

VIDAS® D-Dimer Exclusion II™ (DEX2)



Destinația utilizării

VIDAS® D-Dimer Exclusion II™ este un test cantitativ automat destinat utilizării pe aparatele din gama VIDAS® în vederea determinării imuno-enzimatice a produșilor de degradare a fibrinei (FbDP) în plasma umană (citrat de sodiu), utilizând tehnica ELFA [Enzyme Linked Fluorescent Assay (Analiza reacțiilor enzimatică în fluorescență)].

Este indicată utilizarea VIDAS® D-Dimer Exclusion II™ împreună cu un model de evaluare a probabilității clinice pretest **pentru a exclude tromboza venoasă profundă (DVT) și embolismul pulmonar (EP)** în cazul pacienților tratați în ambulatoriu 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 enzimele 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 măririi, 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 suspecți tratați în ambulatoriu, atunci când concentrația de D-dimer este mai scăzută decât o valoare cut-off predefinită (determinată prin studii clinice riguroase).^{5,6,7} Utilitatea clinică a analizelor D-dimer ELISA în elaborarea diagnosticului pentru afecțiunile 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 clinică 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 comorbidități 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 cu anticoagulante.^{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 prevede că această situație este valabilă dacă nu este prezent niciunul sau numai unul dintre următoarele patru criterii: 1) **H**iperpigmentația, **E**demul sau **R**oșeața (HER) la examinarea picioarelor; 2) **D**-dimer ≥ 250 ng/ml; 3) **O**bezitatea (index de masă corporală ≥ 30 kg/m²); 4) **V**ârstă **I**ncălețită (Old) (≥ 65 ani).

Societatea Internațională de Tromboză și Hemostază (ISTH) sugerează că întreruperea tratamentului cu anticoagulante nu afectează siguranța 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 sau 1 au fost de 3,0% în acest studiu.¹⁵

Principiu

Principiul testului combină o metodă de tip sandviș de analiză imunologică enzimatică în două etape, cu detecția finală în fluorescență (ELFA).

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

Toți pașii analizei sunt efectuați în mod automat de către aparat. Mediul de reacție este circulat în interiorul și în exteriorul dispozitivului SPR de mai multe ori.

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 imunoglobulinele anti-FbDP ce câtușesc dispozitivul SPR. Componentele nelegate sunt eliminate în timpul etapelor 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 câtușește dispozitivul SPR pentru a forma un „sandviș”. Componentele nelegate sunt eliminate în timpul etapelor de spălare.

În timpul etapei finale de detecție, substratul (4-metilumbeliferil fosfat) este circulat în interiorul și în afara dispozitivului SPR. Enzima conjugată 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 din probă.

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

Conținutul kitului (60 de teste) - Reconstituirea reactivilor

60 de folii termosudate (DEX2) ^(a)	STR	Gata de utilizare.
60 de receptacule de fază solidă (DEX2) 2 x 30	SPR	Gata de utilizare. Interiorul dispozitivelor SPR este câtușit cu imunoglobuline anti-FbDP monoclonale (de șoarece).
<u>Calibrator DEX2</u> Calibrator S1 ^(b) 2 x 2 ml (liofilizat)	S1	A se reconstitui cu 2 ml de apă distilată. Așteptați 5 minute și apoi amestecați. După reconstituire, calibratorul este stabil timp de 28 de zile la +2 °C/+8 °C sau până la data de expirare a kitului la -31 °C/-19 °C (congealați imediat după reconstituire). Sunt posibile cinci cicluri de congelare/dezghețare. FbDP obținut din plasma umană* este diluat în soluție tampon de glicină-albumină bovină + conservanți. Datele MLE arată concentrația în ng/ml (FEU) („Calibrator (S1) Dose Value”) și intervalul de încredere în „Relative Fluorescence Value („Calibrator (S1) RFV Range”).

Controale DEX2 Control C1 ^(b) 2 x 2 ml (liofilizat) Control C2 ^(b) 2 x 2 ml (liofilizat)	C1 C2	A se reconstitui cu 2 ml de apă distilată. Așteptați 5 minute și apoi amestecați. După reconstituire, calibratorul este stabil timp de 28 de zile la +2 °C/+8 °C sau până la data de expirare a kitului la -31 °C/-19 °C (congealați imediat după reconstituire). Sunt posibile cinci cicluri de congelare/dezghețare. FbDP obținut din plasma umană* este diluat în soluție tampon de glicină-albumină bovină + conservanți. Datele MLE indică intervalul de încredere în ng/ml (FEU) („Control C1 Dose Value Range”) sau („Control C2 Dose Value Range”).
Diluant (DEX2) ^(b) 1 x 5 ml (lichid)	R1	Gata de utilizare. Soluție tampon TRIS (0,05 mol/l, pH 7,4) + ser de vițel + conservanți.
Specificații pentru datele implicite din fabrică necesare pentru a calibra analiza: Cod de bare MLE tipărit pe eticheta cutiei.		
1 prospect furnizat în kit sau care poate fi descărcat de pe site-ul www.biomerieux.com .		

* Acest produs a fost testat și s-a dovedit a fi negativ pentru antigenul HBs, anticorpi la HIV1, HIV2 și HCV. Totuși, întrucât nicio metodă de testare existentă nu poate garanta în totalitate absența acestora, acest produs trebuie tratat ca fiind potențial infecțios. Astfel, în timpul manipulării produsului trebuie respectate procedurile obișnuite de siguranță.



(a) **PERICOL**

ATENȚIE



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



(b) **ATENȚIE**

EUH208 / H317 / P261 / P280 / P302 + P352

Fraze de pericol

- EUH208: Conține 2-metil-2H-izotiazolin-3-onă. Poate produce 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/ceapa/vaporii/spray-ul.
- P280: Purtați mănuși de protecție/îmbrăcăminte de protecție/echipament de protecție a ochilor/echipament de protecție a feței.
- 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.
- P302 + P352: ÎN CAZ DE CONTACT CU PIELEA: spălați cu multă apă și săpun.

Pentru mai multe informații, consultați Fișa Tehnică de Securitate.

Dispozitivul SPR

Dispozitivul SPR este captușit 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 diferiți reactivi necesari pentru efectuarea analizei.

Descrierea stripului DEX2

Stripul conține dietanolamină și azidă de sodiu. Consultați frazele de pericol „H” și frazele de precauție „P” indicate mai sus.

Godeu	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 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 mmoli/l) + dietanolamină (DEA) (0,62 moli/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 de unică folosință specifice, vă rugăm să 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, s-a constatat că sunt 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. De aceea, se recomandă ca aceste produse să fie tratate ca fiind potențial infecțioase și să fie manipulate respectând măsurile de siguranță obișnuite (consultați Laboratory Biosafety Manual (Manualul de siguranță biologică al laboratorului) – OMS – Geneva – ultima ediție).**
- Kitul conține produse de origine animală. Cunoașterea certificată 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 precauție obișnuite (a nu se ingera; a nu se inhala).
- Nu utilizați dispozitivele SPR dacă săculețul este perforat sau dacă punctul care sigilează dispozitivul SPR este dezlipit.
- Nu utilizați stripurile vizibil deteriorate (folie sau plastic deteriorat).
- Nu utilizați reactivii după data de expirare indicată pe eticheta cutiei.
- Nu amestecați reactivi (sau materiale de unică folosință) din loturi diferite.
- Utilizați mănuși fără pudră, deoarece s-a raportat faptul că pudra induce rezultate false în cazul anumitor teste imunologice enzimatic.
- Reactivii din kit conțin azidă de sodiu, care poate reacționa cu plumbul sau cuprul din instalații, formând azide metalice explozive. Dacă vreun lichid conținând azidă de sodiu este aruncat în sistemul instalațiilor sanitare, scurgerile trebuie clătite cu apă din abundență, pentru a evita acumulările.
- **Consultați frazele de pericol „H” și frazele de precauție „P” indicate mai sus.**
- Picăturile scurse trebuie șterse în totalitate după tratament, cu detergent lichid sau cu o soluție de înălbitor casnic conținând cel puțin 0,5% hipoclorit de sodiu. Consultați Manualul de utilizare pentru modul de curățare a lichidelor vărsate pe sau în aparat. Nu autoclavați soluții ce conțin înălbitor.
- Aparatele trebuie curățate și decontaminate cu regularitate (consultați Manualul de utilizare, pentru operațiuni de întreținere efectuate de utilizator și operațiuni de întreținere preventivă).

Condiții de păstrare

- Păstrați kitul la +2 °C/+8 °C.
- **Nu congelați reactivii, cu excepția calibratorilor și controalelor după reconstituire.**
- **Păstrați toți reactivii neutilizați la +2 °C/+8 °C.**
- După deschiderea kitului, verificați ca punga SPR să fie sigilată în mod corect și nedeteriorată. În caz contrar, nu utilizați dispozitivele SPR.
- **După utilizare, resigilați cu atenție săculețul, cu desicantul în interior, pentru a menține stabilitatea dispozitivelor SPR, și depozitați din nou întregul kit la temperaturi între +2 °C și +8 °C.**
- Dacă se respectă condițiile recomandate pentru depozitare, toate componentele sunt stabile până la data expirării indicată pe eticheta cutiei. Pentru condițiile de depozitare speciale, consultați tabelul compoziției kitului.

Probe

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** (citrat 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 în responsabilitatea managerului laboratorului.

Stabilitatea probelor

Probe de plasmă separate de sedimente pot fi păstrate în alicote timp de 3 zile la +2 °C/+8 °C. Dacă este necesară păstrarea pe termen mai lung, plasma poate fi congelată la -31 °C/-19 °C timp de 6 luni, cu până la 2 cicluri de înghețare/dezghețare.

Dezghețați 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 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),
- anticorpi umani anti-șoarece (HAMA) prezenți în proba de plasmă, testați până 2.000 ng/ml,
- albumina umană: până la 60 g/l.

Se recomandă să nu utilizați probe hemolizate, lipemice, icterice și, dacă este posibil, să recoltați o nouă probă.

Consultați secțiunea **PERFORMANȚA – Studiul medicamentelor și al altor substanțe potențial interferente** pentru compoziții testate.

Instrucțiuni de utilizare

Pentru instrucțiuni complete, consultați Manualul de utilizare al aparatului.

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

Atunci când utilizați analiza 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 codul (codurile) de bare PTC care pot fi descărcate de pe www.biomerieux.com. Această citire va permite transferul datelor protocolului VIDAS® PTC către software-ul aparatului, pentru actualizarea acestuia.
2. Scațați datele MLE de pe eticheta cutiei.

Când deschideți un nou lot de reactivi

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

Observație: Datele lotului master se introduc doar o singură dată pentru fiecare lot.

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

Calibrare

Utilizând **calibratorul** furnizat în kit, calibrarea trebuie efectuată de fiecare dată când deschideți un nou lot de reactivi, după introducerea datelor MLE, **apoi la fiecare 28 de zile**. Aceasta operație 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.

Valoarea calibratorului trebuie să se încadreze în intervalul RFV (Valoarea Fluorescenței Relative) stabilit. Dacă acest lucru nu se întâmplă, recalibrați.

Controalele kitului

În acest kit sunt incluse două controale. Aceste controale din kit trebuie efectuate imediat după deschiderea unui nou kit, pentru a vă asigura de faptul că performanța reactivilor nu a fost modificată.

Controalele din kit trebuie utilizate pentru a valida fiecare calibrare.

Aparatul va verifica valorile controalelor numai dacă acestea sunt identificate prin C1 sau C2.

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

Procedura

1. **Scoateți kitul de unde este păstrat la +2 °C/+8 °C și scoateți reactivii necesari. Resigilați cu atenție punga cu SPR și readuceți kitul la +2 °C/+8 °C.** Reactivii pot fi utilizați imediat.
2. Utilizați un strip „DEX2” și un dispozitiv SPR „DEX2” pentru fiecare probă, control sau calibrator ce urmează a fi testate. Asigurați-vă că săculețul SPR a fost resigilat cu grijă după ce dispozitivele SPR necesare au fost scoase.
3. Testul este identificat prin codul „DEX2” de pe aparat. Calibratorul, identificat prin S1, trebuie 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 sedimente).
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 pentru testare a calibratorului, controlului și probelor este de 200 µl.**
9. Introduceți dispozitivele SPR „DEX2” și stripurile „DEX2” în aparat. Verificați și asigurați-vă de faptul că etichetele colorate conținând codul analizei de pe dispozitivele SPR se potrivesc cu foliile termosudate ale reactivilor.
10. **Inițiați analiza imediat** (consultați Manualul de utilizare). Toate etapele analizei sunt realizate în mod automat de către aparat.
11. După pipetare, închideți flacoanele și aduceți-le la temperatura necesară.
12. Analiza va fi finalizată în **aproximativ 20 de minute**. La finalizarea analizei, scoateți dispozitivele SPR și foliile termosudate 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.

Rezultatele și interpretarea

După finalizarea testului, rezultatele sunt analizate automat de către computer. Rezultatele sunt calculate utilizând curba de calibrare memorată de către aparat (model logistic cu 4 parametri) și apoi sunt imprimate. Concentrațiile D-dimer sunt exprimate în ng/ml de unitate echivalentă de fibrinogen (FEU).

Trasabilitate metrologică

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. 30442). Această referință (30442) nu se mai comercializează.

Valorile cut-off și interpretarea rezultatelor

Descrierea valorilor cut-off de decizie 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 orale 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.

Diluție

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 diluantul 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 rezultatul cu factorul de diluție pentru a obține concentrația probei.

Limitările metodei

- Interferențe pot fi întâlnite în cazul anumitor plasme care conțin anticorpi pentru componentele reactivului. Din acest motiv, rezultatele analizei trebuie interpretate luând în considerare istoricul medical al pacientului și rezultatele oricăror alte teste efectuate.
- Datele de performanță clinică au fost determinate pe o populație de pacienți tratați în ambulatoriu. Deoarece rezultatele D-dimer tind să fie ridicate în cazul populației de pacienți internați 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 internați. De aceea, rezultatele performanței clinice nu trebuie extrapolate în cazul unei populații de pacienți internați.
- Rezultatele sub limita de detecție de 45 ng/ml obținute folosind kitul VIDAS® D-Dimer Exclusion II™ sunt, de obicei, legate de condiții necorespunzătoare 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 aflate la postmenopauză (≥ 50 ani) cu 0 sau 1 criterii HERDOO2 care au întrerupt anticoagulantele orale (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, este cu atât mai important ca clinicienii să ia în considerare istoricul clinic al pacienților din acest grup înainte de a lua orice decizie.¹⁴
- Vasta majoritate (88,6%) a femeilor înrolate în studiul de validare de regula HERDOO2 au fost de etnicitate albă¹⁵ Subgrupul de femei non-albe din acest studiu nu a avut putere statistică. Există incertitudini legate de valabilitatea regulii HERDOO2 la femeile non-albe cu VTE neprovocat.

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 propriul interval de referință în cadrul unui segment de populație riguros selectat.

Performanța

Studiile efectuate utilizând analiza VIDAS® D-Dimer Exclusion II™ au generat următoarele rezultate:

Domeniul de măsurare

Intervalul 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 izolate, 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 identificat niciun efect de tip „hook” la concentrații D-dimer de până la 400.000 ng/ml (FEU).

Specificitatea

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

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

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

Observație: Specificitatea celor doi anticorpi utilizați în această analiză nu a fost testată comparativ cu produđuși 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 3 locații (n = 240).

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

Probă	Concentrație medie (ng/ml) (FEU)	Repetabilitate		Reproductibilitate între loturi	
		Deviația standard	CV (%)	Deviația 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

Studiul medicamentelor și al altor substanțe potențial interferente

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

Medicament testat	Concentrație
Acetaminofen	20 mg/dl
Acid acetilsalicilic = Aspirină	65 mg/dl
Alopurinol	4 mg/dl
Amikacin sulfat	10,4 mg/dl
Ampicilină	5 mg/dl
Apixaban	0,6 mg/dl
Acid ascorbic (Vitamina C)	6 mg/dl
Atenolol	1 mg/dl
Cofeină	6 mg/dl
Captopril	0,5 mg/dl
Carbamazepină	3 mg/dl
Cloramfenicol	5 mg/dl
Clorhidrat de clordiazepoxid	1,1 mg/dl
Clorhidrat de clorpromazină	0,2 mg/dl
Cimetidină	2 mg/dl
Cinarizină	3 mg/dl
Creatinină	30 mg/dl

Medicament testat	Concentrație
Ciclosporină A	0,4 mg/dl
Dabigatran etexilat	18 mg/dl
Dextran 75	2.500 mg/dl
Diazepam	0,5 mg/dl
Digoxină	0,0006 mg/dl
Clorhidrat de D-L metildopă	1,8 mg/dl
Clorhidrat de dopamină	0,1 mg/dl
Edoxaban	3,6 mg/dl
Eritromicină	6 mg/dl
Etanol	400 mg/dl
Etosuximid	25 mg/dl
Furosemidă	6 mg/dl
Gentamicină sulfat	1 mg/dl
Heparină de litiu	300 U/dl
Heparină sodică	300 U/dl
Ibuprofen	50 mg/dl
Lidocaină	1,2 mg/dl

Medicament testat	Concentrație
Clorură de litiu	14 mg/dl
L-tiroxină	0,06 mg/dl
Nicotină	0,1 mg/dl
Nifedipină	0,04 mg/dl
Penicilină G sare de sodiu	2.500 U/dl
Pentobarbital	9 mg/dl
Fenobarbital	10 mg/dl
Fenitoină	5 mg/dl
Primidonă	4 mg/dl
Clorhidrat de propranolol	0,2 mg/dl
Rivaroxaban	1,2 mg/dl
Teofilină	4 mg/dl
Uree	500 mg/dl
Acid uric	24 mg/dl
Acid valproic, sare de sodiu	60 mg/dl
Clorhidrat de verapamil	0,2 mg/dl
Warfarină	1 mg/dl

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
Europa	Locația 1	158	1,20	-41,96	0,991
	Locația 2	43	1,15	-10,31	0,988
	Locația 3	125	1,20	-43,18	0,989
Toate		326*	1,19	-34,92	0,987

* 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	n	Pantă	Punct de intersecție	r
Locația 4: Europa	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.

Performanță clinică

Performanța clinică utilizând testul VIDAS® D-Dimer Exclusion II™, alături de probabilitatea pretestării clinice a unui pacient pentru a exclude VTE (embolism pulmonar)

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 EP 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 redate mai jos având intervalele de încredere (CI) corespunzătoare de 95%.

		Pacienți suspecți cu EP		
		Probabilitate pretest redusă și intermediară n = 303	Probabilitate pretest ridicată 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]
% Specificitatea [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]
% Valoare predictivă negativă (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]
% Valoare predictivă pozitivă (VPP) [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):

			Stare clinică	
VIDAS® D-Dimer Exclusion II™	VIDAS® D-Dimer Exclusion™	Total probe	Negativ (FĂRĂ EP)	Pozitiv (EP)
< 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
Total probe		315	241	74

Nu există nicio 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 ajustată în funcție de vârstă sunt redate mai jos având intervalele de încredere (CI) corespunzătoare de 95%.

	Pacienți suspecți cu EP
	Probabilitate pretest redușă și intermediară n = 303
% Sensibilitate [95%CI]	100% [94,2 – 100]
% Specificitatea [95%CI]	40,2% [34,3 – 46,5]
% Valoare predictivă negativă (NPV) [95%CI]	100% [96,3 – 100]
% Valoare predictivă pozitivă (VPP) [95%CI]	30,1% [24,2 – 36,7]

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 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 înscriși într-un studiu prospectiv de cohortă multicentric au fost utilizate pentru a valida utilitatea în diagnosticare a VIDAS® D-Dimer Exclusion™ pentru a exclude un diagnostic de tromboză venoasă profundă (DVT).¹⁹

Pacienții tratați în ambulatoriu eligibili consecutivi (n = 556) prezentând un prim episod DVT suspectat au fost evaluați la trei spitale în timpul studiului 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 în cazul pacienților de la care au provenit probele. A fost utilizat un nivel al valorii cut-off clinice 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 trei luni pentru evoluția DVT. Pacienții cu un rezultat al testului D-dimer pozitiv sau un PTP crescut au fost supuși unei serii 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 încredere (CI) corespunzătoare de 95%.

	Pacienți suspecți cu DVT			
	Probabilitate pretest redușă n = 295	Probabilitate pretest intermediară n = 189	Probabilitate pretest ridică n = 71	Toate probabilitățile n = 555
% Sensibilitate [95%CI]	100% [81,5 – 100]	100% [80,5 – 100]	100% [83,9 – 100]	100% [93,6 – 100]
% Specificitatea [95%CI]	39,7% [33,9 – 45,7]	26,7% [20,3 – 34,0]	16,0% [7,2 – 29,1]	32,9% [28,8 – 37,2]
% Valoare predictivă negativă (NPV) [95%CI]	100% [96,7 – 100]	100% [92,3 – 100,0]	100% [63,1 – 100]	100% [97,8 – 100]

• **Pentru a exclude EP**

Utilitatea în diagnosticare a VIDAS® D-Dimer Exclusion™ pentru a exclude un diagnostic de EP a fost validată în cadrul unui studiu prospectiv de cohortă multicentric, utilizând probe recoltate de la 1.290 de pacienți consecutivi

care s-au prezentat la unitatea de primiri urgențe fiind suspecți de EP.²¹ Dintre acești 1.290 de pacienți înscrși, 325 au fost în cele din urmă excluși, iar un număr total de 965 de pacienți au fost incluși în analiza finală.

Toți pacienții înscrși au fost clasificați, utilizând scorul Geneva, ca prezentând o probabilitate pretest (PTP) ridicată, intermediară sau scăzută 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) au fost considerate negative.

Niciunul dintre pacienții cu rezultate negative ale testelor D-dimer nu a primit vreun tratament și nu a mai fost testat în vederea diagnosticării. Pacienții cu rezultate pozitive ale testelor D-dimer au fost evaluați în continuare utilizând ultrasunete, scanări CT elicoidale 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 cut-off clinică de 500 ng/ml (FEU) sunt redată mai jos având intervalele de încredere (CI) corespunzătoare de 95%.

	Pacienți suspecți cu EP		
	Probabilitate pretest redușă și intermediară n = 891	Probabilitate pretest ridică n = 74	Toate probabilitățile n = 965
% Sensibilitate [95%CI]	100% [97,7 – 100]	100% [94,3 – 100]	100% [98,4 – 100]
% Specificitatea [95%CI]	37,6% [34,0 – 41,2]	45,5% [16,7 – 76,6]	37,7% [34,2 – 41,3]
% Valoare predictivă negativă (NPV) [95%CI]	100% [98,7 – 100]	100% [47,8 – 100]	100% [98,7 – 100]
% Valoare predictivă pozitivă (VPP) [95%CI]	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 redusă 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 ajustată în funcție de vârstă sunt redată mai jos având intervalele de încredere (CI) corespunzătoare de 95%.

	Pacienți suspecți cu EP
	Probabilitate pretest redusă și intermediară n = 891
% Sensibilitate [95%CI]	98,1% [94,6 – 99,6]
% Specificitatea [95%CI]	45,4% [41,8 – 49,0]
% Valoare predictivă negativă (NPV) [95%CI]	99,1% [97,4 – 99,8]
% Valoare predictivă pozitivă (VPP) [95%CI]	28,1% [24,5 – 31,9]

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

A fost efectuat un studiu prospectiv multicentric (19 spitale), incluzând 3.324 de pacienți suspecți cu EP.¹⁰ Prevalența EP în cadrul 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 aferentă 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 monitorizare de 3 luni, iar toate cazurile de tromboembolism venos suspectate și decese au fost adjuocate 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 în timpul unui studiu clinic prospectiv internațional multicentric (44 de spitale).¹⁵ Au fost recrutați 2.785 de pacienți care au suferit un VTE neprovocat și care au primit 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 au suferit un VTE neprovocat și care au întrerupt terapia cu anticoagulante orale după o perioadă cuprinsă 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

Eliminați reactivii folosiți sau nefolosiți, precum și orice alte materiale de unică folosință contaminate respectând procedurile pentru produse infecțioase sau potențial infecțioase.

Este responsabilitatea fiecărui laborator de a manipula deșeurile și scurgerile produse conform tipului și gradului de pericolozitate al acestora și de a le trata și elimina (sau de a dispune tratarea și eliminarea acestora) în conformitate cu orice reglementări aplicabile.

Bibliografie

1. DEMPFLER 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 pretest 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
	Limitare de temperatura
	A se utiliza pana 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, durată 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 de documentare
Modificare tehnică	Completări, revizuiți și/sau îndepărtarea de informații legate de produs
Administrativă	Implementarea de schimbări non-tehnice importante pentru utilizator

Notă: Modificările minore de tipar, gramaticale sau de format nu sunt incluse în istoricul reviziilor.

Data versiunii	Cod componentă	Tipul modificării	Sumarul modificărilor
2017/03	21967A	Modificare tehnică	Sumar și explicație Principiu Conținutul kitului (60 de teste) - Reconstituirea reactivilor Materiale și consumabile necesare, dar nefurnizate Atenționări și măsuri de precauție Probe Instrucțiuni de utilizare Controlul de calitate Rezultatele și interpretarea Limitările metodei Valori de referință Performanța Bibliografie Garanție limitată
2019-07	048150-02	Modificare tehnică	Conținutul kitului (60 de teste) - Reconstituirea reactivilor Atenționări și măsuri de precauție
2021-05	048150-03	Modificare tehnică	Limitările metodei
2023-02	048150-04	Administrativă	Modificări de formatare și text. Îmbunătățiri pentru a respecta șabloanele și ghidul stilistic bioMérieux și Regulamentul privind dispozitivele medicale pentru diagnostic in vitro (IVDR) (UE) 2017/746.
		Modificare tehnică	Probe Limitările metodei
		Corectură	Performanță clinică

BIOMÉRIEUX, logo-ul BIOMÉRIEUX, D-DIMER EXCLUSION, SPR și VIDAS 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.

Oricare altă denumire sau marcă comercială aparține proprietarului respectiv.

Pentru utilizatorii din Uniunea Europeană (Regulamentul (UE) 2017/746) și din țările cu cerințe similare: În cazul apariției unui incident grav în timpul utilizării acestui dispozitiv sau în urma utilizării acestuia, vă rugăm să raportați acest incident producătorului și/sau reprezentantului autorizat al acestuia, precum și autorității dvs. naționale.

Localizarea SSP (Summary of Safety and Performance (Rezumat de siguranță și performanță)) după lansarea bazei de date europene cu privire la dispozitivele medicale/Eudamed: <https://ec.europa.eu/tools/eudamed>.

