. I valori ottenuti devono rientrare nei limiti definiti. Ogni laboratorio deve definire delle misure correttive da attuare nel caso che alcuni valori siano al di fuori dei limiti definiti.

Se necessario, va ripetuta la misura dei corrispondenti campioni.

Per il controllo di qualità, attenersi alle normative vigenti e alle linee guida locali.

Calcolo

L'analizzatore effettua il calcolo automatico della concentrazione dell'analita di ogni campione (in nmol/L oppure in ng/mL).

Fattori di conversione: $\text{nmol/L} \times 0.78 = \text{ng/mL}$
 $\text{ng/mL} \times 1.28 = \text{nmol/L}$

Limiti del metodo – interferenze

È stato testato l'effetto delle seguenti sostanze endogene e dei seguenti composti farmaceutici sulla performance del test. Testando le interferenze fino alle concentrazioni elencate, non è stata osservata alcuna influenza sui risultati.

Sostanze endogene

Composto	Concentrazione testata
Bilirubina	$\leq 1129 \mu\text{mol/L}$ oppure $\leq 66 \text{ mg/dL}$
Emoglobina	$\leq 0.621 \text{ mmol/L}$ oppure $\leq 1000 \text{ mg/dL}$
Intralipid	$\leq 1500 \text{ mg/dL}$
Biotina	$\leq 409 \text{ nmol/L}$ oppure $\leq 100 \text{ ng/mL}$
Fattori reumatici	$\leq 1630 \text{ IU/mL}$
IgG	$\leq 7.00 \text{ g/dL}$
Albumina	$\leq 7.00 \text{ g/dL}$

Criterio di valutazione: per le concentrazioni $\leq 0.8 \text{ ng/mL}$ ($\leq 1.02 \text{ nmol/L}$), la deviazione è di $\pm 0.08 \text{ ng/mL}$ ($\pm 0.10 \text{ nmol/L}$). Per le concentrazioni comprese tra >0.8 e 4.0 ng/mL (tra >1.02 e 5.12 nmol/L), la deviazione è di $\leq 10\%$. Per le concentrazioni $> 4.0 \text{ ng/mL}$ ($> 5.12 \text{ nmol/L}$), la deviazione è di $\leq 12\%$.

Ai pazienti sottoposti a terapia con alti dosaggi di biotina ($>5 \text{ mg/die}$), il campione dovrà essere prelevato almeno 8 ore dopo l'ultima somministrazione di biotina.

Sostanze farmaceutiche

Tra 16 farmaci di frequente impiego, testati *in vitro*, non si è osservata

alcuna interferenza con il test.

Inoltre, sono stati testati i seguenti farmaci cardiaci speciali. Non è stata riscontrata alcuna interferenza con il test.

Farmaci cardiaci speciali

Farmaco	Concentrazione testata mg/L
Carvedilolo	37.5
Clopidogrel	75.0
Epinefrina (adrenalina)	0.50
Insulina	1.60
Lidocaina	80.0
Lisinopril	10.0
Metilprednisolone	7.50
Metoprololo	150
Nifedipina	30.0
Fenprocumone	3.00
Propafenone	300
Reteplase	33.3
Simvastatina	30.0
Spironolattone	15.0
Tolbutamide	1500
Torasemide	15.0
Verapamil	240

È stato verificato che lo spironolattone, ad una concentrazione superiore a quella indicata nella tabella riportata sopra, provoca risultati di digossina falsamente elevati.

È stato verificato che l'idrocortisone, a livelli (del farmaco) superiori ai 10 mg/L, provoca risultati di digossina falsamente elevati.

È stato verificato che Uzara, nabumetone, pentossifillina e canrenone, alla dose giornaliera raccomandata, provocano risultati di digossina falsamente elevati.

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. In alcuni studi è stato dimostrato 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.^{16,17,18}

Secondo le indicazioni dei produttori di antidoti per la digitale, i frammenti anticorpali terapeutici contro la digitale (ad es. DigiFab, DigiBind) provocheranno interferenze nelle misurazioni eseguite con test immunologici per la digitale.¹⁹ Per cui il produttore di DigiFab consiglia di procurarsi i campioni per la determinazione della concentrazione di digossina prima della somministrazione dell'antidoto.¹⁹ Le concentrazioni determinate con il test Elecsys Digoxin possono quindi risultare falsamente elevate se misurate in presenza dell'antidoto prima dell'eliminazione dal corpo dei frammenti Fab.¹⁹

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.

Limiti ed intervalli

Intervallo di misura

0.2-5.0 ng/mL oppure 0.26-6.4 nmol/L (definito dal limite di sensibilità e dal massimo valore della curva master). I valori al di sotto del limite di sensibilità vengono indicati come <0.2 ng/mL oppure <0.26 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).

Limiti inferiori di misura

Limite del bianco, limite di sensibilità e limite di quantificazione

Limite del bianco = 0.15 ng/mL (0.19 nmol/L)

Limite di sensibilità = 0.2 ng/mL (0.26 nmol/L)

Limite di quantificazione = 0.4 ng/mL (0.51 nmol/L)

Il limite del bianco, il limite di sensibilità ed il limite di quantificazione sono stati determinati in conformità ai requisiti EP17-A2 del CLSI (*Clinical and Laboratory Standards Institute*).

Il limite del bianco corrisponde al valore del 95° percentile ottenuto in $n \geq 60$ misurazioni di campioni privi di analiti in varie serie indipendenti l'una dall'altra. Il limite del bianco corrisponde alla concentrazione al di sotto della quale si riscontrano campioni privi di analiti con una probabilità del 95 %.

Il limite di sensibilità viene determinato in base al limite del bianco e alla deviazione standard dei campioni con concentrazioni basse. Il limite di sensibilità corrisponde alla concentrazione minima dell'analita che può essere rilevata (valore superiore al limite del bianco con una probabilità del 95 %).

Il limite di quantificazione è definito come la quantità minima dell'analita in un campione che può essere accuratamente quantificata con un errore relativo totale consentito ≤ 20 %.

Diluizione

I campioni con concentrazioni di digossina al di sopra dell'intervallo di misura possono essere diluiti con Diluent Universal. È raccomandata la diluizione 1:2 (automaticamente dall'analizzatore 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 calcola automaticamente la concentrazione del campione.

Valori di riferimento

L'intervallo terapeutico raccomandato per la digossina è di 0.6-1.2 ng/mL (0.77-1.5 nmol/L) (Linea guida dell'ESC, 2008²⁰) o persino di 0.5-1.0 ng/mL (0.64-1.3 nmol/L).²¹ Il limite superiore dell'intervallo terapeutico è particolarmente controverso, per cui le concentrazioni fino a 2.0 ng/mL (2.6 nmol/L) possono ancora essere applicate.^{6,7} Concentrazioni > 2.0 ng/mL sono generalmente considerate tossiche.^{10,22}

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 sull'analizzatore. I risultati dei singoli laboratori possono differire da questi.

Precisione

La precisione è stata determinata impiegando reattivi Elecsys, campioni e controlli, eseguiti in base ad un protocollo (EP05-A3) del CLSI (*Clinical and Laboratory Standards Institute*): 2 serie al giorno, ciascuna in duplicato, per 21 giorni ($n = 84$). Sono stati ottenuti i seguenti risultati:

Analizzatore cobas e 801					
Campione	Media ng/mL	Ripetibilità		Precisione intermedia	
		DS ng/mL	CV %	DS ng/mL	CV %
Siero umano 1	0.478	0.024	5.0	0.027	5.7
Siero umano 2	0.661	0.027	4.1	0.029	4.4
Siero umano 3	1.14	0.041	3.6	0.045	3.9
Siero umano 4	2.41	0.049	2.0	0.054	2.2
Siero umano 5	4.49	0.086	1.9	0.117	2.6
PC ^b) Cardiac II 1	1.08	0.029	2.7	0.032	3.0

Analizzatore cobas e 801					
Campione	Media ng/mL	Ripetibilità		Precisione intermedia	
		DS ng/mL	CV %	DS ng/mL	CV %
PC Cardiac II 2	2.47	0.056	2.3	0.062	2.5

b) PC = PreciControl

Analizzatore cobas e 801					
Campione	Media nmol/L	Ripetibilità		Precisione intermedia	
		DS nmol/L	CV %	DS nmol/L	CV %
Siero umano 1	0.612	0.031	5.0	0.035	5.7
Siero umano 2	0.846	0.035	4.1	0.037	4.4
Siero umano 3	1.46	0.052	3.6	0.057	3.9
Siero umano 4	3.08	0.063	2.0	0.069	2.2
Siero umano 5	5.75	0.110	1.9	0.150	2.6
PC Cardiac II 1	1.38	0.037	2.7	0.041	3.0
PC Cardiac II 2	3.16	0.072	2.3	0.079	2.5

Confronto tra metodi

Il confronto del test Elecsys Digoxin, [REF] 07027214190 (analizzatore **cobas e 801**; y), con il test Elecsys Digoxin, [REF] 11820796190 (analizzatore **cobas e 601**; x), ha prodotto le seguenti correlazioni (ng/mL):

Numero dei campioni misurati: 143

Passing/Bablok²³

$$y = 1.00x + 0.00274$$

$$r = 0.970$$

Regressione lineare

$$y = 0.972x + 0.0356$$

$$r = 0.998$$

Le concentrazioni dei campioni erano comprese fra 0.215 e 4.95 ng/mL.

Specificità analitica

Per i derivati digitalici testati sono state riscontrate le seguenti reattività relative:

Derivato	Concentrazione ED50 ng/mL	Reattività relativa del derivato %
α-Acetildigossina	1.18	77.9
β-Acetildigossina	1.09	84.4
β-Metildigossina	1.05	87.9
Lanatoside C	1.31	65.2
Deslanoside	1.08	85.6
Digossigenina-bis- digitossoside	0.853	108
Digossigenina-mono- digitossoside	0.603	141

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

Sostanze	Concentrazione testata ng/mL	Reattività crociata %
Digitossina	250	0.522
Digitossigenina	250	0.529
Digossigenina	6.00	31.3
Diidrodigossina	1000	0.201

Sostanze	Concentrazione testata ng/mL	Reattività crociata %
K-Strofantina	1250	0.137

Non sono state riscontrate reazioni crociate significative (<0.01 %) con le seguenti sostanze (concentrazione testata: 5000 ng/mL; per il cortisolo: 10000 ng/mL):

cortisolo, prednisone, β-estradiolo, d-aldosterone, DHEA, desametasone, furosemide, sultiame, chinidina (*free-base*) e oleandrina. Per il testosterone e l'ouabaina è stata riscontrata una reattività crociata < 0.1 % a 5000 ng/mL. Per il progesterone è stata riscontrata una reattività crociata < 0.05 % a 5000 ng/mL.

Letteratura

- Hauptman PJ, Kelly RA. Digitalis. *Circulation* 1999;99:1265-1270.
- Katz A, Lifshitz Y, Bab-Dinitz E, et al. Selectivity of Digitalis Glycosides for Isoforms of Human Na,K-ATPase. *J Biol Chem* 2010 Jun;285(25):19582-19592.
- Eichhorn EJ, Gheorghide M. Digoxin. *Progress Cardiovasc Diseases* 2002 Jan/Feb;44(4):251-266.
- Gheorghide M, van Veldhuisen DJ, Colucci WS. Contemporary Use of Digoxin in the Management of Cardiovascular Disorders. *Circulation* 2006;113:2556-2564.
- Hoffman BF, Bigger JT Jr. In: Gilman AG, Goodman LS, Gilman A, eds. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 6th ed. New York, NY: MacMillan; 1980:729-760.
- Oellerich M. Pharmaka (Drug monitoring). In: Thomas L (ed.). *Labor und Diagnose, TH-Books, Frankfurt*, 5. edition, 1998:1174. Englisch: *Clinical Laboratory*. 1st English Edition 1998:1151.
- Jortani SA, Valdes R Jr. Digoxin and Its Related Endogenous Factors. *Critical Reviews Clin Lab Sci* 1997;34(3):225-274.
- Rathore SS, Curtis JP, Wang Y, et al. Association of Serum Digoxin Concentration and Outcome in Patients with Heart Failure. *JAMA* 2003 Feb;289(7):871-878.
- Adams KF, Patterson JH, Gattis WA, et al. Relationship of Serum Digoxin Concentration to Mortality and Morbidity in Women in the Digitalis Investigation Group Trial. *J Am Coll Cardiol* 2005;46(3):497-504.
- Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(16):e147-e239.
- Lindenbaum J, Mellow MH, Blackstone MO, et al. Variation in Biologic Availability of Digoxin from Four Preparations. *New Engl J Med* 1971;285:1344-1347.
- Lindenbaum J, Butler VP Jr., Murphy JE, et al. Correlation of Digoxin-Tablet Dissolution Rate with Biological Availability. *Lancet* 1973;1:1215-1217.
- Jelinek HF, Warner P. Digoxin therapy in the elderly: pharmacokinetic considerations in nursing. *Geriatr Nurs*. 2011;4:263-269.
- Butler VP Jr., Lindenbaum J. Serum Digitalis Measurements in the Assessment of Digitalis Resistance and Sensitivity. *Am J Med* 1975;58:460-469.
- Frendl G, Sodickson AC, Chung MK, et al. 2014 AATS guidelines for the prevention and management of perioperative atrial fibrillation and flutter for thoracic surgical procedures. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014;148(3):e153-93.
- 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.
- Valdes R Jr. Endogenous digoxin-like immunoreactive factors: impact on digoxin measurements and potential physiological implications. *Clin Chem* 1985;31(9):1525-1532.
- Valdiva R, Hornig Y, Gross S, et al. Digoxin-like Immunoreactive Factor Cross-reactivity in the CEDIA Digoxin R Assay on the RA-1000. *Clin Chem* 1990;36(6):1111.

- 19 DigiFab® Package Insert. P12011D (1-Aug-2014). BTG International Inc.
- 20 Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, 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.
- 21 Terra SG, Washam JB, Dunham GD, et al. Therapeutic Range of Digoxin's Efficacy in Heart Failure: What Is The Evidence? Pharmacotherapy 1999;19(10):1123-1126.
- 22 Matzuk MM, Shlomchik M, Shaw LM. Therapeutic Drug Monitoring 1991;13:215-219.
- 23 Bablok W, Passing H, Bender R, et al. A general regression procedure for method transformation. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry, Part III. J Clin Chem Clin Biochem 1988 Nov;26(11):783-790.

Per ulteriori informazioni, consultare il manuale d'uso appropriato per il relativo analizzatore, i rispettivi fogli di applicazione, la Product Information e le metodiche di tutti i componenti necessari (se disponibili nel vostro paese).

In questa metodica, per separare la parte intera da quella frazionaria in un numero decimale si usa sempre il punto. Il separatore delle migliaia non è utilizzato.

Simboli

Oltre a quelli indicati nello standard ISO 15223-1, Roche Diagnostics impiega i seguenti simboli (per gli USA: per la definizione dei simboli impiegati, vedere dialog. Roche.com):

	Contenuto della confezione
	Analizzatori/strumenti su cui i reagenti possono essere usati
	Reattivo
	Calibratore
	Volume dopo ricostituzione o mescolamento
	Global Trade Item Number

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

© 2019, Roche Diagnostics



Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim
www.Roche.com

