

INNOVANCE® D-Dimer

Bara reviziei indică actualizarea versiunii anterioare.

Domeniu de utilizare

INNOVANCE® D-Dimer este un test imunoturbidimetric amplificat de particule, pentru determinarea cantitativă a produșilor de degradare a fibrinei care prezintă legături încrucișate (D-dimeri) în plasma umană, pentru utilizarea pe analizoarele de coagulare. Testul INNOVANCE® D-Dimer este indicat pentru utilizarea împreună cu un model de evaluare a probabilității de pretestare clinică (PTP) pentru a exclude tromboza venoasă profundă (DVT) și embolismul pulmonar (PE) la pacienții externai suspectați de DVT sau PE. INNOVANCE® D-Dimer poate fi utilizat pentru monitorizarea modificării relative a concentrației de D-dimer.

Rezumat și explicații

Activarea coagulării determină scindarea fibrinogenului la monomerul fibrină. Monomerii de fibrină se aglomerează spontan la fibrină și sunt legați prin legături încrucișate de factorul XIII; acesta produce un cheag de fibrină. Ca răspuns la procesul de coagulare este activat sistemul fibrinolitic care determină conversia plasminogenului în plasmină, care scindează fibrina (și fibrinogenul) în fragmente D și E. Din cauza legăturilor încrucișate dintre domeniile D în cheagul de fibrină, acțiunea plasminei eliberează produși de degradare a fibrinei cu domenii D cu legături încrucișate. Cea mai mică unitate este D-dimerul. Detectarea D-dimerilor, care definește produșii de degradare a fibrinei cu legături încrucișate generate de fibrinoliza reactivă, reprezintă un indicator al activității de coagulare. Produșii de degradare a fibrinei nu sunt în mod consecvent „D-dimer”, ci reprezintă un amestec de fragmente și complexe de diferite mase moleculare (de ex. DD 195 kD, DD/E 228 kD DXXD 693 kD, YXD/DXY 850 kD) care conțin domeniul D și E¹. Nu a fost demonstrată o asociere între un anumit amestec sau o anumită masă moleculară și starea clinică. Timpul de înjumătățire al D-dimerilor, in vivo, este de aproximativ 8 ore².

Nivelurile ridicate ale D-dimerilor sunt observate în toate afecțiunile și stările cu activare crescută a coagulării, de exemplu afecțiuni tromboembolice, coagulare intravasculară diseminată (CID), disecție acută de aortă, infarct miocardic, afecțiuni maligne, complicații obstetrice, al treilea trimestru de sarcină, intervenții chirurgicale sau politraumatisme³⁻⁸.

Aplicabilitatea majoră în ceea ce privește diagnosticul prin testarea D-dimer constă în excluderea evenimentelor tromboembolice, precum tromboza venoasă profundă și embolismul pulmonar. Dacă rezultatele D-dimer se află mai jos de pragul de decizie, un eveniment tromboembolic poate fi exclus cu o valoare predictivă negativă specifică testului (NPV). Utilizarea testării D-dimer în combinație cu un scor de probabilitate pentru pretestarea clinică validat corespunzător reprezintă un instrument de screening sigur pentru excluderea evenimentelor tromboembolice^{3,4}. Cu toate acestea, prezența simptomelor pentru o anumită perioadă de timp, de ex. mai mult de o săptămână, poate produce valori normale ale D-dimerilor⁹.

Pentru diagnosticarea CID a fost sugerat un sistem de punctaj în care nivelurile ridicate de D-Dimer reprezintă un indicator major al CID⁵.

În plus, nivelurile ridicate de D-dimer au fost asociate cu riscul de evenimente tromboembolice recurente după întreruperea terapiei cu anticoagulate orale^{6,10,11} și o prognoză nefavorabilă în bolile cardiace, precum boala cardiacă ischemică, fibrilația atrială cronică sau insuficiența cardiacă⁷. S-a demonstrat că ETP și D-dimer cu INNOVANCE® D-Dimer au fost asociate

independent cu riscul de recurență a VTE: Pacienții cu ETP ridicat și/sau valori ridicate INNOVANCE® D-Dimer pot beneficia de anticoagulare prelungită¹⁰.

Pentru excluderea trombozei venoase profunde sau a embolismului pulmonar, analitul D-dimer nu trebuie utilizat ca mijloc ajutător în cazul pacienților cu⁹:

- terapie cu anticoagulate la doză terapeutică pentru > 24 ore
- terapie fibrinolică înainte cu 7 zile
- traumatism sau operație înainte cu 4 săptămâni
- procese maligne diseminate
- anevrism aortic
- sepsis, infecții severe, pneumonie, infecții severe ale pielii
- ciroza ficatului
- sarcina, sau doar cu anumite intervale specifice de referință.

Intervale de referință specifice trimestrului în timpul sarcinii au fost sugerate pentru INNOVANCE® D-Dimer¹².

Tromboza suprapusă pe o placă aterosclerotică ruptă sau instabilă reprezintă cauza principală pentru cele mai multe evenimente cardiovasculare ischemice. S-a demonstrat că nivelurile ridicate ale INNOVANCE® D-Dimer reprezintă markeri de prognostic semnificativi la pacienții cu boală arterială coronariană confirmată angiografic¹³.

Pacienții cu sindrom coronarian acut prezintă în principal niveluri normale de D-dimer. Prin contrast, pacienții cu disecție de aortă sau anevrism aortic în general au niveluri foarte ridicate de D-dimer. Prin urmare, detectarea D-dimerilor la pacienții cu dureri acute în zona pieptului poate ajuta la diferențierea între cele două afecțiuni clinice⁹.

Principiile procedurii

Particulele de polistiren acoperite covalent cu un anticorp monoclonal (8D3)¹⁴ formează agregate atunci când sunt amestecate cu probe care conțin D-dimer. Regiunea de legătură încrucișată a D-dimerului are o structură stereosimetrică, adică epitopul pentru anticorpul monoclonal apare de două ori. În consecință, un anticorp este suficient pentru a declanșa o reacție de agregare, care este apoi detectată turbidimetric prin creșterea turbidității.

Reactivi

Observație:

INNOVANCE® D-Dimer poate fi utilizat cu mai multe analizoare de coagulare automate. Siemens Healthcare Diagnostics furnizează Ghiduri de referință (Fișe de aplicații) pentru mai multe analizoare de coagulare. Ghidurile de referință (Fișele de aplicații) conțin informații specifice privind manipularea analizorului/testului care pot fi diferite de cele furnizate în aceste Instrucțiuni de utilizare. În acest caz, informațiile conținute în Ghidurile de referință (Fișele de aplicații) înlocuiesc informațiile din aceste Instrucțiuni de utilizare. Consultați și manualul de instrucțiuni al producătorului aparatului.

Compoziție

INNOVANCE® D-Dimer	Formă	Ingredient	Concentrație	Sursă
REAGENT	Liofilizat	Particulele de polistiren acoperite cu anticorpi monoclonali la D-dimer ^{a)} Albumină ser uman Conservanți: amfotericină B, gentamicină	0,1 g/l 0,5 g/l	Șoarece Umană
BUFFER	Lichid	Tampon salin Dextran Imidazol Conservant: azidă de sodiu	13 g/l < 1 g/l	
SUPPLEMENT	Lichid	Tampon salin Reactiv de blocare heterofil Conservant: azidă de sodiu	0,63 g/l < 1 g/l	Șoarece
DILUENT	Lichid	Tampon salin Imidazol Conservant: azidă de sodiu	6,8 g/l < 1 g/l	
CALIBRATOR	Liofilizat	Plasmă umană, preparat D-dimer ^{b)} Conservanți: 5-cloro-2-metil-4-isotiazol-3-onă și 2-metil-4-isotiazol-3-onă azidă de sodiu	5,0 mg/l (FEU) < 1,0 mg/l < 1 g/l	Umană

a) concentrația de anticorpi poate varia de la un lot la altul

b) valoare nominală per flacon

Avertismente și măsuri de precauție

A se utiliza pentru diagnostic *in-vitro*.



Pericol! INNOVANCE® D-Dimer **REAGENT**

H360D: Poate dăuna fătului.

P201, P202, P280, P308 + P313: Procurați instrucțiuni speciale înainte de utilizare. A nu se manipula decât după ce au fost citite și înțelese toate măsurile de securitate. Purtați mănuși de protecție/îmbrăcăminte de protecție/echipament de protecție a ochilor/echipament de protecție a feței. ÎN CAZ DE expunere sau de posibilă expunere: consultați medicul.

**Pericol! INNOVANCE® D-Dimer [DILUENT]**

H360D: Poate dăuna fătului.

P201, P202, P280, P308 + P313: Procurați instrucțiuni speciale înainte de utilizare. A nu se manipula decât după ce au fost citite și înțelese toate măsurile de securitate. Purtați mănuși de protecție/îmbrăcăminte de protecție/echipament de protecție a ochilor/echipament de protecție a feței. ÎN CAZ DE expunere sau de posibilă expunere: consultați medicul.

**INNOVANCE® D-Dimer [CALIBRATOR]**

H411: Toxic pentru mediul acvatic cu efecte pe termen lung.

P273, P391, P501: Evitați eliberarea în mediu. Colectați scurgerile de produs. Eliminați conținutul și recipientul în conformitate cu regulile locale, regionale și naționale.

Fișele tehnice de securitate (MSDS/SDS) sunt disponibile la adresa www.siemens.com/diagnostics.

Conține azidă de sodiu (< 1 g/l) ca agent de conservare. Azida de sodiu poate reacționa cu plumbul sau cuprul din conductele de scurgere și se pot forma compuși potențial explozivi. Eliminați în mod corespunzător, conform reglementărilor locale.

**ATENȚIE! RISC BIOLOGIC POTENȚIAL**

INNOVANCE® D-Dimer [REAGENT] și INNOVANCE® D-Dimer [CALIBRATOR] conțin material de origine umană. Fiecare donator sau unitate de donare a fost testat(ă) și s-a constatat că este negativ(ă) la virusul imunodeficienței umane (HIV) 1 și 2, virusul hepatitei B (HBV) și virusul hepatitei C (HCV), utilizând fie teste conforme cu Directiva UE privind diagnosticul in vitro, fie teste aprobate de FDA. Întrucât niciun test cunoscut nu poate oferi garanția completă a absenței agenților infecțioși, toate produsele umane derivate trebuie manipulate cu precauțiunile corespunzătoare.

Prepararea reactivilor

Toate componentele kitului sunt specifice lotului, cu excepția INNOVANCE® D-Dimer [DILUENT]. Combinația de loturi diferite de cele specificate pentru un anumit kit poate determina rezultate incorecte.

Respectați instrucțiunile de pregătire înainte de utilizarea în conformitate cu tabelul de mai jos. Instrucțiunile de depozitare sunt detaliate în secțiunea „Păstrare și stabilitate”.

Instrucțiuni pentru pregătirea componentelor kitului

Instrucțiuni	INNOVANCE® D-Dimer REAGENT	INNOVANCE® D-Dimer BUFFER / SUPPLEMENT / DILUENT	INNOVANCE® D-Dimer CALIBRATOR
Reconstituire	1. Dizolvați cu 4,0 ml apă distilată 2. Răsturnați de 3 ori 3. Lăsați flaconul în repaus timp de cel puțin 15 minute la 15–25 °C	Gata de utilizare	1. Dizolvați cu 1,0 ml apă distilată 2. Amestecați cu atenție evitând formarea de spumă 3. Lăsați flaconul în repaus timp de cel puțin 15 minute la 15–25 °C
Înainte de a pune în analizor	1. Amestecați bine (din nou) prin răsturnare de 3 ori 2. Evitați formarea spumei 3. Eliminați bulele	1. Evitați formarea spumei 2. Doar BUFFER: supendați din nou precipitatele potențiale prin rotire ușoară. Orice precipitate reziduale după resuspendare nu afectează rezultatele testării 3. Eliminați bulele	1. Amestecați (din nou) cu atenție 2. Nu utilizați dacă proba conține un cheag vizibil
Alicotare (fracționare)	1. Amestecați bine (din nou) prin răsturnare de 3 ori 2. Alicotați într-un flacon gol furnizat cu același kit 3. Eliminați flacoanele goale dacă nu sunt utilizate până la consumarea completă a kitului	1. Alicotați într-un flacon gol furnizat cu kitul 2. Eliminați flacoanele goale dacă nu sunt utilizate până la consumarea completă a kitului	n.a.
Congelare și decongelare	1. Utilizați recipientul original sau flaconul gol furnizat cu kitul 2. Urmați instrucțiunile de depozitare din secțiunea „Păstrare și stabilitate” 3. Decongealați la 37 °C în decurs de 10 minute și amestecați cu grijă. După aceea, proba nu mai poate fi păstrată la 2–8 °C 4. Nu congelați din nou după decongelare		n.a.
Poziționarea pe sistem	Utilizați poziția indicată în Ghidurile de referință (Fișele de aplicații)		
Observație	Datele privind reconstituirea, deschiderea sau congelarea pot fi consultate pe eticheta flaconului utilizând spațiul liber încadrat		

Păstrare și stabilitate

Kitul poate fi utilizat până la data de expirare indicată pe etichetă dacă este păstrat fără a fi deschis la 2 până la 8 °C.

Stabilitatea după reconstituirea sau prima deschidere (flacon închis)

Temperatură	INNOVANCE® D-Dimer [REAGENT]	INNOVANCE® D-Dimer [BUFFER]	INNOVANCE® D-Dimer [SUPPLEMENT]	INNOVANCE® D-Dimer [DILUENT]	INNOVANCE® D-Dimer [CALIBRATOR]
2–8 °C	4 săptămâni	4 săptămâni	4 săptămâni	4 săptămâni	-
≤ -18 °C*	4 săptămâni	4 săptămâni	4 săptămâni	4 săptămâni	-
15–25 °C	-	-	-	-	4 ore

- * Nu congelați din nou după decongelare. Urmați instrucțiunile pentru congelare și decongelare din secțiunea „Prepararea reactivilor”.

Informațiile despre stabilitatea în aparat sunt specificate în Ghidurile de referință (Fișele de aplicații) pentru diferitele analizoare.

Recoltarea și manevrarea specimenelor

- Pentru testare, utilizați plasmă citrată săracă în trombocite.
- Obțineți plasma prin amestecarea cu atenție a 1 parte soluție citrat de sodiu (0,11 mol/l sau 3,2 %) cu 9 părți de sânge venos. Evitați formarea spumei.
- Puteți utiliza un recipient de recoltare vidat sau o seringă.
- După recoltarea sângelui, centrifugați tubul cu sânge timp de 15 minute la o valoare de 1 500 x g până la 2 500 x g. Consultați directiva CLSI H21-A5¹⁵ pentru mai multe detalii. Instrucțiunile producătorului pentru echipamentul de recoltare a probelor trebuie, de asemenea, respectate.
- Clarificați plasma tulbure încă o dată prin centrifugare la aproximativ 15 000 x g timp de 10 minute.

Stabilitatea probelor de plasmă

15 până la 25 °C	4 ore
2 până la 8 °C	24 ore
≤ -18 °C	4 săptămâni**

- ** Dacă sunt congelate în interval de 4 ore de la recoltarea de sânge.

Pregătirea probelor congelate

- Pregătirea alicotelor de plasmă congelată trebuie efectuată în conformitate cu directivele CLSI H21-A5¹⁵; asigurați-vă că se utilizează plasmă sanguină săracă în plachete (număr plachete < 10 000/μl).
- Congelați plasma în interval de 4 ore de la recoltarea de sânge la ≤ -18 °C.
- Dezghețați plasma congelată în interval de 10 minute la 37 °C și omogenizați amestecând ușor, evitând formarea spumei
- Clarificați probele de plasmă tulbure prin centrifugare la aproximativ 15 000 x g timp de 10 minute.
- Efectuați determinarea D-dimer în interval de 2 ore. Nu recongelați proba.

Procedură**Materiale furnizate**

Kit INNOVANCE® D-Dimer, [REF] OPBP 03 cu

3 x → 4,0 ml	INNOVANCE® D-Dimer [REAGENT], reactiv
3 x 5,0 ml	INNOVANCE® D-Dimer [BUFFER], tampon
3 x 2,6 ml	INNOVANCE® D-Dimer [SUPPLEMENT], reactiv suplimentar
3 x 5,0 ml	INNOVANCE® D-Dimer [DILUENT], diluant probă
2 x → 1,0 ml	INNOVANCE® D-Dimer [CALIBRATOR], calibrator

12 x	EMPTY VIAL , flacoane goale, câte 3 pentru fiecare INNOVANCE® D-Dimer REAGENT , INNOVANCE® D-Dimer BUFFER , INNOVANCE® D-Dimer SUPPLEMENT și INNOVANCE® D-Dimer DILUENT
Kit INNOVANCE® D-Dimer, REF OPBP 07 cu	
6 x → 4,0 ml	INNOVANCE® D-Dimer REAGENT , reactiv
6 x 5,0 ml	INNOVANCE® D-Dimer BUFFER , tampon
6 x 2,6 ml	INNOVANCE® D-Dimer SUPPLEMENT , reactiv suplimentar
6 x 5,0 ml	INNOVANCE® D-Dimer DILUENT , diluant probă
2 x → 1,0 ml	INNOVANCE® D-Dimer CALIBRATOR , calibrator

Materiale suplimentare necesare, dar nefurnizate

Controale INNOVANCE® D-Dimer, **REF** OPDY
 Diluant probă INNOVANCE® D-Dimer, **REF** OPBR
 Apă distilată
 Pipete
 Analizor de coagulare
 Pentru informații specifice privind manipularea diferitelor analizoare, vă rugăm consultați Ghidurile de referință (Fișe de aplicații).

Efectuarea calibrării

Material calibrare	INNOVANCE® D-Dimer CALIBRATOR
Schemă de calibrare	6 niveluri, n = 2 per nivel
Unități	mg/l FEU (unități echivalente fibrinogen)
Niveluri de calibrare tipice	INNOVANCE® D-Dimer CALIBRATOR este diluat automat cu INNOVANCE® D-Dimer DILUENT de către instrument. Nivelurile respective sunt definite de concentrația reală de INNOVANCE® D-Dimer CALIBRATOR după cum este prezentat în Tabelul de valori analitice, și prin setările de diluare specifice sistemului pentru calibrare.
Frecvența de calibrare	Este necesară o nouă calibrare: • Pentru fiecare lot nou de reactivi INNOVANCE® D-Dimer. Utilizați INNOVANCE® D-Dimer CALIBRATOR furnizat numai împreună cu kitul INNOVANCE® D-Dimer. • După o procedură de întreținere sau service majoră, dacă este indicat de către rezultatele de control al calității • După cum este indicat în procedurile de control al calității din laborator • Atunci când se impune de regulamentele guvernamentale

Controlul intern al calității

- Controalele INNOVANCE® D-Dimer trebuie testate la cel puțin fiecare opt ore în fiecare zi de testare și pentru fiecare flacon de reactiv pentru intervalul de măsurare respectiv, pentru a asigura funcționarea corectă a sistemului. Controlul intervalului de măsurare inferior este efectuat cu INNOVANCE® D-Dimer **CONTROL 1**, și pentru intervalul superior cu INNOVANCE® D-Dimer **CONTROL 2**.
- Valorile de măsurare obținute trebuie să se încadreze în intervalele date în Tabelul de valori atribuite specific.
- Dacă valorile obținute se află în afara intervalelor, măsurarea trebuie repetată. Dacă sunt confirmate deviațiile, trebuie efectuată o nouă calibrare.
- Nu raportați rezultatele pacientului decât dacă motivul deviației rezultatelor de control a fost identificat și corectat!

Rezultate

- Rezultatele INNOVANCE® D-Dimer sunt furnizate în mg/l FEU.
- Rezultatele în mg/l FEU pot fi convertite în µg/ml FEU, µg/l FEU sau ng/ml FEU după cum este prezentat în exemplul de mai jos.

Exemplu de conversie a unităților

Rezultatul INNOVANCE® D-Dimer așa cum este raportat de către sistem (exemplu):	1,25 mg/l FEU
Rezultatul exemplului raportat este egal cu:	1,25 µg/ml FEU
Rezultatul în mg/l este convertit în µg/l sau ng/ml (factor 1 000):	1 250 µg/l FEU sau 1 250 ng/ml FEU

Interval de măsurare

0,17 până la 4,40 mg/l FEU cu analizoarele BCS®/BCS® XP. Intervalele de măsurare sunt dependente de analizoare și furnizate în Ghidurile de referință (Fișe de aplicații).

Probele care se află inițial în afara intervalului de măsurare pot fi diluate cu INNOVANCE® D-Dimer **DILUENT**. Analizoarele BCS®/BCS® XP efectuează automat o diluție a probei, rezultând un interval de măsurare de până la 35,2 mg/l FEU.

Limite

- Turbiditatea și particulele din probe pot interfera cu determinarea. Prin urmare, probele care conțin particule trebuie centrifugate timp de 10 minute la aproximativ 15 000 x g din nou înainte de testare.
- Probele lipemice sau cele care conțin particule care nu pot fi clarificate prin centrifugare trebuie excluse de la testare.
- Din cauza efectelor de matrice, probele de supraveghere între laboratoare (External Quality Assessment - Testare calitate externă; EQA) și probele de control pot genera rezultate care să difere de cele obținute prin alte metode. De aceea, poate fi necesară evaluarea acestor rezultate în relație cu valorile țintă specifice metodei.
- Probele pacientului pot conține anticorpi heterofili (de ex. anticorpi umani anti-șoarece (HAMA) și factori reumatoizi) care pot reacționa în testările imunologice astfel încât să genereze un rezultat fals ridicat sau scăzut. Acest test a fost conceput pentru a reduce interferențele cauzate de anticorpii heterofili. Cu toate acestea, eliminarea completă a acestei interferențe pentru toate specițiile recoltate de la pacienți nu poate fi garantată.
- Siemens a validat utilizarea acestor reactivi pe diferite analizoare pentru a optimiza performanța produsului și a respecta specificațiile acestuia. Modificările definite de utilizator nu sunt acceptate de Siemens, întrucât acestea pot afecta performanța analizorului și rezultatele testelor. Este responsabilitatea utilizatorului să valideze modificările aduse acestor instrucțiuni sau utilizarea reactivilor pe alte analizoare decât cele incluse în Fișele de aplicații Siemens sau în aceste instrucțiuni de utilizare.
- Rezultatele acestui test trebuie să fie întotdeauna interpretate împreună cu istoricul medical al pacientului, tabloul clinic și alte rezultate. Diagnosticul clinic al DVT nu trebuie să se bazeze exclusiv pe rezultatul INNOVANCE® D-Dimer.
- Un procent foarte scăzut de pacienți cu DVT poate genera rezultate cu D-dimer sub limita de 0,50 mg/l FEU. Aceasta apare cel mai adesea la pacienții cu DVT distal⁷.
- Pacienții cu PE subsegmental/periferic sau DVT distal pot avea un rezultat normal INNOVANCE® D-Dimer^{16,17}.
- Solicitarea de excludere a embolismului pulmonar la pacienții cu rezultate PTP ridicate nu a fost determinată.

Datele de performanță clinică au fost stabilite pe o populație de pacienți externi. Prin urmare, rezultatele de performanță clinică nu trebuie extrapolate la populația de pacienți interni.

Valori preconizate

Specimenele de plasmă obținute de la donatori aparent sănătoși (n = 150) au fost testate utilizând testul INNOVANCE® D-Dimer pe analizorul BCS®/BCS® XP cu următoarele rezultate:

A 90^a percentilă 0,55 mg/l FEU

Se recomandă ca fiecare laborator să își stabilească propriul interval de referință, care poate fi unic pentru populația pe care o servește, în funcție de factori geografici, referitori la pacienți sau de mediu.

Creșterile concentrației de D-dimer observată în legătură cu evenimentele tromboembolice pot fi variabile din cauza localizării, gradului de extensie și vârstei trombului. Prin urmare, un eveniment tromboembolic nu poate fi exclus cu certitudine doar pe baza unei concentrații crescute de D-dimer aflate în intervalul de referință la indivizi aparent sănătoși¹⁸.

Caracteristici de performanță

Precizie

Studiile de precizie au fost realizate cu analizorul BCS®/BCS® XP, după cum este descris în ghidul CLSI EP5-A2¹⁹, utilizând INNOVANCE® D-Dimer [CONTROL 1] (plasma de control din intervalul normal) și INNOVANCE® D-Dimer [CONTROL 2] (plasma de control din intervalul patologic) precum și 3 niveluri de concentrație ale plasmei umane, adică, normal, patologic scăzut și patologic ridicat.

Probă	Precizie (n = 80)		
	medie (mg/l FEU)	Repetabilitate CV (%)	Cu același dispozitiv/În cadrul laboratorului CV (%)
INNOVANCE® D-Dimer [CONTROL 1]	0,3	4,1	4,3
INNOVANCE® D-Dimer [CONTROL 2]	2,6	1,4	2,2
Pool de plasmă conc. normală	0,2	7,8	7,9
Pool de plasmă conc. scăzută	0,8	3,4	4,5
Pool de plasmă conc. ridicată	3,6	1,5	2,6

Alte rezultate specifice analizorului sunt furnizate în Ghidurile de referință (Fișe de aplicații) specifice.

Specificitate și reactivitate încrucișată

Într-un studiu reprezentativ, produșii de degradare a fibrinei (X, Y, D și E) au fost testați în conformitate cu directivele CLSI EP7-A2²⁰ cu următoarea reactivitate încrucișată:

Reactant încrucișare	concentrație	% reactivitate încrucișată
Produși de degradare a fibrinogenului	2,0–20,0 mg/l	≤ 2,5

% reactivitate încrucișată = concentrația D-dimer aparentă minus concentrația reală, împărțit la concentrația reactantului de încrucișare, multiplicat cu 100¹⁶. Reactivitatea încrucișată observată a determinat o creștere a concentrațiilor aparente D-dimer.

Compararea metodelor

A fost efectuat un studiu pentru a compara testul INNOVANCE® D-Dimer cu Stratus® CS DDMR Test Pak și cu un alt test disponibil comercial pentru măsurarea D-dimer. Rezultatele testului de regresie Passing-Bablok sunt rezumate în următorul tabel:

	Stratus® CS DDMR (n = 1067)	Testare disponibilă comercial (n = 1417)
Concentrația intervalului probelor de plasmă investigate	0,17 mg/l FEU până la 35,2 mg/l FEU	0,17 mg/l FEU până la 35,2 mg/l FEU
Ecuatie regresie	$y = 1,036 x + 0,023 \text{ mg/l FEU}$	$y = 1,312 x + 0,172 \text{ mg/l FEU}$
Coeficient de corelație	$r = 0,978$	$r = 0,961$

Sensibilitatea și specificitatea privind diagnosticul

Utilitatea diagnosticului testului INNOVANCE® D-Dimer în vederea excluderii diagnosticului de tromboembolism venos (VTE) a fost validată într-un studiu de management prospectiv.

- Probele au fost colectate prospectiv de la pacienții externai suspecți de DVT/PE în patru locații diferite. Pacienții cu tratament anticoagulant terapeutic sau profilactic și femeile însărcinate au fost excluși de la studiu. Diagnosticul de DVT și/sau PE a fost confirmat prin aplicarea algoritmilor de diagnosticare aprobați, inclusiv evaluarea probabilității de pretestare și/sau aplicarea metodelor de imagistică. Pacientul a fost urmărit la 3 luni. Vârsta pacienților incluși în studiu a variat între 18 și peste 90 ani, cu o majoritate formată din pacienți cu peste 61 ani.
- Prevalența VTE a fost de 21 % în populația studiată.
- Probele au fost păstrate la congelator până la analiza ulterioară.
- Rezultatele INNOVANCE® D-Dimer au fost utilizate analizând o valoare clinică predeterminată de 0,50 mg/l FEU unde un rezultat de $\geq 0,50 \text{ mg/l FEU}$ a fost considerat pozitiv și un rezultat de $< 0,50 \text{ mg/l FEU}$ a fost considerat negativ.

Performanța testului este rezumată în următorul tabel. Două probe testate cu INNOVANCE® D-Dimer ca având rezultat fals negativ consecvent în toate analizoarele au provenit de la pacienții diagnosticați cu DVT distal. De asemenea, aceste probe au fost testate cu rezultat fals negativ folosind două metode de comparație.

Analizor	Valoare predeterminată (mg/l FEU)	Sensibilitate diagnostic / LCL (%)	Specificitate diagnostic / LCL (%)	Valoare predictivă negativă (NPV) / LCL (%)	Pro-bă nr. =
Analizor BCS®/ BCS® XP	0,50	99,4 / 98,0	38,2 / 35,8	99,5 / 98,6	1425
Analizor Atellica® COAG 360	0,50	98,9 / 94,8	36,6 / 33,0	99,5 / 97,6	586 [†]
Analizor SYSMEX CA-1500	0,50	99,4 / 98,0	39,3 / 36,9	99,5 / 98,7	1425
Analizor SYSMEX CA-7000	0,50	99,4 / 98,0	38,3 / 35,9	99,5 / 98,7	1425
Analizor SYSMEX CA-560/CA-660	0,50	99,4 / 98,0	37,8 / 35,4	99,5 / 98,6	1425

LCL = limită de încredere inferioară 95 %. Conceptul studiului este descris în publicațiile respective^{21,22}.

Pentru valorile specifice sistemelor SYSMEX CS-2000i/CS-2100i, CS-2500 și CS-5100, consultați Ghidurile de referință specifice sistemului (Fișe de aplicații).

[†] Au fost utilizate diferite populații de studiu atât pentru sistemul SYSMEX CS, cât și pentru sistemul Atellica® COAG 360.

Interferență

- Metoda D-dimer a fost evaluată pentru interferență în conformitate cu ghidul CLSI EP7-A2²⁰.
- Tendința este diferența în rezultate între proba de control (fără interferență) și proba test (care conține interferența) exprimate în procente. Tendința care depășește 10 % este considerată interferență.
- Interferența potențială de către bilirubină, hemoglobină și lipide este descrisă în Ghidurile de referință (Fișe de aplicații) specifice analizoarelor.
- În cazuri izolate, reacții nespecifice pot avea loc independent de concentrația D-dimer. Prin urmare, în anumite cazuri diluarea probei poate genera rezultate aberante²³.

Substanță testată (Analizor BCS®/ BCS® XP)	Concentrație substanță	Unități S.I.	Concentrație D-dimer	Tendință* (%)	Concentrație D-dimer	Tendință* (%)
Hemoglobină (hemolizat)	200 mg/dl	124 µmol/l	0,29 mg/l	3,4	2,43 mg/l	1,2
Bilirubină (neconjugată)	60 mg/dl	1 026 µmol/l	0,29 mg/l	-3,3	2,56 mg/l	0,8
Trigliceride (emulsie comercială)	600 mg/dl	6 840 µmol/l	0,28 mg/l	-3,6	2,32 mg/l	0,4

* Rezultatele analitului nu trebuie corectate pe baza acestei tendințe.

Substanțe care nu interferează

Următoarele substanțe nu interferează cu metoda INNOVANCE® D-Dimer atunci când sunt prezente în plasmă în concentrațiile indicate. Lipsa de acuratețe (tendințele) cauzată(e) de aceste substanțe este (sunt) mai mici de 10 % la concentrații D-dimer de 0,45 mg/l până la 0,55 mg/l.

Substanță	Concentrație test	Unități S.I.
Acetaminofen	20 mg/dl	1 324 µmol/l
Acid acetilsalicilic	60 mg/dl	3,33 mmol/l
Amikacină	15 mg/dl	256 µmol/l
Ampicilină	5,3 mg/dl	152 µmol/l
Acid ascorbic	5,0 mg/dl	284 µmol/l
Cofeină	6,0 mg/dl	308 µmol/l
Captopril	20 mg/dl	922 µmol/l
Carbamazepină	3,0 mg/dl	127 µmol/l
Cloramfenicol	5,0 mg/dl	155 µmol/l
Clordiazepoxidă	1,0 mg/dl	33,3 µmol/l
Clorpromazină	0,2 mg/dl	6,3 µmol/l
Cimetidină	2,0 mg/dl	79,2 µmol/l
Ciclosporină A	35 mg/dl	291 µmol/l
Sodiu dalteparină (anti-factor Xa) ²⁴	5 UI/ml	n.a.
Dextran 40	1 800 mg/dl	n.a.
Diazepam	0,5 mg/dl	18 µmol/l
Digoxină	5 ng/ml	6,4 nmol/l

Substanță	Concentrație test	Unități S.I.
Eritromicină	6,0 mg/dl	81,6 μmol/l
Etanol	400 mg/dl	86,8 mmol/l
Etosuximidă	25 mg/dl	1 770 μmol/l
Furosemid	6,0 mg/dl	181 μmol/l
Gentamicină	12 mg/dl	251 μmol/l
Heparină, amoniu- ²⁵	3 U/ml	n.a.
Heparină, litiu- ²⁵	3 U/ml	n.a.
Heparină, sodiu- ²⁵	3 U/ml	n.a.
Ibuprofen	50 mg/dl	2 425 μmol/l
Lidocaină	1,2 mg/dl	51,2 μmol/l
Clorură de litiu	2,3 mg/dl	3,2 mmol/l
Nicotină	0,1 mg/dl	6,2 μmol/l
Penicilină G ²⁶	25 U/ml	n.a.
Pentobarbital	8,0 mg/dl	354 μmol/l
Fenobarbital	10 mg/dl	431 μmol/l
Fenitoină	5,0 mg/dl	198 μmol/l
Primidonă	4,0 mg/dl	183 μmol/l
Propoxifenă	0,2 mg/dl	6,1 μmol/l
Propranolol	0,5 mg/dl	19 μmol/l
Teofilină	4,0 mg/dl	222 μmol/l
Acid valproic	50 mg/dl	3 472 μmol/l
Warfarină	11 mg/dl	357 μmol/l

Interferențe endogene

Următoarele substanțe nu interferează cu metoda INNOVANCE® D-Dimer atunci când sunt prezente în plasmă în concentrațiile indicate. Au fost efectuate studii fie prin adăugarea interferentului, fie prin efectuarea studiilor mixte cu probe conținând interferenți cu o concentrație scăzută, și respectiv ridicată. Recuperarea a fost în intervalul de 100 ±10 %.

Substanță	Concentrație test	Unități S.I.
Creatinină	30 mg/dl	2 655 μmol/l
Albumină	6 g/dl	60 g/l
Colesterol	315 mg/dl	8,1 mmol/l
Factori reumatoizi ²⁷	1 330 UI/ml	n.a.
Fibrinogen	10 g/l	29,4 μmol/l
Uree	500 mg/dl	83,3 mmol/l
Acid uric	20 mg/dl	1,2 mmol/l
Imunoglobulină G (IgG)	5 g/dl	50 g/l

Recuperare

Recuperarea unui amestec de probe cu concentrație redusă și ridicată a fost între 94 % și 105 %, valoarea medie a recuperării fiind de 98 %.

Excesul de antigen

Metoda INNOVANCE® D-Dimer nu prezintă efect paradoxal la concentrație ridicată până la valoarea de 500 mg/l D-dimer.

Limita de detecție

Limita de detecție (LoD - concentrația cea mai redusă care poate fi detectată în mod fiabil) pentru D-dimer este de 0,05 mg/l FEU. Aceasta a fost determinată în conformitate cu Directiva CLSI EP17-A²⁸ și cu proporții de falși pozitivi (α) de sub 5 % și falși negativi (β) de sub 5 %; în baza a 16 determinări, cu 4 probe blanc și 4 probe cu concentrație redusă. Limita de blanc (LoB) reprezintă concentrația maximă aparentă pentru o probă blanc; este de 0,02 mg/l FEU.

Alte rezultate specifice analizorului sunt furnizate în Ghidurile de referință (Fișe de aplicații).

Observație

Valorile caracteristicilor de performanță specifice citate reprezintă rezultate tipice și nu trebuie privite ca specificații ale INNOVANCE® D-Dimer.

Referințe

1. Francis CW, Marder VJ. A molecular model of plasmic degradation of cross-linked fibrin. *Sem Thromb Hemost* 1982;8: 25-35.
2. Kraus M. Fibrin(ogen) degradation products, D-dimer. In: Thomas L, ed. *Clinical Laboratory Diagnostics*. Frankfurt: TH-Books Verlagsgesellschaft; 1998: 633-6.
3. Wells PS. The role of qualitative D-Dimer assays, clinical probability, and non invasive imaging tests for the diagnosis of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Semin Vasc Med* 2005; 5: 340-50.
4. Kelly J, Hunt BJ. The utility of pretest probability assessment in patients with clinically suspected venous thrombo-embolism. *J Thromb Haemost* 2003;1: 1888-96.
5. Taylor FB, Toh CH, Hoots WK, et al. Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost* 2001; 86:1327-30.
6. Palareti G, Cosmi B. Predicting the risk of recurrence of venous thromboembolism. *Curr Opin Hematol* 2004;11:192-7.
7. Lowe GDO. Fibrin D-Dimer and cardiovascular risk. *Semin Vasc Med* 2005;5: 387-98.
8. Eichinger S. D-Dimer in pregnancy. *Semin Vasc Med* 2005;5: 375-8.
9. Dempfle CE. Bestimmung des D-Dimer-Antigens in der klinischen Routine. *Dtsch Arztebl* 2005;102: A 428-32.
10. Eichinger S, Hron G, Kollars M, Kyrle PA. Prediction of recurrent venous thromboembolism by endogenous thrombin potential and D-Dimer. *Clin Chem* 2008; 54:2042-8.
11. Legnani C, Palareti G, Cosmi B, et al. for the PROLONG Investigators (on behalf of FCSA, Italian Federation of Thrombosis Centers). Different cut-off values of quantitative D-dimer methods to predict the risk of venous thromboembolism recurrence: a post-hoc analysis of the PROLONG study. *Haematologica* 2008June;93:900-7.
12. Khalafallah A, Morse M, Dennis A. Comparative study between D-Dimer levels using INNOVANCE® and D-Dimer Plus® in different stages of pregnancy with establishment of a reference range for Australian women. Poster presented at the XIXth International Congress on Fibrinolysis and Proteolysis, Vienna, Austria, 2008.
13. Girelli D, Martinelli N, Castagna A, et al. Elevated D-dimer levels are associated with coronary artery disease and cardiovascular death in an angiographically-studied population. Poster presented at the XXII Congress of the International Society on Thrombosis and Hemostasis, Boston, USA, 2009.

14. Holvoet P, Stassen JM, Hashimoto Y, et al. Binding properties of monoclonal antibodies against human fragment D-Dimer of cross-linked fibrin to human plasma clots in an in vivo model in rabbits. *Thromb Haemost* 1989;61: 307-3.
15. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Collection, transport, and processing of blood specimens for testing plasma-based coagulation assays and molecular hemostasis assays; Approved Guideline - Fifth Edition. CLSI document H21-A5. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA; 2008.
16. Jennersjö CM, Fagerberg IH, Karlander SG, Lindahl TL. Normal D-Dimer concentration is a common finding in symptomatic outpatients with distal deep vein thrombosis. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2005;16: 517-23.
17. Sijens PE, van Ingen HE, van Beek EJR, et al. Rapid ELISA assay for plasma D-Dimer in the diagnosis of segmental and subsegmental pulmonary embolism, A comparison with pulmonary angiography. *Thromb Haemost* 2000;84:156-9.
18. van Beek EJ, van den Ende B, Berckmans RJ, et al. A comparative analysis of D-Dimer assays in patients with clinically suspected pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 1993;70: 408-13.
19. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Evaluation of precision performance of quantitative measurement methods; Approved Guideline – Second Edition. CLSI document EP5-A2. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA; 2004.
20. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Interference testing in clinical chemistry; Approved Guideline – Second Edition. CLSI document EP7-A2. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA; 2005.
21. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, et al. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: Increasing the models utility with the SimpliRED D-Dimer. *Thromb Haemost* 2000;83: 416-20.
22. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, et al. Evaluation of D-Dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis. *N Engl J Med*. 2003;349: 1227-35.
23. Ellis DR, Eaton AS, Plank MC, et al. A comparative evaluation of ELISAs for D-Dimer and related fibrin(ogen) degradation products. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1993;4: 537-49.
24. Gray E, Rigsby P, Behr-Gross ME. Collaborative study to establish the low-molecular-mass heparin for assay - European Pharmacopeia Biological Reference Preparation. *Pharmeuropa Bio*. 2004:59-76.
25. The United States Pharmacopeia USP 31 NF26 2008 2321 USP Heparin Sodium reference standard.
26. The United States Pharmacopeia USP 31 NF26 2008 2933 USP Penicillin G Potassium reference standard.
27. Anderson SG, Bentzon MW, Houba V, Krag P. International reference preparation of rheumatoid arthritis Serum. *Bull Wld Hlth Org* 1970; 42:311-8.
28. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Protocols for determination of limits of detection and limits of quantitation; Approved Guideline. CLSI document EP17-A. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA; 2004.

Descrierea simbolurilor

	A nu se reutiliza		A se utiliza până la data
	Cod lot		Număr de catalog
	Atenție, consultați documentele însoțitoare		Producător
	Reprezentanță autorizată în Comunitatea Europeană		Conține suficientă substanță pentru <n> teste
	Riscuri biologice		Dispozitiv medical pentru diagnostic <i>In Vitro</i>
	Limitele de temperatură		A se consulta instrucțiunile de utilizare
	Nesteril		Marcaj CE
	Conținut		Volum reconstituit
	Nivel		A se proteja de lumina solară și de căldură

Atellica, BCS, INNOVANCE și Stratus sunt mărci comerciale ale Siemens Healthcare Diagnostics.

SYSMEX este o marcă comercială a SYSMEX CORPORATION.

D-Dimer Plus este o marcă comercială a bioMérieux, Inc..

© 2009 Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH.

Toate drepturile rezervate.



Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH
Emil-von-Behring-Str. 76
35041 Marburg/Germany

Siemens Healthcare Headquarters

Siemens Healthcare GmbH
Henkestraße 127
91052 Erlangen/Germany
Phone: +49 9131 84-0
siemens.com/healthcare