

**VIDAS® D-Dimer Exclusion II™ (DEX2)**

IVD

VIDAS® D-Dimer Exclusion II™ este un test cantitativ automat pentru utilizare pe gama de aparate VIDAS® pentru determinarea imuno-enzimatică a produșilor de degradare a fibrinei (FbDP) în plasma umană (citrat de sodiu) utilizând tehnica ELFA (Enzyme Linked Fluorescent Assay).

Este indicată utilizarea VIDAS® D-Dimer Exclusion II™ împreună cu un model evaluare a probabilității clinice pretest pentru a exclude tromboza venoasă profundă (DVT) și embolismul pulmonar (EP) în cazul pacienților externi suspecți de DVT sau de EP.

Este indicată utilizarea VIDAS® D-Dimer Exclusion II™ cu regula de decizie clinică (CDR) HERDOO2 pentru evaluarea riscului de recurență a tromboembolismului venos (VTE) în cazul femeilor cu un VTE inițial neprovocat. Stratificarea riscului prin această regulă CDR reprezintă un instrument care ajută la ghidarea duratei terapiei anticoagulante orale.

**SUMAR ȘI EXPLICAȚIE**

Produșii de degradare a fibrinei (FbDP) sunt un grup extrem de eterogen de fragmente solubile care apar în circulație fiind rezultatul a două procese fiziologice simultane (1):

- Coagularea, având drept consecință conversia fibrinogenului solubil în fibrina stabilizată insolubilă prin trombină și factor XIIIa,
- Fibrinoliza, având drept consecință dizolvarea cheagului de fibrină sub acțiunea plasminei. Fragmentul de D-dimer este produsul final al acestui proces (2).

Cu toate că FbDP variază din punct de vedere al mărimii, aceștia sunt caracterizați prin prezența unuia sau a mai multor epitopi D-dimer (1, 2). Astfel, FbDP sunt denumiți în mod colectiv „D-dimer”. Analizele pentru D-dimer pot fi efectuate direct în plasmă datorită anticorpilor monoclonali care sunt capabili să identifice epitopii specifici fibrinei fără reactivitate încrucișată cu fibrinogenul sau cu produșii săi de degradare (1).

D-dimer-ul reflectă prezența fibrinei stabilizate, iar acest lucru a transformat acest marker într-un instrument util în diagnosticarea tromboembolismului venos (VTE) (3). Analizele D-dimer cantitative bazate pe tehnicile ELISA au o sensibilitate crescută pentru prezența unui trombus obstructiv și, prin urmare, sunt în mod special utile în excluderea afecțiunilor tromboembolice venoase (4, 5).

Pe lângă evaluarea probabilității clinice pretest, puteți exclude fără grijă diagnosticul de tromboză venoasă profundă (DVT) și/sau embolism pulmonar (EP) în cazul pacienților externi suspecți, atunci când concentrația de D-dimer este mai scăzută decât o valoare cut-off predefinită (determinată prin studii clinice riguroase) (5-7). Utilitatea clinică a analizelor D-dimer ELISA în elaborarea diagnosticului asupra afecțiunilor DVT sau EP suspectate, constă în reducerea semnificativă a numărului de teste imagistice care sunt necesare concomitent cu reducerea costurilor totale de diagnosticare (8, 9).

În cazul pacienților suspecți de embolism pulmonar, utilizarea unei valori cut-off ajustate în funcție de vârstă, comparativ cu o valoare cut-off unică, permite reducerea numărului de teste imagistice necesare (10).

D-dimer-ul nu este specific pentru DVT/EP și se observă, de asemenea, niveluri ridicate într-o multitudine de alte condiții în care au loc activarea coagulării și fibrinoliza (de exemplu, intervenția chirurgicală, trauma, infecția, inflamația, sarcina, cancerul) (3). Acest lucru face mai puțin util testul D-dimer pentru excluderea DVT sau EP în cazul pacienților spitalizați din cauza incidenței crescute de condiții de comorbiditate asociate cu niveluri crescute de D-dimeri (5, 11). În anumite condiții, pot apărea rezultate mai scăzute de D-dimeri decât cele așteptate, lăsând loc unor rezultate fals-negative. Astfel, nu este prudent să utilizați D-dimer pentru excluderea DVT/EP în cazul pacienților cu probabilitate pretest crescută, cu simptome persistente în timp (mai mult de o săptămână) de DVT/EP sau în cazul pacienților aflați deja sub tratament anticoagulant (11, 12).

Testul VIDAS® D-Dimer Exclusion II™ face parte din regula clinică de decizie HERDOO2 care s-a dovedit a identifica femeile cu VTE neprovocat, care au un risc suficient de scăzut de evenimente VTE recurente și care pot întrerupe tratamentul oral cu anticoagulante după o terapie de scurtă durată (13).

Regula HERDOO2 confirmă acest caz dacă nu este prezent niciunul sau numai unul dintre cele patru criterii următoare: 1) Hiperpigmentația, Edemul sau Roșeața (HER) la examinarea picioarelor; 2) D-dimer  $\geq$  250 ng/ml; 3) Obezitatea (index de masă corporală  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup>); 4) Vârstă înaintată ( $\geq$  65 ani).

Societatea Internațională de Tromboză și Hemostază (ISTH) sugerează că este sigură întreruperea tratamentului cu anticoagulante dacă riscul de VTE recurent este mai mic de 5% la un an după întreruperea terapiei cu anticoagulante (14).

Studiul REVERSE II a confirmat că rata de recurență a VTE la un an după tratament a fost sub nivelul recomandat de ISTH, deoarece rata de recurență la femeile cu un VTE inițial neprovocat și criteriile HERDOO2 0 și 1 au fost de 3,0% în acest studiu (15).

**PRINCIPIU**

Principiul testului combină o metodă de tip sandwich în două etape de imunoanaliză a enzimei cu o detecție finală în fluorescență (ELFA).

Receptorul Fazei Solide (SPR) servește atât drept fază solidă cu un anticorp monoclonal anti-FbDP fixat pe suprafața sa, cât și drept dispozitiv de pipetare. Reactivii de pe stripul de reactivi de unică folosință sunt gata de utilizare și pre-distribuiți.

Toți pașii de reacție sunt efectuați în mod automat de către aparat. Mediul de reacție este circulat de câteva ori în interiorul și în afara dispozitivului SPR.

Proba este întâi preluată de către dispozitivul SPR, diluată și apoi este circulată de câteva ori în interiorul și în afara dispozitivului SPR. Antigenul se leagă de imonoglobulinele anti-FbDP ce captează dispozitivul SPR. Componentele nelegate sunt eliminate în timpul etapei de spălare.

În timpul celei de-a doua etape, conjugatul, care conține anticorpi monoclonali anti-FbDP marcați cu fosfatază alcalină, se leagă de antigenul ce captează dispozitivul SPR pentru a forma un „sandviș”.

Componentele nelegate sunt eliminate în timpul etapelor de spălare. În timpul etapei finale de detecție, substratul (4-metil-umbeliferil fosfat) este circulat în interiorul și în afara dispozitivului SPR. Enzima conjugat catalizează hidroliza acestui substrat într-un produs fluorescent (4-metil-umbeliferonă) a cărui fluorescență este măsurată la 450 nm. Intensitatea semnalului fluorescent este proporțională cu concentrația de antigen prezentă în probă.

La finalul analizei, rezultatele sunt calculate în mod automat de către aparat prin raportare la curba de calibrare stocată în memorie. Rezultatele pot fi apoi imprimate.

**CONȚINUTUL KITULUI (60 TESTE) – RECONSTITUIREA REACTIVILOR:**

60 stripuri DEX2 <sup>(a)</sup>	STR	Gata de utilizare.
60 Receptacule de fază solidă DEX2 2 x 30	SPR	Gata de utilizare. Interiorul dispozitivelor SPR este căptușit cu imunoglobuline anti-FbDP monoclonale (de șoarece).
<u>Calibrator DEX2:</u> Calibrator S1 <sup>(b)</sup> 2 x 2 ml (liofilizat)	S1	<b>Reconstituiți cu 2 ml de apă distilată.</b> Așteptați timp de 5 minute și apoi amestecați. <b>După reconstruire, calibratorul este stabil timp de 28 de zile la 2 – 8 °C sau până la data de expirare a kitului la -25 ± 6 °C</b> (congealați imediat după reconstituire). Sunt posibile 5 cicluri de congelare/dezghețare. FbDP obținut din plasma umană* diluată în soluție tampon de glicină-albumină bovină + conservanți. Datele MLE indică concentrația în ng/ml (FEU) („Calibrator (S1) Dose Value” (Valoarea dozei de calibrator S1)) și intervalul de încredere în „Relative Fluorescence Value” (Valoarea relativă a fluorescenței) („Calibrator (S1) RFV Range” (Interval RFV pentru calibratorul S1)).
<u>Controale DEX2:</u> Control C1 <sup>(b)</sup> 2 x 2 ml (liofilizat) Control C2 <sup>(b)</sup> 2 x 2 ml (liofilizat)	C1  C2	<b>Reconstituiți cu 2 ml de apă distilată.</b> Așteptați timp de 5 minute și apoi amestecați. <b>După reconstituire, controalele sunt stabile timp de 28 de zile la 2 – 8 °C sau până la data de expirare a kitului la -25 ± 6 °C</b> (a se congela imediat după reconstituire). Sunt posibile 5 cicluri de congelare/dezghețare. FbDP obținut din plasma umană* diluată în soluție tampon de glicină-albumină bovină + conservanți. Datele MLE indică intervalul de încredere în ng/ml (FEU) („Control C1 Dose Value Range” (Interval de valori ale dozei de control C1)) sau („Control C2 Dose Value Range” (Interval de valori ale dozei de control C2)).
Diluant DEX2 <sup>(b)</sup> 1 x 5 ml (lichid)	R1	Gata de utilizare. Soluție tampon TRIS (0,05 mol/l pH 7,4) + ser de vițel + conservanți.
Specificațiile pentru datele master din fabrică necesare calibrării testului: • Date MLE (Date de introducere ale lotului master) furnizate împreună cu kitul, sau • Cod de bare MLE imprimat pe eticheta de pe cutie.		
1 insert tehnic furnizat în kit sau care poate fi descărcat de pe <a href="http://www.biomerieux.com/techlib">www.biomerieux.com/techlib</a> .		

\* Acest produs a fost testat și a prezentat rezultate negative la antigenul HBs și anticorpii anti-HIV1, anti-HIV2 și anti-VHC. Totuși, întrucât nicio metodă de testare existentă nu poate garanta în totalitate absența acestora, acest produs trebuie tratat ca fiind potențial infecțios. Prin urmare, la manevrare trebuie respectate procedurile de siguranță obișnuite.



(a) PERICOL

AVERTIZARE



H317 / H318 / EUH208 / P261 / P280 / P302 + P352 / P305 + P351 + P338



(b) AVERTIZARE

H317 / EUH208 / P261 / P280 / P302 + P352

Fraze de pericol

EUH208: Conține 2-metil-2H-izotiazolin-3-ona. Poate provoca o reacție alergică.

H317: Poate provoca o reacție alergică a pielii.

H318: Provoacă leziuni oculare grave.

Fraze de precauție

P261: Evitați să inspirați praful/fumul/gazul/ceața/vaporii/spray-ul.

P280: Purtați mănuși de protecție/îmbrăcăminte de protecție/echipament de protecție a ochilor/ echipament de protecție a feței.

P302 + P352: ÎN CAZ DE CONTACT CU PIELEA: spălați cu multă apă și săpun.

P305 + P351 + P338: ÎN CAZ DE CONTACT CU OCHII: clătiți cu atenție cu apă timp de mai multe minute. Scoateți lentilele de contact, dacă este cazul și dacă acest lucru se poate face cu ușurință. Continuați să clătiți.

Pentru mai multe informații, consultați Fișa Tehnică de Securitate.

**Dispozitivul SPR**

Dispozitivul SPR este căptușit în timpul producției cu imunoglobuline anti-FbDP monoclonale (de șoarece). Fiecare dispozitiv SPR este identificat cu ajutorul codului DEX2. Scoateți din pungă doar numărul necesar de dispozitive SPR și **resigilați punga cu atenție după deschidere.**

**Stripul cu reactivi**

Stripul este format din 10 godeuri acoperite cu folie sigilatoare etichetată. Eticheta conține un cod de bare care indică în principal codul analizei, numărul de lot al kitului și data de expirare. Folia primului godeu este perforată pentru a facilita introducerea probei. Ultimul godeu al fiecărui strip este o cuvetă în care se realizează citirea fluorimetrică. Godeurile din secțiunea centrală a stripului conțin diverși reactivi necesari pentru test.

**Descrierea stripului DEX2**

Godeuri	Reactivi
1	Godeul probei.
2 – 3 – 4	Godeuri goale.
5	Conjugat: imunoglobuline anti-FbDP monoclonale (de șoarece) marcate cu fosfatază alcalină în soluție tampon TRIS (0,05 mol/l pH 6,5) + ser de cal + conservanți (400 µl).
6 – 7 – 9	Soluție tampon de spălare: Soluție tampon de spălare: tampon TRIS (0,05 mol/l, pH 7,3) + stabilizatori chimici + conservanți (600 µl).
8	Diluant: Soluție tampon TRIS (0,05 mol/l, pH 7,4) + ser de vițel + proteine și stabilizatori chimici + conservanți (600 µl).
10	Cuvetă de citire cu substrat: 4-metil-umbeliferil fosfat (0,6 mmol/l) + dietanolamină (DEA) (0,62 mol/l sau 6,6%) pH 9,2 + 1 g/l azidă de sodiu (300 µl).

**MATERIALE ȘI CONSUMABILE NECESARE, DAR NEFURNIZATE**

- Pipetă de unică folosință și/sau micropipete pentru distribuirea volumelor corespunzătoare.
- Mănuși de unică folosință, fără pudră.
- Pentru alte materiale și consumabile specifice, consultați Manualul de utilizare al aparatului.
- Aparat din gama VIDAS®.

**ATENȚIONĂRI ȘI MĂSURI DE PRECAUȚIE**

- **Destinat numai diagnosticării *in vitro*.**
- **Destinat exclusiv utilizării profesionale, de către personalul de laborator calificat, în laboratoarele clinice.**
- Acest kit conține produse de origine umană. Materialele sursă, din care au fost derivate controalele și calibratorul, au fost indicate ca fiind negative în momentul testării pentru HIV1, HIV2, HCV și HBsAg. Totuși, nicio metodă de analiză cunoscută nu poate garanta în totalitate absența agenților patogeni transmisibili. Astfel, se recomandă ca aceste produse să fie tratate ca fiind potențial infecțioase și manevrate respectând măsurile de precauție și de siguranță obișnuite (consultați Manualul de siguranță biologică al laboratorului – OMS – Geneva – Cea mai recentă ediție).
- Acest kit conține produse de origine animală. Cunoașterea atestată a originii și/sau a stării sanitare a animalelor nu garantează în totalitate absența agenților patogeni transmisibili. De aceea, se recomandă ca aceste produse să fie tratate ca fiind potențial infecțioase și manipulate respectând măsurile de siguranță obișnuite (a nu se ingera sau inhala).
- Nu utilizați dispozitivele SPR dacă punga este perforată sau dacă punctul care sigilează dispozitivul SPR este dezlipit.
- Nu utilizați STR-uri vizibil deteriorate (folie sau plastic deteriorate).
- Nu utilizați reactivii după data de expirare indicată pe eticheta cutiei.
- Nu amestecați reactivii (sau materialele de unică folosință) din loturi diferite.
- **Utilizați mănuși fără pudră** deoarece s-a constatat faptul că pudra poate provoca rezultate false în cazul anumitor teste de imunoanaliză enzimatică.
- Reactivii din kit conțin azidă de sodiu, care poate reacționa cu plumbul sau cuprul din instalații, formând azide de metal explozive. Dacă vreun lichid conținând azidă de sodiu pătrunde în sistemul instalațiilor sanitare, scurgerile trebuie clătite cu apă din abundență, pentru a evita depunerile.

- **Consultați frazele de pericol „H” și frazele de precauție „P” de mai sus.**
- Picăturile scurse trebuie șterse în totalitate după tratarea cu detergent lichid și cu o soluție de clor casnic conținând cel puțin 0,5% hipoclorit de sodiu. Consultați Manualul de utilizare pentru modul de curățare a lichidelor vărsate de pe sau din aparat. Nu autoclavați soluțiile ce conțin înălbitor.
- Instrumentele trebuie curățate și întreținute cu regularitate (consultați Manualul de utilizare, pentru operațiuni de întreținere preventivă și operațiuni de întreținere efectuate de utilizator).

**CONDIȚII DE PĂSTRARE**

- Păstrați kitul VIDAS® D-Dimer Exclusion II™ la 2 – 8 °C.
- **Nu congelați reactivii, cu excepția calibratorului și a controalelor după reconstituire.**
- **Păstrați toți reactivii neutilizați la 2 – 8 °C.**
- După deschiderea kitului, verificați ca punga dispozitivului SPR să fie sigilată în mod corect și nedeteriorată. În caz contrar, nu utilizați dispozitivul SPR.
- **După utilizare, resigilați cu atenție punga, cu desicantul în interior, pentru a menține stabilitatea dispozitivelor SPR și depozitați din nou întregul kit la 2 – 8 °C.**
- Dacă se respectă condițiile indicate de depozitare, toate componentele sunt stabile până la data expirării indicată pe etichetă. Pentru condițiile de depozitare speciale, consultați tabelul compoziției kitului.

**PROBELE****Tipul și recoltarea probelor**

- Recoltați sânge din venă **într-un tub cu citrat trisodic** (0,109 mol/l/3,2% sau 0,129 mol/l/3,8%) sau **CTAD** (citră de sodiu, teofilină, adenosină și dipiridamol), respectând raportul corect dintre anticoagulant și sânge.
- Consultați recomandările de utilizare ale fabricantului eprubetei.
- Nu se recomandă recoltarea de sânge integral utilizând o seringă, pentru a evita formarea microcheagurilor în probă.

**Pregătirea probei**

Revizia curentă a documentului WHO/DIL/LAB/99.1 oferă recomandări pentru pregătirea probelor.

Pentru utilizarea eprubetelor pentru probe, consultați recomandările de utilizare a eprubetelor oferite de producător.

Pasul preliminar analizei, inclusiv pregătirea probelor de sânge, este un prim pas esențial atunci când se efectuează analize medicale.

În conformitate cu bunele practici de laborator, efectuarea acestui pas se află sub responsabilitatea managerului laboratorului.

#### **Stabilitatea probelor**

Probele de plasmă separate de sedimente pot fi păstrate în alicote timp de 3 zile la 2 – 8 °C. Dacă este necesară păstrarea pe termen mai lung, plasma poate fi înghețată la -25 ± 6 °C timp de 6 luni, cu până la 2 cicluri de înghețare/dezghetare.

Dezghetați plasma la 37 °C când efectuați testul.

#### **Interferența asociată probei**

Interferența a fost studiată în conformitate cu recomandările documentului CLSI EP7-A2.

S-a dovedit faptul că niciunul dintre factorii următori nu influențează în mod semnificativ acest test:

- hemoliza [după adăugarea în probe a hemoglobinei, până la 300 µmol/l (monomer)],
- lipemia (după adăugarea în probe a lipidelor, până la 30 g/l echivalent în trigliceride),
- bilirubinemia (după adăugarea în probe a bilirubinei, până la 537 µmol/l),
- factorul reumatoid: până la 400 IU/ml (unități internaționale pe mililitru),
- albumina umană: până la 60 g/l.

Totuși, se recomandă să nu utilizați probe evident hemolizate, lipemice sau icterice și, dacă este posibil, să recoltați o nouă probă.

Influența a 51 de analiți a fost, de asemenea, detectată *in vitro*: nu a fost observată nici un fel de interferență.

Medicament	Concentrația testată	Medicament	Concentrația testată	Medicament	Concentrația testată
Acetaminofen	20 mg/dl	Ciclosporină A	0,4 mg/dl	Clorură de litiu	14 mg/dl
Acid acetilsalicilic = aspirină	65 mg/dl	Dabigatran etexilat	18 mg/dl	L-tiroxină	0,06 mg/dl
Alopurinol	4 mg/dl	Dextran 75	2.500 mg/dl	Nicotină	0,1 mg/dl
Amicacin sulfat	10,4 mg/dl	Diazepam	0,5 mg/dl	Nifedipină	0,04 mg/dl
Ampicilină	5 mg/dl	Digoxină	0,0006 mg/dl	Penicilină G sare de sodiu	2.500 U/dl
Apixaban	0,6 mg/dl	Hidroclorură de D-L metildopă	1,8 mg/dl	Pentobarbital	9 mg/dl
Acid ascorbic (vitamina C)	6 mg/dl	Clorhidrat de dopamină	0,1 mg/dl	Fenobarbital	10 mg/dl
Atenolol	1 mg/dl	Edoxaban	3,6 mg/dl	Fenitoină	5 mg/dl
Cafeină	6 mg/dl	Eritromicină	6 mg/dl	Primidonă	4 mg/dl
Captopril	0,5 mg/dl	Etanol	400 mg/dl	Clorhidrat de propanolol	0,2 mg/dl
Carbamazepină	3 mg/dl	Etosuximid	25 mg/dl	Rivaroxaban	1,2 mg/dl
Cloramfenicol	5 mg/dl	Furosemidă	6 mg/dl	Teofilină	4 mg/dl
Clorhidrat de clordiazepoxid	1,1 mg/dl	Gentamicină sulfat	1 mg/dl	Uree	500 mg/dl
Clorhidrat de clorpromazină	0,2 mg/dl	Heparină de litiu	300 U/dl	Acid uric	24 mg/dl
Cimetidină	2 mg/dl	Heparină sodică	300 U/dl	Acid valproic, sare de sodiu	60 mg/dl
Cinarizină	3 mg/dl	Ibuprofen	50 mg/dl	Clorhidrat de verapamil	0,2 mg/dl
Creatinină	30 mg/dl	Lidocaină	1,2 mg/dl	Warfarină	1 mg/dl

## INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

Pentru instrucțiuni complete, consultați Manualul de utilizare.

### Citirea datelor protocolului VIDAS® PTC (schimbare protocol de testare) și datelor MLE

#### Atunci când testul este utilizat pentru prima dată:

Cu ajutorul cititorului extern de coduri de bare al aparatului, **scațați codurile de bare (PTC și MLE) în ordinea următoare:**

1. În funcție de aparatul utilizat, scațați codurile de bare PTC aflate la sfârșitul prospectului sau care pot fi descărcate de la [www.biomerieux.com/techlib](http://www.biomerieux.com/techlib). Această citire permite datelor protocolului VIDAS® PTC să fie transferate către aplicația software a aparatului, pentru reactualizare.
2. Scațați datele MLE furnizate în kit sau indicate pe eticheta cutiei.

#### Atunci când deschideți un nou lot de reactivi:

Cu ajutorul cititorului extern de coduri de bare al aparatului, scațați datele MLE de pe eticheta cutiei înainte de pornirea testului.

**Notă: datele lotului master trebuie introduse numai o singură dată pentru fiecare lot.**

Puteți introduce datele MLE manual sau în mod automat, în funcție de aparat (consultați Manualul de utilizare).

### Calibrarea

Calibrarea, utilizând **calibratorul** furnizat în kit, trebuie realizată de fiecare dată când deschideți un nou lot de reactivi, după introducerea datelor MLE. Calibrarea trebuie apoi efectuată o dată **la 28 de zile**. Această operațiune furnizează curbe de calibrare specifice aparatului și compensează posibilele variații minore în semnalul analizei pe durata perioadei de valabilitate a kitului.

**Calibratorul, identificat prin S1**, trebuie testat în **duplicat** (consultați Manualul de utilizare).

Valoarea calibratorului trebuie să se înscrie în intervalul RFV „Relative Fluorescence Value” (Valoarea Fluorescenței Relative) stabilit. Dacă acest lucru nu se întâmplă, recalibrați.

### Controalele kitului

În fiecare kit VIDAS® D-Dimer Exclusion II™, sunt incluse două controale. Aceste controale trebuie efectuate imediat după deschiderea unui nou kit, pentru a vă asigura de faptul că performanța reactivilor nu a fost modificată. Fiecare calibrare trebuie, de asemenea, verificată utilizând aceste controale. Aparatul va putea verifica valorile de control numai dacă acestea sunt identificate prin C1 și C2.

Rezultatele nu pot fi validate dacă valorile controlului deviază de la valorile așteptate.

## Procedura

1. **Scoateți kitul de unde este păstrat la 2 – 8 °C și extrageți reactivii necesari. Resigilați cu atenție punga dispozitivului SPR și readuceți kitul la 2 – 8 °C. Reactivii pot fi utilizați imediat.**
2. Folosiți un strip „DEX2” și un dispozitiv SPR „DEX2” din kit pentru fiecare probă, control sau calibrator ce urmează a fi testate. Asigurați-vă că punga de păstrare a fost resigilată cu grijă după ce dispozitivele SPR necesare au fost scoase.
3. Testul este identificat prin codul „DEX2” de pe aparat. Calibratorul trebuie identificat prin „S1” și testat în duplicat. Dacă urmează să se testeze controalele, acestea trebuie identificate prin „C1” și „C2” și testate separat.
4. Dacă este necesar, limpeziți probele prin centrifugare.
5. Amestecați calibratorul, controalele și probele utilizând un mixer de tip vortex pentru a îmbunătăți reproductibilitatea rezultatului (pentru plasma separată de coagul).
6. Pentru rezultate optime, consultați toate paragrafele din secțiunea **PROBELE**.
7. Înainte de pipetare, asigurați-vă că probele, calibratorii, controalele și diluantul nu conțin bule.
8. Pentru acest test, cantitatea de testare a calibratorului, controlului și a probei este 200 µl.
9. Introduceți dispozitivele SPR „DEX2” și stripurile „DEX2” în pozițiile lor corespunzătoare de pe aparat. Verificați dacă etichetele colorate de pe dispozitivele SPR, care indică codul analizei, se potrivesc cu cele de pe stripurile de reactivi.
10. **Inițiați analiza imediat** (consultați Manualul de utilizare). Toate etapele analizei sunt efectuate în mod automat de către aparat.
11. După pipetare, închideți flacoanele și aduceți-le la temperatura necesară.
12. Rezultatele analizei sunt disponibile în 20 de minute. După finalizarea analizei, scoateți dispozitivele SPR și stripurile din aparat.
13. Eliminați dispozitivele SPR și stripurile folosite într-un recipient corespunzător.

## **CONTROLUL DE CALITATE**

Procedurile suplimentare de control al calității se pot efectua în conformitate cu reglementările locale aplicabile sau cu cerințele legate de acreditare, precum și cu cerințele definite în procedura de control al calității specifică laboratorului.

## REZULTATE ȘI INTERPRETARE

După ce analiza este finalizată, rezultatele sunt analizate automat de către computer. Rezultatele sunt analizate utilizând curba de calibrare memorată de către aparat (model logistic cu 4 parametri), și apoi sunt imprimate. Concentrațiile sunt exprimate în ng/ml de Fibrinogen Equivalent Unit (FEU) (Unitate Echivalentă de Fibrinogen). VIDAS® D-Dimer Exclusion II™ a fost calibrat conform unui panel intern de plasmă umană, ale cărei concentrații au fost determinate utilizând kitul VIDAS® D-Dimer Exclusion™ (ref. 30 442). Această referință (30 442) nu se mai comercializează.

Probele având concentrații de D-dimer mai mari de 10.000 ng/ml (FEU) pot fi retestate după ce au fost diluate cu 1/5 în solventul kitului. **În cazul în care factorul de diluție a fost introdus atunci când a fost creată lista de lucru, rezultatul este calculat automat. Dacă factorul de diluție nu a fost introdus, înmulțiți rezultatele cu factorul de diluție pentru a obține concentrația probei.**

### Descrierea valorilor cut-off pentru decizia clinică

- Pentru a exclude DVT și EP în combinație cu evaluarea probabilității clinice pretest.

În cazul trombozei venoase profunde, **nivelul cut-off este de 500 ng/ml.**

În cazul embolismului pulmonar, **nivelul cut-off este fie de 500 ng/ml**, fie în funcție de vârstă, după cum urmează:

- < 50 ani: **cut-off la 500 ng/ml**
- ≥ 50 ani: **vârsta x 10 ng/ml** (exemplu: Cut-off la 650 ng/ml pentru 65 de ani)

Cu o valoare cut-off de decizie la 500 ng/ml, un rezultat D-dimer ≥ 500 ng/ml (FEU) este considerat a fi pozitiv, iar un rezultat < 500 ng/ml (FEU) este considerat a fi negativ.

În cazul unei valori cut-off ajustate în funcție de vârstă, un rezultat D-dimer ≥ valoarea cut-off ajustată în funcție de vârstă este considerat a fi pozitiv, iar un rezultat < valoarea cut-off ajustată în funcție de vârstă este considerat a fi negativ.

- Pentru a ajuta la evaluarea ratei de recurență a VTE la femeile cu un VTE inițial neprovocat, pentru a ghida durata terapiei orale cu anticoagulante.

Valoarea cut-off utilizată pentru regula de decizie clinică HERDOO2 este de **250 ng/ml**. Femeile cu un VTE inițial neprovocat care se află sub tratament cu anticoagulante sunt considerate pozitive (1 punct în regula de decizie clinică) cu un rezultat de testare VIDAS® D-Dimer Exclusion II™ ≥ 250 ng/ml și negative (0 puncte în regula de decizie clinică) cu un rezultat de testare < 250 ng/ml.

### LIMITĂRILE METODEI

- Interferențe pot fi întâlnite în cazul anumitor plasmă care conțin anticorpi pentru componentele reactivului. Din acest motiv, rezultatele analizei trebuie interpretate luând în considerare istoricul clinic al pacientului (probabilitatea clinică).
- Datele de performanță clinică au fost determinate pe o populație de pacienți externi. Deoarece rezultatele D-dimer tind să fie ridicate în cazul populației de pacienți interni din cauza unei staze, boli cronice, unor stări post-operatorii și a altor condiții non-specifice care sunt cunoscute că ar mări nivelurile de D-dimeri, utilitatea clinică a unui rezultat negativ nu poate fi realizată în cazul populației de pacienți interni. De aceea, rezultatele performanței clinice nu trebuie extrapolate în cazul unei populații de pacienți interni.

- Rezultatele aflate sub limita de detecție de 45 ng/ml obținute folosind kitul VIDAS® D-Dimer Exclusion II™ sunt, de obicei, legate de condiții slabe sau incorecte de întreținere a aparatului în etapa de pre-analiză și, de aceea, analiza trebuie repetată. Contactați serviciul de relații cu clienții pentru mai multe detalii.
- Regula HERDOO2: în cazul femeilor postmenopauză (≥ 50 ani) cu criterii 0 sau 1 HERDOO2 care au întrerupt tratamentul oral cu anticoagulante (n=162), rata de recurență a fost de 5,7% (95% CI 2,6 – 10,9%) (15). Ținând cont de faptul că ISTH sugerează că întreruperea tratamentului cu anticoagulante este sigură dacă rata de recurență este mai mică de 5% la un an după oprirea tratamentului (14), este cu atât mai important ca clinicienii să ia în considerare istoricul clinic al pacienților din acest grup înainte de luarea deciziilor.

### VALORI DE REFERINȚĂ

Într-un studiu efectuat utilizând 215 probe de plasmă citrat de la donatori de sânge, 90% dintre valori au fost sub 500 ng/ml (FEU).

Se recomandă ca fiecare laborator să își stabilească propriile valori de referință în cadrul unui segment de populație riguros selectat.

### PERFORMANȚA

Studiile efectuate utilizând kitul VIDAS® D-Dimer Exclusion II™ au indicat următoarele rezultate:

#### Domeniul de măsurare

Domeniul de măsurare al testului VIDAS® D-Dimer Exclusion II™ este cuprins între 45 ng/ml (FEU) și 10.000 ng/ml (FEU) (limita superioară de cuantificare).

#### Linearitatea

Linearitatea a fost determinată pe probe de plasmă în conformitate cu recomandările documentului CLSI EP6-A. Rezultatele obținute au indicat faptul că VIDAS® D-Dimer Exclusion II™ este linear de la 45 până la 10.000 ng/ml (FEU). Totuși, pentru câteva probe de izolat, este posibil ca VIDAS® D-Dimer Exclusion II™ să nu fie linear din cauza matricei.

#### Limita de detecție

Definită drept cea mai mică concentrație de D-dimer semnificativ diferită de concentrația zero cu un risc α de 5%: **< 45 ng/ml (FEU)**. Rezultatele limitei de detecție au fost determinate în conformitate cu standardul CLSI EP17-A.

#### Efectul de tip „hook”

Nu a fost indicat niciun efect de tip „hook” la concentrații D-dimer de până la 400.000 ng/ml (FEU).

## Specificitate

Interferența a fost studiată în conformitate cu recomandările documentului CLSI EP7-A2.

Reactant încrucișat	Concentrație (probe însământate)	Reactivitate încrucișată
Fibrinogen	≤ 10 g/l	Nu
Prođuși X de degradare a fibrinogenului	≤ 10 µg/ml	Nu
Prođuși Y de degradare a fibrinogenului	≤ 10 µg/ml	Nu
Prođuși D de degradare a fibrinogenului	10 - 100 µg/ml	Da*

\*: astfel de niveluri ridicate de produși D de degradare a fibrinogenului nu apar în cadrul populației țintă a pacienților suspecți de VTE. Acestea pot fi observate când pacienții sunt supuși lizei terapeutice cu agenți trombolitici (16).

**Notă:** specificitatea celor doi anticorpi utilizați în această analiză nu a fost testată comparativ cu produșii E de degradare a fibrinogenului și, de aceea, reactivitatea încrucișată nu poate fi exclusă.

## Precizie

Trei probe au fost testate în duplicat în 40 de cicluri de rulare diferite (2 cicluri de rulare pe zi) cu 2 loturi de reactivi în trei locații 3 (n=240).

Repetabilitatea (precizia intra-ciclu de rulare) și reproductibilitatea între loturi au fost calculate utilizând acest protocol pe baza recomandărilor documentului CLSI EP5-A2:

Probă	Concentrația medie ng/ml (FEU)	Repetabilitate		Reproductibilitate între loturi	
		Deviație standard	CV (%)	Deviație standard	CV (%)
Proba 1	277,97	6,88	2,5	18,25	6,6
Proba 2	544,14	11,05	2,0	32,13	5,9
Proba 3	7.788,88	113,83	1,5	468,18	6,0

## Compararea cu o altă metodă de testare

### Studiul 1:

328 plasmă citrat proaspete din probe D-dimer provenite din activitatea de rutină de laborator dintr-o locație europeană și 2 locații nord-americane, au fost testate utilizând două loturi de VIDAS® D-Dimer Exclusion II™ și cinci loturi de VIDAS® D-Dimer Exclusion™ conform recomandărilor documentului CLSI EP9-A2. Intervalul concentrației probelor de plasmă investigate a variat de la 58,46 la 9.594,96 ng/ml (FEU). Au fost obținute următoarele rezultate:

#### • Regresia Passing & Bablok și coeficientul de corelare (r):

Locații	n	Pantă	Punct de intersecție	r	
<b>Europa</b>	<b>Locația 1</b>	158	1,20	-41,96	0,991
<b>America de Nord</b>	<b>Locația 2</b>	43	1,15	-10,31	0,988
	<b>Locația 3</b>	125	1,20	-43,18	0,989
<b>Toate</b>	<b>326*</b>	<b>1,19</b>	<b>-34,92</b>	<b>0,987</b>	

\* 2 devieri extreme statistice au fost excluse din analiză.

### Studiul 2:

378 plasmă citrat provenite din activitatea de rutină de laborator dintr-o locație europeană au fost testate utilizând două loturi de VIDAS® D-Dimer Exclusion II™ și două loturi de VIDAS® D-Dimer Exclusion™ conform recomandărilor documentului CLSI EP9-A2. Intervalul concentrației probelor de plasmă investigate variază de la 46,70 la 9.913,53 ng/ml (FEU). Au fost obținute următoarele rezultate:

#### • Regresia Passing & Bablok și coeficientul de corelare (r):

Locația 4 Europa	n	Pantă	Punct de intersecție	r
	374*	1,09	-29,35	0,991

\* 4 devieri extreme statistice au fost excluse din analiză

În concluzie, aceste două studii indică o **pantă medie de 1,14** între VIDAS® D-Dimer Exclusion II™ și VIDAS® D-Dimer Exclusion™, cu pante cuprinse între 1,09 și 1,19, în funcție de loturi.

## Performanța clinică

### **Performanța clinică utilizând testul VIDAS® D-Dimer Exclusion II™, alături de probabilitatea clinică pretest a unui pacient pentru a exclude VTE (tromboembolismul venos)**

A fost efectuat un studiu utilizând 315 probe congelate **caracterizate clinic** de la pacienți care au făcut parte din **studii clinice prospective anterioare** (17, 18).

Prevalența generală a VTE în cadrul populației totale studiate a fost de 23,5% (74/315). Sensibilitatea, specificitatea, valoarea predictivă negativă (NPV) și valoarea predictivă pozitivă (PPV) utilizând o valoare cut-off clinică de 500 ng/ml (FEU) sunt redată mai jos având intervalele de siguranță corespunzătoare de 95% (CI).

		Pacienți suspecțai cu VTE		
		Probabilitate pretest scăzută și intermediară n = 303	Probabilitate pretest crescută n = 12	Toate probabilitățile n = 315
% Sensibilitate (95% CI*)	VIDAS® D-Dimer Exclusion II™	100% (94,2 – 100)	100% (73,5 – 100)	100% (95,1 – 100)
	VIDAS® D-Dimer Exclusion™	100% (94,2 – 100)	100% (73,5 – 100)	100% (95,1 – 100)
% Specificitate (95% CI*)	VIDAS® D-Dimer Exclusion II™	35,7% (29,6 – 42,1)	N/A	35,7% (29,6 – 42,1)
	VIDAS® D-Dimer Exclusion™	37,8% (31,6 – 44,2)	N/A	37,8% (31,6 – 44,2)
% NPV (95% CI*)	VIDAS® D-Dimer Exclusion II™	100% (95,8 – 100)	N/A	100% (95,8 – 100)
	VIDAS® D-Dimer Exclusion™	100% (96,0 – 100)	N/A	100% (96,0 – 100)
% PPV (95% CI*)	VIDAS® D-Dimer Exclusion II™	28,6% (22,7 – 35,1)	100% (73,5 – 100)	32,3% (26,3 – 38,8)
	VIDAS® D-Dimer Exclusion™	29,2% (23,2 – 35,9)	100% (73,5 – 100)	33,0% (26,9 – 39,6)

\* 95% CI calculat utilizând metoda exactă

**Studiul de concordanță** între cele două metode (VIDAS® D-Dimer Exclusion II™ și VIDAS® D-Dimer Exclusion™) și starea clinică sunt prezentate mai jos (n = 315 probe congelate):

VIDAS® D-Dimer Exclusion II™	VIDAS® D-Dimer Exclusion™	Total probe	Stare clinică	
			NEGATIV (FĂRĂ VTE)	POZITIV (VTE)
< 500 ng/ml	< 500 ng/ml	85	85	0
	≥ 500 ng/ml	1	1	0
≥ 500 ng/ml	< 500 ng/ml	6	6	0
	≥ 500 ng/ml	223	149	74
<b>Total probe</b>		<b>315</b>	<b>241</b>	<b>74</b>

**Nu există nici o diferență semnificativă la un nivel de risc de 5% între sensibilitatea și specificitatea celor două teste.**



A fost efectuată o analiză retrospectivă utilizând valoarea cut-off ajustată în funcție de vârstă pentru pacienții suspecți de embolism pulmonar (EP) cu probabilitate pretest scăzută și intermediară. În cazul acestor pacienți, prevalența EP observată a fost de 20,5% (62/303). Sensibilitatea, specificitatea, valoarea predictivă negativă (NPV) și valoarea predictivă pozitivă (PPV) utilizând valoarea cut-off clinică sunt redate mai jos având intervalele de încredere corespunzătoare de 95% (CI).

<b>Pacienți suspecți cu EP</b>	
Probabilitate pretest <b>scăzută și intermediară</b> n = 303	
<b>% Sensibilitate (95% CI*)</b>	100% (94,2 – 100)
<b>% Specificitate (95% CI*)</b>	40,2% (34,3 – 46,5)
<b>% NPV (95% CI*)</b>	100% (96,3 – 100)
<b>% PPV (95% CI*)</b>	30,1% (24,2 – 36,7)

\* CI: Interval de încredere

Pentru testul VIDAS® D-Dimer Exclusion II™, specificitatea utilizând valoarea cut-off ajustată în funcție de vârstă este semnificativ mai mare decât specificitatea utilizând punctul de întrerupere clinic la 500 ng/ml (FEU). Nu există nicio diferență semnificativă la un nivel de risc de 5%, între sensibilitatea utilizând valoarea cut-off ajustată în funcție de vârstă și sensibilitatea utilizând punctul de întrerupere clinic la 500 ng/ml (FEU).

#### **Performanța clinică utilizând testul VIDAS® D-Dimer Exclusion™ în combinație cu o probabilitate pretest a unui pacient**

##### **❖ Pentru a exclude DVT**

Probe congelate recoltate de la pacienți înscrși într-un **studiu prospectiv de grup desfășurat în mai multe locații** (19) au fost utilizate pentru a valida utilitatea în diagnosticare a VIDAS® D-Dimer Exclusion™ pentru a exclude un diagnostic de tromboză venoasă profundă (DVT).

Pacienți externi eligibili (n = 556) prezentând un prim episod DVT suspectat au fost evaluați la trei spitale în timpul unui studiu desfășurat. Utilizând modelul Wells pentru a estima probabilitatea DVT, pacienții au fost clasificați drept prezentând o probabilitate pretest (PTP) ridicată, intermediară sau scăzută pentru DVT (20).

Testul VIDAS® D-Dimer Exclusion™ a fost efectuat fără a se cunoaște rezultatele evaluării PTP și rezultatul clinic al pacienților de la care au fost provenit probele. A fost utilizat un nivel al punctului de întrerupere de 500 ng/ml (FEU).

Un rezultat D-dimer  $\geq$  500 ng/ml (FEU) a fost considerat pozitiv, iar un rezultat  $<$  500 ng/ml (FEU) a fost considerat negativ.

În timpul studiului, pacienții au fost grupați conform PTP. Pacienții cu un rezultat al testului D-dimer negativ și un PTP scăzut sau intermediar al DVT, nu au mai fost supuși altor teste de diagnosticare și au fost supravegheați timp de 3 luni pentru evoluția DVT. Pacienții cu un rezultat al testului D-dimer pozitiv și/sau un PTP crescut au continuat cu o serie de ședințe de ultrasonografie de compresie.

Prevalența generală a DVT în cadrul populației totale studiate a fost de 10,1% (56/556). O probă din studiul original nu a fost testată din cauza limitării de volum. Sensibilitatea, specificitatea și valoarea predictivă negativă (NPV) ale testului VIDAS® D-Dimer Exclusion™ utilizând o valoare cut-off clinică de 500 ng/ml (FEU) sunt indicate mai jos având intervalele de siguranță corespunzătoare de 95% (CI).

	<b>Pacienți suspecți cu DVT</b>			
	Probabilitate pretest <b>scăzută</b> n = 295	Probabilitate pretest <b>intermediară</b> n = 189	Probabilitate pretest <b>creșcută</b> n = 71	<b>Toate probabilitățile</b> n = 555
<b>% Sensibilitate (95% CI)</b>	100% (81,5% – 100%)	100% (80,5% – 100%)	100% (83,9% – 100%)	100% (93,6% – 100%)
<b>% Specificitate (95% CI)</b>	39,7% (33,9% – 45,7%)	26,7% (20,3% – 34,0%)	16,0% (7,2% – 29,1%)	32,9% (28,8% – 37,2%)
<b>% NPV (95% CI)</b>	100% (96,7% – 100%)	100% (92,3% – 100,0%)	100% (63,1% – 100%)	100% (97,8% – 100%)

#### ❖ **Pentru a exclude EP**

Utilitatea de diagnosticare a VIDAS® D-Dimer Exclusion™ pentru a exclude un diagnostic de EP a fost validată în cadrul unui **studiu prospectiv de grup desfășurat în mai multe locații** utilizând probe recoltate de la 1.290 de pacienți consecutivi care s-au prezentat la secția de urgență fiind suspecți de EP (21). Dintre acești 1.290 de pacienți înscriși, 325 au fost în cele din urmă excluși, iar un număr total de 965 de pacienți au fost incluși pentru testarea finală.

Toți pacienții înscriși au fost clasificați utilizând scorul Geneva, prezentând o probabilitate pretest ridicată, intermediară sau scăzută (PTP) de EP (22).

Rezultatele D-dimer  $\geq$  valoarea cut-off de 500 ng/ml (FEU) au fost considerate pozitive, iar rezultatele  $<$  500 ng/ml (FEU) a fost considerate negative.

Pacienții cu rezultate negative ale testelor D-dimer nu au primit niciun tratament și nu au mai fost testați în vederea diagnosticării. Pacienții cu rezultate pozitive ale testelor D-dimer au fost evaluați în continuare utilizând ultrasunete, scanări CT elicoidală și/sau angiografii. Acești pacienți au fost apoi tratați pe baza rezultatelor obținute din testările suplimentare de diagnosticare. Toți pacienții au fost supravegheați pentru o perioadă de trei luni pentru a evalua orice posibile episoade tromboembolice venoase (DVT sau EP) și episoade de sângerare.

Prevalența generală a EP în totalul populației studiate a fost de 23,0% (222/965). Sensibilitatea, specificitatea, valoarea predictivă negativă (NPV) și valoarea predictivă pozitivă (PPV) utilizând o valoare a punctului de întrerupere clinic de 500 ng/ml (FEU) sunt redate mai jos având intervalele de siguranță corespunzătoare de 95% (CI).

	<b>Pacienți suspecți cu EP</b>		
	Probabilitate pretest <b>scăzută și intermediară</b> n = 891	Probabilitate pretest <b>creșcută</b> n = 74	<b>Toate probabilitățile</b> n = 965
<b>% Sensibilitate (95% CI*)</b>	100% (97,7% – 100%)	100% (94,3% – 100%)	100% (98,4% – 100%)
<b>% Specificitate (95% CI*)</b>	37,6% (34,0% – 41,2%)	45,5% (16,7% – 76,6%)	37,7% (34,2% – 41,3%)
<b>% NPV (95% CI*)</b>	100% (98,7% – 100%)	100% (47,8% – 100%)	100% (98,7% – 100%)
<b>% PPV (95% CI*)</b>	25,8% (22,4% – 29,5%)	91,3% (82,0% – 96,7%)	32,4% (28,9% – 36,1%)

A fost efectuată o analiză retrospectivă utilizând valoarea cut-off ajustată în funcție de vârstă pentru pacienții suspecți de embolism pulmonar (EP) cu probabilitate pretest scăzută și intermediară. În cazul acestor pacienți, prevalența EP observată a fost de 17,8% (159/891). Sensibilitatea, specificitatea, valoarea predictivă negativă (NPV) și valoarea predictivă pozitivă (PPV) utilizând valoarea cut-off clinică sunt redate mai jos având intervalele de încredere corespunzătoare de 95% (CI).

<b>Pacienți suspecți cu EP</b>	
Probabilitate pretest <b>scăzută și intermediară</b> n = 891	
<b>% Sensibilitate (95% CI*)</b>	98,1% (94,6 – 99,6)
<b>% Specificitate (95% CI*)</b>	45,4% (41,8 – 49,0)
<b>% NPV (95% CI*)</b>	99,1% (97,4 – 99,8)
<b>% PPV (95% CI*)</b>	28,1% (24,5 – 31,9)

\* CI: Interval de încredere

Pentru testul VIDAS® D-Dimer Exclusion II™, specificitatea utilizând valoarea cut-off ajustată în funcție de vârstă este semnificativ mai mare decât specificitatea utilizând valoarea cut-off clinică la 500 ng/ml (FEU). Nu există nicio diferență semnificativă la un nivel de risc de 5%, între sensibilitatea utilizând valoarea cut-off ajustată în funcție de vârstă și sensibilitatea utilizând valoarea cut-off clinică la 500 ng/ml (FEU).

#### **Performanța clinică a testului VIDAS® D-Dimer Exclusion™ și a testului VIDAS® D-Dimer Exclusion II™, alături de probabilitatea clinică pretest a pacientului pentru a exclude EP (embolism pulmonar)**

A fost efectuat un studiu prospectiv desfășurat în mai multe locații (19 spitale), incluzând 3.324 de pacienți suspecți cu EP (10). Prevalența EP în totalul populației studiate a fost de 19% (631/3.324).

D-dimer a fost măsurat utilizând testele VIDAS® D-Dimer Exclusion™ și VIDAS® D-Dimer Exclusion II™ pentru 1.345 de pacienți cu o probabilitate pretest scăzută sau improbabilă de EP.

Pacienții cu o probabilitate pretest scăzută sau improbabilă de EP și un rezultat D-dimer sub valoarea cut-off ajustată în funcție de vârstă aferent acestora nu au primit niciun tratament și nu au fost supuși niciunui test de diagnosticare ulterior. Rata de eșec în cazul acestor pacienți a fost evaluată printr-o perioadă de verificare la 3 luni pentru toate cazurile de tromboembolism venos suspectate, iar decesurile au fost adjudecate de un comitet independent.

În acest studiu, pentru testele VIDAS® D-Dimer Exclusion™ și VIDAS® D-Dimer Exclusion II™, rata de excludere a EP a crescut semnificativ de la 31,4% (423/1.345) cu valoarea cut-off la 500 ng/ml la 41,1% (553/1.345) cu valoarea cut-off ajustată în funcție de vârstă, reprezentând o creștere relativă de 30,7%. Pentru testele VIDAS® D-Dimer Exclusion™ și VIDAS® D-Dimer Exclusion II™, rata de eșec tromboembolic la 3 luni pentru pacienții cu concentrații D-dimer > 500 ng/ml, dar < valoarea cut-off ajustată în funcție de vârstă a fost de 0,0% (95% CI: [ 0,0 – 2,9]).

#### **Performanța clinică a testelor VIDAS® D-Dimer Exclusion™ și VIDAS® D-Dimer Exclusion II™ în contextul utilizării regulii de decizie clinică HERDOO2**

Regula de decizie clinică HERDOO2 a fost validată pe durata unui studiu clinic prospectiv internațional desfășurat în mai multe locații (44 de spitale) (15). Au fost recrutați 2.785 de pacienți care au suferit un VTE neprovocat și care se aflau sub tratament oral cu anticoagulante pe o perioadă cuprinsă între 5 și 12 luni (1.572 de bărbați și 1.213 femei). Scorul HERDOO2 a fost calculat pentru femei pentru a face diferența între persoanele cu un risc ridicat sau un risc scăzut de VTE recurent. Măsurarea D-dimer a fost efectuată utilizând testul VIDAS® D-Dimer Exclusion™ sau testul VIDAS® D-Dimer Exclusion II™ când pacienții se aflau încă sub tratament cu anticoagulante.

Mulțumită regulii de decizie clinică HERDOO2, 591 din 631 de femei au fost clasificate ca având un risc redus de recurență și au putut întrerupe terapia cu anticoagulante. Rata de recurență a VTE la un an în cazul femeilor care sufereau de VTE neprovocat și care întrerupseseră terapia cu anticoagulante după o perioadă între 5 și 12 luni a fost de 3,0% (CI 95%: [1,8; 4,8]). Această rată de recurență a fost mai scăzută decât rata recomandată de 5% stabilită de ISTH (14).

## ÎNDEPĂRTAREA DEȘEURILOR










Îndepărtați toți reactivii utilizați sau neutilizați, precum și orice alte materiale de unică folosință contaminate respectând procedurile cu privire la produsele infecțioase sau potențial infecțioase.

Este responsabilitatea fiecărui laborator de a manevra deșeurile solide și lichide produse, în conformitate cu tipul și gradul de pericolozitate al acestora și de a le trata și îndepărta (sau de a dispune tratarea și eliminarea acestora) în conformitate cu toate reglementările aplicabile.

## BIBLIOGRAFIE

1. DEMPFLÉ CE. Validation, calibration, and specificity of quantitative D-dimer assays. *Semin Vasc Med.* 2005;5:315-20.
2. MOSESSON MW. On behalf of the Subcommittee on Fibrinogen of the Scientific and Standardization Committee of the ISTH. Terminology for macromolecular derivatives of crosslinked fibrin. *Thromb Haemost.* 1995;73:725-6.
3. BOCKENSTEDT P. D-dimer in venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2003;349:1203-4.
4. DI NISIO M, SQUIZZATO A, RUTJES AW, BÜLLER HR, ZWINDERMAN AH, BOSSUYT PM. Diagnostic accuracy of D-dimer test for exclusion of venous thromboembolism: a systematic review. *J Thromb Haemost.* 2007;5:296-304.
5. RIGHINI M, PERRIER A, DE MOERLOOSE P, BOUNAMEAUX H. D-Dimer for venous thromboembolism diagnosis: 20 years later. *J Thromb Haemost.* 2008;6:1059-71.
6. TEN CATE-HOEK AJ, PRINS MH. Management studies using a combination of D-dimer test result and clinical probability to rule out venous thromboembolism: a systematic review. *J Thromb Haemost.* 2005;3:2465-70.
7. CARRIER M, RIGHINI M, DJURABI RK, HUISMAN MV, PERRIER A, WELLS PS, RODGER M, WUILLEMIN WA, LE GAL G. VIDAS D-dimer in combination with clinical pre-test probability to rule out pulmonary embolism. A systematic review of management outcome studies. *Thromb Haemost.* 2009;101:886-92.
8. GOODACRE S, SAMPSON F, STEVENSON M, WAILOO A, SUTTON A, THOMAS S, LOCKER T, RYAN A. Measurement of the clinical and cost-effectiveness of non-invasive diagnostic testing strategies for deep vein thrombosis. *Health Technol Assess.* 2006;10:1-168, iii-iv.
9. RIGHINI M, NENDAZ M, LE GAL G, BOUNAMEAUX H, PERRIER A. Influence of age on the cost-effectiveness of diagnostic strategies for suspected pulmonary embolism. *J Thromb Haemost.* 2007;5:1869-77.
10. RIGHINI M, et al. Age-adjusted D-dimer cutoff levels to rule out pulmonary embolism: the ADJUST-PE study. *JAMA.* 2014;311:1117-24.
11. BRUINSTROOP E, VAN DE REE MA, HUISMAN MV. The use of D-dimer in specific clinical conditions: a narrative review. *Eur J Intern Med.* 2009;20:441-6.
12. HOUDIJK W. Proper observation of patient-related factors is an important determinant in the use of the D-dimer test for exclusion of venous thromboembolism in the ED. *Am J Emerg Med.* 2007;25:255-256.
13. RODGER MA, et al. Identifying unprovoked thromboembolism patients at low risk for recurrence who can discontinue anticoagulant therapy. *CMAJ.* 2008;179:417-26.
14. KEARON C, IORIO A, PALARETI G; Subcommittee on Control of Anticoagulation of the SSC of the ISTH. Risk of recurrent venous thromboembolism after stopping treatment in cohort studies: recommendation for acceptable rates and standardized reporting. *J Thromb Haemost.* 2010;8:2313-5.
15. RODGER et al. Validating the HERDOO2 rule to guide treatment duration for women with unprovoked venous thrombosis: multinational prospective cohort management study. *BMJ.* 2017 Mar 17;356:j1065.
16. WALKER JB, NESHEIM ME. The molecular weights, mass distribution, chain composition, and structure of soluble fibrin degradation products released from a fibrin clot perfused with plasmin. *J Biol Chem.* 1999; 274: 5201-12.
17. PERRIER A, et al. Multidetector-row computed tomography in suspected pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2005;352:1760-8.
18. RIGHINI M, et al. Diagnosis of pulmonary embolism by multidetector CT alone or combined with venous ultrasonography of the leg: a randomised non-inferiority trial. *Lancet.* 2008;371:1343-52.
19. BATES S M. et al. A diagnostic strategy involving a quantitative latex D-Dimer assay reliably excludes deep venous thrombosis. *Ann Intern Med.* 2003;138: 787-94.
20. WELLS PS, et al. Value of assessment of pre-test-probability of deep vein thrombosis in clinical management. *Lancet.* 1997; 350: 1795-8.
21. PERRIER A, et al. Diagnosing pulmonary embolism in outpatients with clinical assessment, D-Dimer measurement, venous ultrasound, and helical computed tomography: a multicenter management study. *Am J Med.* 2004; 116:291-9.
22. WICKI J, et al. Assessing clinical probability of pulmonary embolism in the emergency ward: a simple score. *Arch Intern Med.* 2001;161:92-7.

## INDEX AL SIMBOLURILOR

Simbol	Semnificație
	Număr de catalog
	Dispozitiv medical pentru diagnosticare <i>in vitro</i>
	Producător
	Limită de temperatură
	A se utiliza până la data de
	Cod lot
	A se consulta instrucțiunile de utilizare
	Conținut suficient pentru <n> teste
	Data fabricației

**GARANȚIE LIMITATĂ**

bioMérieux garantează performanța produsului pentru destinația de utilizare menționată cu condiția ca toate procedurile referitoare la utilizare, depozitare și manipulare, durata de depozitare (dacă este cazul) și măsuri de precauție să fie urmate cu strictețe, conform descrierii din Instrucțiunile de utilizare.

Cu excepția celor expres menționate mai sus, bioMérieux declină prin prezenta orice garanții, incluzând orice garanții implicite de vandabilitate și compatibilitate pentru un anumit scop sau o anumită utilizare, și declină orice responsabilitate directă, indirectă sau pe cale de consecință, pentru orice utilizare a reactivului, aplicației software, a instrumentului și consumabilelor („Sistemul”) diferită de cea exprimată în Instrucțiunile de utilizare.

**ISTORICUL REVIZIILOR**

Categoriile tipurilor de modificări:

N/A	Neaplicabil (Prima publicare)
Corectură	Corectarea anomaliilor din documentație
Modificare tehnică	Completări, revizuirii și/sau îndepărtarea de informații legate de produs
Administrativă	Implementarea de schimbări non-tehnice importante pentru utilizator

**Notă:** *Modificările minore tipografice, de gramatică și de formatare nu sunt incluse în istoricul reviziilor.*

Data versiunii	Serie componentă	Tipul modificării	Sumarul modificărilor
2017/03	21967A	Tehnică	REFERINȚĂ PRODUS SUMAR ȘI EXPLICAȚIE PRINCIPIU CONȚINUTUL KITULUI (60 TESTE) - RECONSTITUIREA REACTIVILOR MATERIALE ȘI CONSUMABILE NECESARE, DAR NEFURNIZATE ATENȚIONĂRI ȘI MĂSURI DE PRECAUȚIE PROBELE INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE CONTROLUL DE CALITATE REZULTATE ȘI INTERPRETARE LIMITĂRILE METODEI VALORI DE REFERINȚĂ PERFORMANȚA BIBLIOGRAFIE GARANȚIE LIMITATĂ
2019-07	048150-02	Modificări tehnice	CONȚINUTUL KITULUI (60 DE TESTE) ATENȚIONĂRI ȘI MĂSURI DE PRECAUȚIE
2021-05	048150-03	Modificări tehnice	LIMITĂRILE METODEI

BIOMERIEUX, logo-ul BIOMERIEUX, VIDAS și SPR sunt mărci comerciale utilizate, înregistrate și/sau în curs de înregistrare, care aparțin bioMérieux sau uneia dintre filialele sau companiile sale.

CLSI este o marcă comercială aparținând Clinical Laboratory and Standards Institute, Inc.

Orice altă denumire sau marcă comercială este proprietatea deținătorului respectiv.