

NADAL® D-Dimer Test (test cassette)

REF 351003N-05 / 351003N-10



de	Gebrauchsanweisung	2	fi	Käyttöohje	34
en	Instructions for use	6	sv	Användarinstruktioner	38
fr	Instructions d'utilisation	10	no	Bruksanvisning	42
es	Instrucciones de uso	14	ro	Instrucțiuni de utilizare	46
it	Istruzioni per l'uso	18	el	Οδηγίες χρήσης	50
pl	Sposób użycia	22	sk	Návod na použitie	55
pt	Instruções de Utilização	26		Symbols	60
cs	Návod k použití	30		Our Teams	62



1. Verwendungszweck und Anwendungsbereich

Der NADAL® D-Dimer Test ist ein chromatographischer Immunoassay im Lateral-Flow Format zum qualitativen Nachweis von D-Dimer in humanen Vollblut- oder Plasmaproben. Der Test ist als Hilfsmittel bei der Diagnose einer vermuteten disseminierten intravasalen Koagulopathie (*disseminated intravascular coagulation (DIC)*), einer tiefen Venenthrombose (TVT) und einer Lungenembolie bestimmt (siehe Punkt 12. „Grenzen des Tests“). Die Testdurchführung ist nicht automatisiert und erfordert keine spezielle Schulung oder Qualifikation. Der NADAL® D-Dimer Test ist nur für den professionellen Gebrauch ausgelegt.

2. Einleitung und Diagnostische Bedeutung

Beim Vorgang der Blutgerinnung wird Fibrinogen durch die Aktivierung von Thrombin zu Fibrin umgewandelt. Die entstehenden Fibrin-Monomere polymerisieren und bilden ein lösliches Geflecht unvernnetzten Fibrins. Dieses Fibrin-Geflecht wird durch den Thrombin-aktivierten Faktor XIII in vernetztes Fibrin umgewandelt und bildet ein unlösliches Gerinnsel. Dadurch wird die Produktion von Plasmin, dem wichtigsten Gerinnsel auflösenden Enzym, ausgelöst. Obwohl Fibrinogen und Fibrin beide durch das fibrinolytische Enzym (Plasmin) zu Abbauprodukten gespalten werden, ist D-Dimer nur in Spaltprodukten aus vernetztem Fibrin enthalten; diese werden als Abbauprodukte des vernetzten Fibrins bezeichnet. Daher sind Fibrinderivate, die D-Dimer in humanem Blut oder Plasma enthalten, ein spezifischer Marker für die Fibrinolyse.

Erwartete Werte

Erhöhte D-Dimer-Konzentrationen (≥ 500 ng/mL) sind ein Hinweis auf aktive Fibrinolyse und werden bei Patienten mit disseminierter intravasaler Koagulopathie, tiefer Venenthrombose und Lungenembolie nachgewiesen. Außerdem können erhöhte D-Dimer-Konzentrationen auch bei Personen nach einer Operation, bei Traumata, Sichelzellenanämie, Lebererkrankungen, schweren Infektionen, Sepsis, Entzündungen, malignen Tumoren und bei älteren Personen nachgewiesen werden. D-Dimer-Konzentrationen steigen außerdem während einer normal verlaufenden Schwangerschaft, sehr hohe Konzentrationen sind jedoch mit Komplikationen assoziiert.

3. Testprinzip

Der NADAL® D-Dimer Test ermöglicht den Nachweis von D-Dimer durch visuelle Interpretation der Farbentwicklung auf dem internen Teststreifen. Anti-D-Dimer-Antikörper sind im Testlinienbereich (T) der Membran immobilisiert. Während der Testung reagiert die Probe mit anti-D-Dimer-Antikörpern, die mit farbigen Partikeln konjugiert und auf dem Konjugat-Pad der Testkassette vorbeschichtet sind. Das Gemisch wandert dann durch Kapillarkraft die Membran entlang und interagiert mit den Reagenzien auf der Membran. Wenn in der Probe genügend D-Dimer vorhanden ist, erscheint eine farbige Linie im Testlinienbereich (T) der Membran. Das Vorhandensein dieser farbigen Linie deutet auf ein positives Ergebnis hin, während ihre Abwesenheit auf ein negatives Ergebnis hinweist.

Das Erscheinen einer farbigen Linie im Kontrolllinienbereich (C) dient als Verfahrenskontrolle und weist darauf hin, dass

genügend Probenvolumen hinzugegeben wurde und dass die Membran ausreichend durchnässt ist.

4. Bestandteile der Testpackung

- 5/10 NADAL® D-Dimer Testkassetten, inkl. Einwegpipetten (25 μ L)
- 1 Puffer „Buffer“ (3 mL)*
- 1 Gebrauchsanweisung

*Phosphatgepufferte Salzlösung enthält folgendes Konservierungsmittel: Natriumazid: $<0,1\%$

5. Zusätzlich benötigte Materialien

- Probensammelbehälter (geeignet für das zu testende Probenmaterial)
- Zentrifuge (nur für Plasmaproben)
- Alkoholpads
- Lanzetten (nur für Vollblutproben aus Fingerpunktion)
- Timer

6. Haltbarkeit und Lagerung der Reagenzien

Die Test-Kits sollten bei 2-30°C bis zum angegebenen Verfallsdatum gelagert werden. Die Testkassetten sind bis zum auf dem Folienbeutel angegebenen Verfallsdatum stabil. Die Testkassette muss bis zum Gebrauch im verschlossenen Folienbeutel verbleiben. Frieren Sie die Test-Kits nicht ein. Verwenden Sie die Tests nicht nach dem auf der Verpackung angegebenen Verfallsdatum. Es ist darauf zu achten, dass die Bestandteile des Test-Kits vor Kontamination geschützt sind. Verwenden Sie die Bestandteile des Test-Kits nicht, wenn es Anzeichen einer mikrobiellen Kontamination oder einer Ausfällung gibt. Biologische Kontaminationen von Dosier- vorrichtungen, Behältern oder Reagenzien können zu falschen Ergebnissen führen.

7. Warnungen und Vorsichtsmaßnahmen

- Nur für den professionellen *in-vitro*-diagnostischen Gebrauch.
- Lesen Sie die komplette Gebrauchsanweisung vor der Testdurchführung sorgfältig durch.
- Den Test nicht nach dem auf der Verpackung angegebenen Verfallsdatum verwenden.
- Keine Bestandteile des Test-Kits verwenden, wenn die Primärverpackung beschädigt ist.
- Tests sind nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt.
- Geben Sie Proben nicht in das Reaktionsfeld (Ergebnisfeld).
- Das Reaktionsfeld (Ergebnisfeld) nicht berühren, um Kontaminierung zu vermeiden.
- Zur Vermeidung von Kreuzkontaminationen sollte für jede Probe ein eigener Probensammelbehälter verwendet werden.
- Keine Bestandteile aus unterschiedlichen Test-Kits austauschen oder mischen.
- Verwenden Sie den Puffer nicht, wenn er Verfärbungen oder Trübungen aufweist. Verfärbungen oder Trübungen können ein Anzeichen für eine mikrobielle Kontamination sein.
- Essen, trinken oder rauchen Sie nicht in dem Bereich, in dem mit Proben und Test-Kits gearbeitet wird.
- Tragen Sie beim Umgang mit Proben Schutzkleidung wie Laborkittel, Einmalhandschuhe und Schutzbrille.

- Behandeln Sie alle Proben so, als ob sie infektiöse Reagenzien enthielten. Beachten Sie bestehende Vorsichtsmaßnahmen für mikrobiologische Risiken während aller Verfahren sowie Standardrichtlinien für die korrekte Probenentsorgung.
- Das Test-Kit enthält Erzeugnisse tierischen Ursprungs. Zertifizierte Kenntnisse der Herkunft und/oder des Gesundheitszustands der Tiere gewährleisten nicht völlig die Abwesenheit übertragbarer Pathogene. Es wird daher empfohlen, diese Produkte als potentiell infektiös zu betrachten und sie gemäß den üblichen Sicherheitsvorkehrungen zu behandeln (z.B. Verschlucken oder Einatmen vermeiden).
- Temperaturen können Testergebnisse beeinträchtigen.
- Benutzte Testmaterialien sollten gemäß lokalen Vorgaben entsorgt werden.

8. Probenentnahme, -vorbereitung und -lagerung

Der NADAL® D-Dimer Test kann mit Vollblut (aus Venen- oder Fingerpunktion) oder Plasma durchgeführt werden.

Vollblutprobenentnahme aus Fingerpunktion

- Waschen Sie die Hand des Patienten mit Seife und warmem Wasser oder säubern Sie sie mit einem Alkoholpad. Lassen Sie sie trocknen.
- Massieren Sie die Hand ohne dabei die Einstichstelle zu berühren, indem Sie die Hand abwärts in Richtung der Kuppe des Mittel- oder Ringfingers reiben.
- Stechen Sie die Haut mit einer sterilen Lanzette. Wischen Sie den ersten Blutstropfen ab.
- Reiben Sie vorsichtig die Hand vom Handgelenk zur Handfläche und zum Finger, damit sich auf dem Einstichpunkt ein runder Tropfen bildet.

Vollblutproben aus Fingerpunktion sollten unverzüglich getestet werden.

Vollblutproben aus Venenpunktion

Für die Aufbereitung von venösem Vollblut oder Plasmaproben sollten Probensammelbehälter mit Antikoagulans Citrat verwendet werden.

Die Testung sollte unmittelbar nach der Probenentnahme durchgeführt werden. Bewahren Sie Proben nicht über einen längeren Zeitraum bei Raumtemperatur auf.

Venöses Vollblut sollte bei 2-8°C aufbewahrt werden, wenn der Test innerhalb von 24 Stunden nach Probenentnahme durchgeführt wird.

Frieren Sie Vollblutproben nicht ein.

Plasmaproben

Trennen Sie Plasma so schnell wie möglich vom Blut, um eine Hämolyse zu vermeiden. Verwenden Sie nur klare, nicht hämolytierte Proben.

Die Testung sollte unmittelbar nach der Probenentnahme durchgeführt werden. Bewahren Sie Proben nicht über einen längeren Zeitraum bei Raumtemperatur auf. Plasmaproben können bei 2-8°C bis zu 24 Stunden gelagert werden. Für eine längere Lagerung sollten die Proben bei -20°C gelagert werden.

Bringen Sie Proben vor der Testdurchführung auf Raumtemperatur. Eingefrorene Proben sollten vor Testdurch-

führung vollständig aufgetaut und gut gemischt werden. Proben sollten nicht wiederholt eingefroren und aufgetaut werden.

Wenn Proben versendet werden sollen, sollten diese unter Einhaltung von geltenden Vorschriften für den Transport ätiologischer Krankheitserreger verpackt werden.

Ikerische, lipämische, hämolytische, viskose, wärmebehandelte oder kontaminierte Proben können zu falschen Testergebnissen führen.

9. Testdurchführung

Bringen Sie alle Tests, Proben, Puffer und/oder Kontrollen vor der Testdurchführung auf Raumtemperatur (15-30°C).

1. Entnehmen Sie die Testkassette dem Folienbeutel und verwenden Sie sie so schnell wie möglich. Für optimale Ergebnisse sollte der Test unverzüglich nach der Öffnung des Folienbeutels durchgeführt werden. Kennzeichnen Sie die Testkassette mit der Patienten- oder Kontrollidentifikation.

2. Legen Sie die Testkassette auf eine saubere und ebene Oberfläche.

3. a) Für Plasmaproben:

Halten Sie die Pipette senkrecht und geben Sie 1 Tropfen (ca. 25 µL) der Plasmaprobe in die Probenvertiefung (S) der Testkassette.



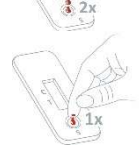
b) Für Vollblutproben aus Venenpunktion:

Halten Sie die Pipette senkrecht und geben Sie 2 Tropfen (ca. 50 µL) der Vollblutprobe in die Probenvertiefung (S) der Testkassette.



c) Für Vollblutproben aus Fingerpunktion:

Positionieren Sie den Finger des Patienten so, dass der Blutstropfen genau über der Probenvertiefung (S) der Testkassette ist. Lassen Sie 1 hängenden Tropfen Vollblut aus Fingerpunktion (ca. 50 µL) in die Mitte der Probenvertiefung (S) der Testkassette fallen. **Vermeiden Sie es, den Finger zu quetschen, da dies zu fehlerhaften Testergebnissen führen könnte.**

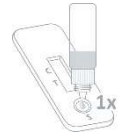


4. Drehen Sie die kleine gelbe Verschlusskappe ab und drehen Sie das Pufferfläschchen um. Halten Sie es senkrecht und geben Sie 1 Tropfen Puffer in die Probenvertiefung (S) der Testkassette.



Vermeiden Sie dabei die Bildung von Luftblasen in der Probenvertiefung (S) und geben Sie keine Lösung in das Ergebnisfeld.

5. Starten Sie den Timer.



Wenn der Test zu laufen beginnt, werden Sie beobachten wie eine farbige Flüssigkeit über die Membran wandert.

6. Warten Sie darauf, dass die farbige(n) Linie(n) erscheint/en. Werten Sie das Testergebnis nach genau 10 Minuten aus.



10 min

10. Testauswertung

Positiv

Eine farbige Linie erscheint im Kontrolllinienbereich (C), die andere farbige Linie erscheint im Testlinienbereich (T).



Hinweis:

Die Farbintensität im Testlinienbereich (T) kann abhängig von der in der Probe vorhandenen Analytkonzentration variieren. Jede Farbtönung im Testlinienbereich (T) sollte als positives Ergebnis betrachtet werden. Beachten Sie, dass es sich bei diesem Test nur um einen qualitativen Test handelt und dass er die Analytkonzentration in der Probe nicht bestimmen kann.

Negativ

Es erscheint eine farbige Linie im Kontrolllinienbereich (C). Im Testlinienbereich (T) erscheint keine farbige Linie.



Ungültig

Die Kontrolllinie (C) erscheint nicht. Ergebnisse von den Tests, die nach der festgelegten Auswertzeit keine Kontrolllinie gebildet haben, müssen verworfen werden.



Überprüfen Sie den Verfahrensablauf und wiederholen Sie die Testung mit einer neuen Testkassette. Falls das Problem weiterbesteht, verwenden Sie das Test-Kit bitte nicht weiter und setzen Sie sich mit Ihrem Distributor in Verbindung.

Ungenügendes Probenvolumen, abgelaufene Tests oder fehlerhafte Vorgehensweise sind die wahrscheinlichsten Ursachen dafür, dass die Kontrolllinie nicht erscheint.

11. Qualitätskontrolle

Die Testkassette beinhaltet eine interne Verfahrenskontrolle:

Eine im Kontrolllinienbereich (C) erscheinende farbige Linie wird als interne Verfahrenskontrolle betrachtet. Sie bestätigt ausreichendes Probenvolumen, eine korrekte Verfahrenstechnik und dass die Membran ausreichend durchdrast ist.

Die *Gute Laborpraxis (GLP)* empfiehlt den Einsatz von externen Kontrollmaterialien zum Nachweis der einwandfreien Leistung des Test-Kits.

12. Grenzen des Tests

- Der NADAL® D-Dimer Test ist nur für den professionellen *in-vitro* diagnostischen Gebrauch ausgelegt. Der Test sollte nur für den qualitativen Nachweis von D-Dimer in humanen Vollblut- oder Plasmaproben verwendet werden.
- Weder der quantitative Wert noch die Steigerungsrate/ Senkungsrate der Konzentration von D-Dimer kann mit diesem qualitativen Test bestimmt werden.
- Die Genauigkeit des Tests ist von der Qualität der Probe abhängig. Falsche Ergebnisse können von einer unsachgemäßen Probenahme oder Probenlagerung herrühren (siehe Punkt 8. „Probenahme, -vorbereitung und -lagerung“).
- Einige Proben mit ungewöhnlich hohen Titern von heterophilen Antikörpern oder Rheumafaktoren können die Testergebnisse beeinträchtigen.

- Wie bei allen diagnostischen Tests sollten alle Ergebnisse im Zusammenhang mit weiterer klinischer Information, wie z. B. dem Ergebnis des Wells Score oder Geneva Score für tiefe Venenthrombose bzw. Lungenembolie, die dem Arzt zur Verfügung steht, ausgewertet werden. Insbesondere im Rahmen der Diagnose einer disseminierten intravasalen Koagulopathie wird das Ergebnis des D-Dimer Tests zur Bestimmung des DIC Score herangezogen.
- Die Verlässlichkeit (Sensitivität) immunologischer D-Dimer Schnelltests bei Patienten mit einer mittleren oder hohen klinischen Wahrscheinlichkeit einer Thrombose (hoher Wells Score; negativer Vorhersagewert = 85,7%) ist niedriger als bei Patienten mit einer niedrigen klinischen Wahrscheinlichkeit (niedriger Wells Score; negativer Vorhersagewert = 99,5%). Bei mittlerer und hoher klinischer Wahrscheinlichkeit wird daher eine sonografische Untersuchung unabhängig vom Ergebnis des Schnelltests angeraten. Bei Patienten mit einer niedrigen klinischen Wahrscheinlichkeit (niedriger Wells Score) kann ein negatives Ergebnis dazu beitragen mit einer sehr hohen Wahrscheinlichkeit disseminierte intravasale Koagulopathie, tiefe Venenthrombose und Lungenembolie auszuschließen.
- Der NADAL® D-Dimer Test zeigt nur das Vorhandensein von D-Dimer (≥ 500 ng/mL) in der Probe und sollte nicht als einziges Kriterium für die Diagnose einer disseminierten intravasalen Koagulopathie, einer tiefen Venenthrombose und einer Lungenembolie verwendet werden. Es wird daher angeraten weiterführende diagnostische bildgebende Untersuchungen wie z. B. Ultraschall zur Diagnose einzusetzen. Andere Krankheitszustände, die ebenfalls mit erhöhten D-Dimer-Werten in Verbindung stehen, sind in den „Erwarteten Werten“ gelistet (siehe Punkt 2. „Einleitung und Diagnostische Bedeutung“).
- Negative D-Dimer-Testergebnisse können aufgrund bestimmter Faktoren, wie z. B. Alter oder Ort eines Gerinnsels oder einer Heparintherapie sehr vereinzelt auch bei einer tiefen Venenthrombose oder einer Lungenembolie auftreten. Falsch negative Ergebnisse können auftreten, wenn die Probe entweder zu früh nach der Thrombusbildung entnommen wurde, wenn die Testdurchführung mehrere Tage verzögert wird oder wenn die Probe zu spät nach Eintritt des thromboembolischen Infarktes entnommen wurde.
- Eine Behandlung mit Antikoagulantien vor der Probenentnahme kann ein negatives Testergebnis verursachen, weil sie die Vergrößerung des Thrombus verhindert. Erhöhte D-Dimer-Werte trotz Behandlung mit Antikoagulantien weisen hingegen auf ein weiter bestehendes Thromboserisiko hin.

13. Leistungsmerkmale des Tests

Klinische Leistungsmerkmale

Diagnostische Sensitivität und Spezifität

Der NADAL® D-Dimer Test wurde mit klinischen Plasmaproben im Vergleich zu einer quantitativen Labormethode (*particle enhanced immunoturbidimetric assay*) evaluiert.

Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle dargestellt:

		Quantitative Labormethode		
NADAL® D-Dimer Test		Positiv	Negativ	Total
	Positiv	89	5	94
	Negativ	1	62	63
	Total	90	67	157

Diagnostische Sensitivität: 98,9% (94,0% - 100%)*

Diagnostische Spezifität: 92,5% (83,4% - 97,5%)*

Gesamtbereinstimmung: 96,2% (91,9% - 98,6%)*

*95% Konfidenzintervall

Analytische Leistungsmerkmale

Nachweisgrenze

Die Nachweisgrenze des NADAL® D-Dimer Tests liegt bei 500 ng/mL (Fibrinogenäquivalente Einheiten: FEU).

Messbereich

Bei der Testung von Kontrollen mit einer D-Dimer-Konzentration von 50.000 ng/mL wurde keine Beeinträchtigung der Ausbildung der T-Linie (Prozoneneffekt) beobachtet. Somit liegt der Messbereich des Tests zwischen 500 ng/mL und mindestens 50.000 ng/mL.

Analytische Spezifität

Interferenzstudie

Negative und D-Dimer-positive (500 ng/mL) Proben, welche die folgenden potentiell interferierenden Substanzen mit den unten angegebenen Konzentrationen enthielten, zeigten keine Interferenz mit dem NADAL® D-Dimer Test: Bilirubin bis zu 0,2 g/L, Gesamtlipide bis zu 15 g/L (davon ca. 6 g/L Gesamtcholesterol und 4,5 g/L Triglyceride), Gesamt-Serumproteine bis zu 100 g/L (davon ca. 55 g/L Albumin, 35 g/L Immunglobuline), Hämoglobin bis zu 1 g/L, Rheumafaktoren bis zu 200 IU/mL.

Präzision

Wiederholbarkeit

Die Wiederholbarkeit wurde durch das Testen von 10 Replikaten von negativen und D-Dimer-positiven Proben (0 ng/mL, 500 ng/mL und 1000 ng/mL) bestimmt. Die Testungen wurden von einem Anwender mit einer Charge der NADAL® D-Dimer Tests durchgeführt. >99% der Proben wurden richtig bestimmt (10/10 korrekte Testungen je Konzentration, 95%-Konfidenzintervall: 88,4%-100%). Der NADAL® D-Dimer Test zeigte eine akzeptable Wiederholbarkeit.

Reproduzierbarkeit

Die Reproduzierbarkeit wurde durch das Testen von 10 Replikaten von negativen und D-Dimer-positiven Proben (0 ng/mL, 500 ng/mL und 1000 ng/mL) bestimmt. Die Testungen wurden mit 3 unabhängigen Chargen der NADAL® D-Dimer Tests durchgeführt. >99% der Proben wurden richtig bestimmt (30/30 korrekte Testungen je Konzentration, 95%-Konfidenzintervall: 96,0%-100%). Der NADAL® D-Dimer Test zeigte eine akzeptable Reproduzierbarkeit.

14. Meldung schwerwiegender Vorkommnisse

Bei schwerwiegenden Vorkommnissen im Zusammenhang mit der Leistung des NADAL® D-Dimer Tests informieren Sie bitte unverzüglich die nal von minden GmbH und die zuständige

Behörde. Wenn möglich, den verwendeten Test und die entsprechenden Bestandteile des Test-Kits **nicht** entsorgen.

15. Referenzen

- Dempfle, Carl-Erik (2005): Bestimmung des D-dimer-Antigens in der klinischen Routine, Deutsches Ärzteblatt Jg. 102, Heft 7, 18. Februar 2005: A428-A432.
- Fritscher, Claudia (2007): Bedeutung der D-dimer Untersuchung in der Diagnostik der tiefen Beinvenenthrombose, Labor Aktuell Nr.7/2007, 1-8.
- Brill-Edwards P, Lee A. D-dimer testing in the diagnosis of acute venous thromboembolism. Thromb Haemost. 1999 Aug; 82(2):688-94.
- Blackwell Publishing Ltd. (2004): The diagnosis of deep vein thrombosis in symptomatic outpatients and the potential for clinical assessment and D-dimer assays to reduce the need for diagnostic imaging. British Journal of Haematology, 124, 15-25.
- Thomas, Lothar (2008): Labor und Diagnose: Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik, TH-Books Verlagsgesellschaft mbH, Frankfurt/Main, 7. Auflage, 2008.
- Chapin JC, Hajjar KA. Fibrinolysis and the control of blood coagulation. Blood Rev. 2015 Jan;29(1):17-24.
- Scarvelis D, Wells PS. Diagnosis and treatment of deep-vein thrombosis. CMAJ. 2006 Oct 24;175(9):1087-92.
- Keeling DM, Mackie IJ, Moody A, Watson HG; Haemostasis and Thrombosis Task Force of the British Committee for Standards in Haematology. The diagnosis of deep vein thrombosis in symptomatic outpatients and the potential for clinical assessment and D-dimer assays to reduce the need for diagnostic imaging. Br J Haematol. 2004 Jan;124(1):15-25.
- Crawford F, Andras A, Welch K, Sheares K, Keeling D, Chappell FM. D-dimer test for excluding the diagnosis of pulmonary embolism. Cochrane Database Syst Rev. 2016 Aug 5;2016(8):CD010864.
- Bounameaux H, Giraffi P, de Moerloose P, Schneider PA, Slosman D, Reber G, Unger PF. Measurement of D-dimer in plasma as diagnostic aid in suspected pulmonary embolism. Lancet. 1991 Jan 26;337(8735):196-200.
- Levi M, Toh CH, Thachil J, Watson HG. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. British Committee for Standards in Haematology. Br J Haematol. 2009 Apr; 145(1):24-33.
- Schutte T, Thijs A, Smulders YM. Never ignore extremely elevated D-dimer levels: they are specific for serious illness. Neth J Med. 2016 Dec;74(10):443-448.
- Hunt FA, Rylatt DB, Hart RA, Bundesen PG. Serum crosslinked fibrin (XDP) and fibrinogen/fibrin degradation products (FDP) in disorders associated with activation of the coagulation or fibrinolytic systems. Br J Haematol. 1985 Aug;60(4):715-22.
- Francis RB Jr. Elevated fibrin D-dimer fragment in sickle cell anemia: evidence for activation of coagulation during the steady state as well as in painful crisis. Haemostasis. 1989;19(2):105-11.
- Tita-Nwa F, Bos A, Adjei A, Ershler WB, Longo DL, Ferrucci L. Correlates of D-dimer in older persons. Aging Clin Exp Res. 2010 Feb;22(1):20-3.
- Nolan TE, Smith RP, Devoe LD. Maternal plasma D-dimer levels in normal and complicated pregnancies. Obstet Gynecol. 1993 Feb;81(2):235-8.

Rev. 0, 2024-01-26 OM

1. Intended Use

The NADAL® D-Dimer Test is a lateral flow chromatographic immunoassay for the qualitative detection of D-Dimer in human whole blood or plasma specimens. The test is intended for use as an aid in the diagnosis of suspected disseminated intravascular coagulation (DIC), deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE) (see section 12 'Limitations'). The test procedure is not automated and requires no special training or qualification. The NADAL® D-Dimer Test is designed for professional use only.

2. Introduction and Clinical Significance

During the blood coagulation process, fibrinogen is converted to fibrin by the activation of thrombin. The resulting fibrin monomers polymerise to form a soluble gel of non-cross-linked fibrin. This fibrin gel is then converted to cross-linked fibrin by thrombin-activated factor XIII to form an insoluble fibrin clot. The production of plasmin, the major clot-lysing enzyme, is triggered when a fibrin clot is formed. Although fibrinogen and fibrin are both cleaved by the fibrinolytic enzyme (plasmin) into degradation products, only those from cross-linked fibrin contain D-Dimer. These are known as cross-linked fibrin degradation products. Therefore, fibrin derivatives containing D-Dimer in human blood or plasma are a specific marker of fibrinolysis.

Expected values

Elevated levels of D-Dimer (≥ 500 ng/mL) are an indication of active fibrinolysis and are detected in patients with disseminated intravascular coagulation, deep vein thrombosis and pulmonary embolism. Elevated levels of D-Dimer can also be detected in those who have undergone surgery or experienced trauma, as well as those with sickle cell disease, liver disease, severe infection, sepsis, inflammation, malignancy and in the elderly. D-Dimer levels also rise during the course of a normal pregnancy, though very high levels are associated with complications.

3. Test Principle

The NADAL® D-Dimer Test enables the detection of D-Dimer through the visual interpretation of colour development on the internal test strip. Anti-D-Dimer antibodies are immobilised in the test line region (T) of the membrane. During the test, the specimen reacts with anti-D-Dimer antibodies which are conjugated to coloured particles and precoated onto the conjugate pad of the test cassette. The mixture then migrates along the membrane by capillary action and interacts with the reagents on the membrane. If there is a sufficient amount of D-Dimer in the specimen, a coloured line will develop in the test line region (T) of the membrane. The presence of this coloured line indicates a positive result, while its absence indicates a negative result. The formation of a coloured line in the control line region (C) serves as a procedural control, indicating that the proper volume of specimen has been added and membrane wicking has occurred.

4. Reagents and Materials Supplied

- 5/10 NADAL® D-Dimer test cassettes, incl. disposable pipettes (25 µL)
- 1 buffer (3 mL)*
- 1 package insert

*Phosphate-buffered saline (PBS) contains the following preservative: sodium azide: <0.1%

5. Additional Materials Required

- Specimen collection containers (suitable for specimen material to be tested)
- Centrifuge (for plasma specimens only)
- Alcohol pads
- Lancets (for fingerstick whole blood specimens only)
- Timer

6. Storage and Stability

Test kits should be stored at 2-30°C until the indicated expiry date. Test cassettes are stable until the expiry date printed on the foil pouches. Test cassettes must remain in the sealed foil pouches until use. Do not freeze test kits. Do not use tests beyond the expiry date indicated on the packaging. Care should be taken to protect test kit components from contamination. Do not use test kit components if there is evidence of microbial contamination or precipitation. Biological contamination of dispensing equipment, containers or reagents can lead to inaccurate results.

7. Warnings and Precautions

- For professional *in-vitro* diagnostic use only.
- Carefully read through the entire instructions for use prior to testing.
- Do not use the test beyond the expiration date indicated on the packaging.
- Do not use test kit components if the primary packaging is damaged.
- Tests are for single use only.
- Do not add specimens to the reaction area (result area).
- In order to avoid contamination, do not touch the reaction area (result area).
- Avoid cross-contamination of specimens by using a new specimen collection container for each specimen obtained.
- Do not substitute or mix components from different test kits.
- Do not use the buffer if it is discoloured or turbid. Discolouration or turbidity may be a sign of microbial contamination.
- Do not eat, drink or smoke in the area where specimens and test kits are handled.
- Wear protective clothing such as laboratory coats, disposable gloves and eye protection when specimens are being assayed.
- Handle all specimens as if they contain infectious agents. Observe established precautions for microbiological risks throughout all procedures and standard guidelines for the appropriate disposal of specimens.
- The test kit contains products of animal origin. Certified knowledge of the origin and/or sanitary state of the animals does not completely guarantee the absence of transmissible pathogenic agents. It is therefore recommended that these products be treated as potentially infectious and handled in accordance with usual safety precautions (e.g., do not ingest or inhale).
- Temperature can adversely affect test results.

- Used testing materials should be disposed of in accordance with local regulations.

8. Specimen Collection and Preparation

The NADAL® D-Dimer Test can be performed using whole blood (from venipuncture or fingerstick) or plasma.

To collect fingerstick whole blood specimens:

- Wash the patient's hand with soap and warm water or clean it with an alcohol pad. Allow it to dry.
- Massage the hand, without touching the puncture site, by rubbing along the hand towards the fingertip of the middle or ring finger.
- Puncture the skin with a sterile lancet. Wipe away the first drop of blood.
- Gently rub the hand from the wrist to the palm, and then to the finger to form a rounded drop of blood over the puncture site.

Fingerstick whole blood should be tested immediately.

Venipuncture whole blood specimens

Containers containing anticoagulant citrate should be used for the preparation of venous whole blood or plasma specimens.

Testing should be performed immediately after specimen collection. Do not leave specimens at room temperature for prolonged periods of time.

If the test is to be run within 24 hours of specimen collection, whole blood collected by venipuncture should be stored at 2-8°C.

Do not freeze whole blood specimens.

Plasma specimens

Separate plasma from blood as soon as possible to avoid haemolysis. Use only clear, non-haemolysed specimens.

Testing should be performed immediately after specimen collection. Do not leave specimens at room temperature for prolonged periods of time. Plasma specimens can be stored at 2-8°C for up to 24 hours. For long-term storage, specimens should be kept at -20°C.

Bring specimens to room temperature prior to testing. Frozen specimens should be completely thawed and mixed well prior to testing. Specimens should not be frozen and thawed repeatedly.

If specimens are to be shipped, they should be packed in compliance with all applicable regulations for the transportation of etiological agents.

Icteric, lipemic, haemolysed, viscous, heat-treated and contaminated specimens may lead to inaccurate test results.

9. Test Procedure

Bring tests, specimens, buffer and/or controls to room temperature (15-30°C) prior to testing.

- Remove the test cassette from the foil pouch and use it as soon as possible. The best results will be obtained if the test is performed immediately after opening the foil pouch. Label the test cassette with the patient or control identification.

- Place the test cassette on a clean and level surface.

3. a) For plasma specimens:

Holding the pipette vertically, transfer 1 drop (approximately 25 µL) of the plasma specimen to the specimen well (S) of the test cassette.

b) For venipuncture whole blood specimens:

Holding the pipette vertically, transfer 2 drops (approximately 50 µL) of the whole blood specimen to the specimen well (S) of the test cassette.

c) For fingerstick whole blood specimens:

Position the patient's finger so that a drop of blood is exactly above the specimen well (S) of the test cassette. Allow 1 hanging drop of fingerstick whole blood (approximately 50 µL) to fall into the centre of the specimen well (S) of the test cassette. **Avoid squeezing the finger, as this might lead to inaccurate test results.**

- Unscrew the small yellow cap and invert the buffer bottle. Holding it vertically, transfer 1 drop of buffer to the specimen well (S).

Avoid trapping air bubbles in the specimen well (S) and do not add any solution to the result area.

- Start the timer.

As the test begins to run, you will observe a coloured liquid migrate along the membrane.

- Wait for the coloured line(s) to appear. Read the test result after exactly 10 minutes.



10. Result Interpretation

Positive:

A coloured line develops in the control line region (C) and another coloured line develops in the test line region (T).



Note: The colour intensity in the test line region (T) may vary depending on the analyte concentration present in the specimen. Any shade of colour in the test line region (T) should be considered positive. Note that this is a qualitative test only and it cannot determine the analyte concentration in the specimen.

Negative:

A coloured line develops in the control line region (C). No line develops in the test line region (T).



Invalid:

The control line (C) fails to appear. Results from any test which has not produced a control line at the specified reading time must be discarded.

Please review the procedure and repeat the test with a new test cassette. If the problem persists, discontinue using the test kit immediately and contact your distributor.

Insufficient specimen volume, incorrect operating procedure or expired tests are the most likely reasons for control line failure.

**11. Quality Control**

An internal procedural control is included in the test cassette:

A coloured line appearing in the control line region (C) is considered an internal procedural control. It confirms sufficient specimen volume, correct procedural technique and adequate membrane wicking.

Good laboratory practice (GLP) recommends the use of external control materials to ensure proper test kit performance.

12. Limitations

- The NADAL® D-Dimer Test is for professional *in-vitro* diagnostic use only. The test should be used for the qualitative detection of D-Dimer in human whole blood or plasma specimens only.
- Neither the quantitative value nor the rate of increase/decrease in the concentration of D-Dimer can be determined using this qualitative test.
- The accuracy of the test depends on the quality of the specimen. Inaccurate test results may occur due to improper specimen collection or storage (see section 8 'Specimen Collection and Preparation').
- Some specimens containing unusually high titers of heterophile antibodies or rheumatoid factors may affect test results.
- As with all diagnostic tests, all results should be interpreted by a physician in conjunction with other available clinical information, such as the result of the Wells score or Geneva score for deep vein thrombosis or pulmonary embolism. In the context of the diagnosis of disseminated intravascular coagulation in particular, the result of the D-dimer test is used to determine the DIC score.
- The reliability (sensitivity) of immunological D-Dimer rapid tests in patients with an intermediate or high clinical probability of thrombosis (high Wells score; negative predictive value = 85.7%) is lower than in patients with a low clinical probability (low Wells score; negative predictive value = 99.5%). Therefore, in cases of intermediate and high clinical probability, a sonographic examination is recommended regardless of the result of the rapid test. In patients with a low clinical probability (low Wells score), a negative result can help to rule out disseminated intravascular coagulation, deep vein thrombosis and pulmonary embolism with a very high probability.

- The NADAL® D-Dimer Test only detects the presence of D-Dimer (≥ 500 ng/mL) in specimens and should not be used as the sole criterion for a diagnosis of disseminated intravascular coagulation, deep vein thrombosis or pulmonary embolism. It is therefore recommended to use further diagnostic imaging examinations, such as an ultrasound, for diagnosis. Other medical conditions also associated with elevated D-dimer values are listed in 'Expected values' (see section 2 'Introduction and Clinical Significance').
- Due to certain factors, such as the age or location of a clot or following heparin therapy, negative D-Dimer test results may very occasionally occur even in cases of deep vein thrombosis or pulmonary embolism. False negative results may occur if the specimen has been collected either too early after a thrombus formation, if the testing has been delayed for several days or if the specimen has been collected too late after the occurrence of the thromboembolic infarction.
- Treatment with anticoagulants before specimen collection may cause a negative test result because it prevents thrombus enlargement. Elevated D-Dimer levels despite treatment with anticoagulants indicate, on the contrary, a continued risk of thrombosis.

13. Performance Characteristics**Clinical performance****Diagnostic sensitivity and specificity**

The NADAL® D-Dimer Test was evaluated using clinical plasma specimens in comparison to a quantitative laboratory method (particle enhanced immunoturbidimetric assay).

The results are presented in the following table:

NADAL® D-Dimer Test	Quantitative laboratory method			
		Positive	Negative	Total
	Positive	89	5	94
	Negative	1	62	63
	Total	90	67	157

Diagnostic sensitivity: 98.9% (94.0% - 100%)*

Diagnostic specificity: 92.5% (83.4% - 97.5%)*

Overall agreement: 96.2% (91.9% - 98.6%)*

*95% confidence interval

Analytical performance**Detection limit**

The detection limit of the NADAL® D-Dimer Test is 500 ng/mL (fibrinogen equivalent units: FEU).

Measuring range

No adverse effect on T-line formation (prozone effect) was observed when testing controls containing a D-Dimer concentration as high as 50,000 ng/mL. Therefore, the measuring range of the test is between 500 ng/mL and at least 50,000 ng/mL.

Analytical specificity**Interference study**

Negative and D-Dimer positive (500 ng/mL) specimens containing the following potentially interfering substances at the concentrations listed below showed no interference with the NADAL® D-Dimer Test:

Bilirubin up to 0.2 g/L, total lipids up to 15 g/L (comprising approx. 6 g/L total cholesterol and 4.5 g/L triglycerides), total serum proteins up to 100 g/L (comprising approx. 55 g/L albumin, 35 g/L immunoglobulins), haemoglobin up to 1 g/L, rheumatoid factors (RF) up to 200 IU/mL.

15. Tita-Nwa F, Bos A, Adjei A, Ershler WB, Longo DL, Ferrucci L. Correlates of D-dimer in older persons. *Aging Clin Exp Res*. 2010 Feb;22(1):20-3.
16. Nolan TE, Smith RP, Devoe LD. Maternal plasma D-dimer levels in normal and complicated pregnancies. *Obstet Gynecol*. 1993 Feb;81(2):235-8.

Rev. 0, 2024-01-26 OM

Precision

Repeatability

Repeatability was established by testing 10 replicates of negative and D-Dimer positive specimens (0 ng/mL, 500 ng/mL and 1000 ng/mL). Testing was performed by one operator using one lot of the NADAL® D-Dimer tests. >99% of the specimens were correctly identified (10/10 correct tests per concentration, 95% confidence interval: 88.4%-100%). The NADAL® D-Dimer Test demonstrated acceptable repeatability.

Reproducibility

Reproducibility was established by testing 10 replicates of negative and D-Dimer positive specimens (0 ng/mL, 500 ng/mL and 1000 ng/mL). Testing was performed using 3 independent NADAL® D-Dimer test lots. >99% of the specimens were correctly identified (30/30 correct tests per concentration, 95% confidence interval: 96.0%-100%). The NADAL® D-Dimer Test demonstrated acceptable reproducibility.

14. Serious incident reporting

In the case of any serious incidents related to the performance of the NADAL® D-Dimer Test, please inform nal von minden GmbH and the competent authority immediately. If still possible, do **not** dispose of the used test and the corresponding test kit components.

15. References

1. Dempfle, Carl-Erik (2005): Bestimmung des D-dimer-Antigens in der klinischen Routine, *Deutsches Ärzteblatt* Jg. 102, Heft 7, 18. Februar 2005: A428-A432.
2. Fritscher, Claudia (2007): Bedeutung der D-dimer Untersuchung in der Diagnostik der tiefen Beinvenenthrombose, *Labor Aktuell* Nr.7/2007, 1-8.
3. Brill-Edwards P, Lee A. D-dimer testing in the diagnosis of acute venous thromboembolism. *Thromb Haemost*. 1999 Aug; 82(2):688-94.
4. Blackwell Publishing Ltd. (2004): The diagnosis of deep vein thrombosis in symptomatic outpatients and the potential for clinical assessment and D-dimer assays to reduce the need for diagnostic imaging, *British Journal of Haematology*, 124, 15-25.
5. Thomas, Lothar (2008): Labor und Diagnose: Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik, TH-Books Verlagsgesellschaft mbH, Frankfurt/Main, 7.Auflage, 2008.
6. Chapin JC, Hajjar KA. Fibrinolysis and the control of blood coagulation. *Blood Rev*. 2015 Jan;29(1):17-24.
7. Scarvelis D, Wells PS. Diagnosis and treatment of deep-vein thrombosis. *CMAJ*. 2006 Oct 24;175(9):1087-92.
8. Keeling DM, Mackie IJ, Moody A, Watson HG; Haemostasis and Thrombosis Task Force of the British Committee for Standards in Haematology. The diagnosis of deep vein thrombosis in symptomatic outpatients and the potential for clinical assessment and D-dimer assays to reduce the need for diagnostic imaging. *Br J Haematol*. 2004 Jan;124(1):15-25.
9. Crawford F, Andras A, Welch K, Sheares K, Keeling D, Chappell FM. D-dimer test for excluding the diagnosis of pulmonary embolism. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Aug 5;2016(8):CD010864.
10. Bounameaux H, Cirafici P, de Moerloose P, Schneider PA, Slosman D, Reber G, Unger PF. Measurement of D-dimer in plasma as diagnostic aid in suspected pulmonary embolism. *Lancet*. 1991 Jan 26;337(8735):196-200.
11. Levi M, Toh CH, Thachil J, Watson HG. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol*. 2009 Apr; 145(1):24-33.
12. Schutte T, Thijs A, Smulders YM. Never ignore extremely elevated D-dimer levels: they are specific for serious illness. *Neth J Med*. 2016 Dec;74(10):443-448.
13. Hunt FA, Rylatt DB, Hart RA, Bundesen PG. Serum crosslinked fibrin (XDP) and fibrinogen/fibrin degradation products (FDP) in disorders associated with activation of the coagulation or fibrinolytic systems. *Br J Haematol*. 1985 Aug;60(4):715-22.
14. Francis RB Jr. Elevated fibrin D-dimer fragment in sickle cell anemia: evidence for activation of coagulation during the steady state as well as in painful crisis. *Haemostasis*. 1989;19(2):105-11.

1. Domaine d'application

Le test NADAL® D-Dimer est un immunodosage chromatographique à flux latéral pour la détection qualitative de D-Dimer dans des échantillons de sang total ou de plasma humains. Le test est une aide au diagnostic d'une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) présumée, d'une thrombose veineuse profonde (TVP) et d'une embolie pulmonaire (cf. Chapitre 12 « Limites du test »). Le test n'est pas automatisé et ne nécessite aucune formation ou qualification particulière. Le test NADAL® D-Dimer est réservé à un usage professionnel.

2. Introduction et signification clinique

Lors du processus de coagulation sanguine, le fibrinogène est transformé en fibrine par l'activation de la thrombine. Les monomères de fibrine qui en résultent polymérisent et forment un maillage soluble de fibrine non réticulée. Ce maillage de fibrine est ensuite transformé en fibrine réticulée par le facteur XIII activé par la thrombine et forme un caillot insoluble. Ceci déclenche la production de la plasmine, l'enzyme la plus importante pour la dissolution du caillot. Bien que le fibrinogène et la fibrine sont décomposés tous deux en produits de dégradation par l'enzyme fibrinolytique qu'est la plasmine, le D-Dimer fait uniquement partie des produits issus de la décomposition de fibrine réticulée ; ceux-ci sont désignés comme produits de décomposition de la fibrine réticulée. Par conséquent, les dérivés de fibrine contenant du D-Dimer dans le sang total ou le plasma humain sont des marqueurs spécifiques de la fibrinolyse.

Valeurs attendues

Des taux élevés de D-Dimer (≥ 500 ng/mL) indiquent une fibrinolyse active et sont mis en évidence chez les patients présentant une coagulation intravasculaire disséminée, une thrombose veineuse profonde et une embolie pulmonaire. En outre, des taux élevés de D-Dimer peuvent également être détectés chez les personnes ayant subi une opération, un traumatisme, une drépanocytose, une maladie hépatique, une infection grave, une septicémie, une inflammation, une tumeur maligne et chez les personnes âgées. Les taux de D-Dimer augmentent également pendant une grossesse normale, mais des taux très élevés sont associés à des complications.

3. Principe du test

Le test NADAL® D-Dimer permet de détecter le D-Dimer par interprétation visuelle du développement de couleur sur la bandelette de test interne. Les anticorps anti-D-Dimer sont immobilisés sur la zone de test (T) de la membrane. Pendant le test, l'échantillon réagit avec les anticorps anti-D-Dimer qui sont conjugués à des particules colorées et présents sur le tampon de conjugué de la cassette de test. Le mélange migre ensuite par capillarité le long de la membrane et interagit avec les réactifs de la membrane. Si l'échantillon contient suffisamment de D-Dimer, une ligne colorée apparaît dans la zone de test (T) de la membrane. La présence de cette ligne colorée indique un résultat positif, tandis que son absence indique un résultat négatif.

L'apparition d'une ligne colorée dans la zone de contrôle (C) sert de procédure de contrôle et indique qu'un volume suffisant d'échantillon a été ajouté et que la membrane a été suffisamment imbibée.

4. Réactifs et matériels fournis

- 5/10 cassettes de test NADAL® D-Dimer, avec pipettes à usage unique (25 µL)
- 1 solution tampon « Buffer » (3 mL)*
- 1 notice d'utilisation

*La solution saline tamponnée au phosphate contient le conservateur suivant : azide de sodium : $< 0,1\%$.

5. Matériel supplémentaire nécessaire

- Récipient collecteur (adapté à l'échantillon à tester)
- Centrifugeuse (pour les échantillons de plasma uniquement)
- Tampons imprégnés d'alcool
- Lancettes (pour les prélèvements de sang total par ponction du doigt uniquement)
- Chronomètre

6. Conservation et stockage des réactifs

Les kits doivent être conservés entre 2°C et 30°C jusqu'à la date de péremption indiquée. Les cassettes sont stables jusqu'à la date de péremption indiquée sur l'emballage d'origine. La cassette de test doit rester dans son emballage d'origine jusqu'à son utilisation. Ne pas congeler les tests. Ne pas utiliser les tests après expiration de la date de péremption figurant sur l'emballage. Protéger les composants du kit de toute contamination. Ne pas utiliser les composants du kit de test s'ils présentent des signes de contamination microbienne ou de précipitation. La contamination biologique des doseurs, récipients et réactifs peut entraîner des résultats erronés.

7. Avertissements et précautions

- Test réservé au diagnostic *in-vitro* professionnel.
- Lire la notice d'utilisation attentivement avant de réaliser le test.
- Ne pas utiliser le test après expiration de la date de péremption figurant sur l'emballage.
- Ne pas utiliser les composants des tests si l'emballage primaire est endommagé.
- Tests à usage unique.
- Ne pas déposer d'échantillon sur la zone réactive (fenêtre de lecture des résultats).
- Ne pas toucher la zone réactive (fenêtre de lecture des résultats) afin d'éviter toute contamination.
- Pour éviter toute contamination croisée, un collecteur d'échantillons dédié doit être utilisé pour chaque échantillon.
- Ne pas interchanger ou mélanger les composants de différents kits.
- Ne pas utiliser le tampon s'il présente une décoloration ou une turbidité. Une décoloration ou une turbidité peut être un signe de contamination microbienne.
- Ne pas manger, boire ou fumer dans la zone de manipulation des échantillons et des kits.
- Lors de la manipulation des échantillons, porter des vêtements de protection : blouse, gants à usage unique et lunettes de protection.
- Manipuler tous les échantillons comme de potentiels composants infectieux. Respecter les précautions relatives aux risques microbiologiques pendant les manipulations

ainsi que les directives locales en vigueur concernant l'élimination des déchets.

- Ce kit de test contient des produits d'origine animale. La certification concernant l'origine et/ou l'état sanitaire des animaux ne garantit pas l'absence totale d'agents pathogènes transmissibles. Tous les produits utilisés pour ce test doivent être considérés comme des matières potentiellement infectieuses et sont à manipuler en appliquant les mesures de protection nécessaires (p. ex. éviter d'avaler ou d'inhalier).
- La température peut influencer les résultats du test.
- Le matériel utilisé pour la réalisation des tests doit être éliminé selon les directives locales en vigueur.

8. Recueil, préparation et conservation des échantillons

Le test NADAL® D-Dimer s'effectue sur des échantillons de sang total (par ponction veineuse ou du doigt) ou de plasma.

Échantillons de sang total par ponction du doigt

- Laver la main du patient au savon et à l'eau tiède ou la désinfecter avec un tampon imprégné d'alcool. La laisser sécher.
- Masser la main sans toucher le point de ponction en frottant la main vers le haut du majeur ou de l'annulaire.
- Piquer la peau avec une lancette stérile. Essuyer la première goutte de sang.
- Frotter doucement la main du poignet vers la paume jusqu'au doigt, de sorte qu'une goutte de sang se forme sur le point de ponction.

Les échantillons de sang total par ponction du doigt doivent être analysés immédiatement.

Échantillons de sang total par ponction veineuse

Pour la préparation des échantillons de sang total ou de plasma issus d'une ponction veineuse, il convient d'utiliser des récipients collecteurs contenant du citrate anticoagulant.

Réaliser le test immédiatement après le prélèvement. Ne pas conserver les échantillons à température ambiante pendant une période prolongée.

Si le test est effectué dans les 24 heures suivant le prélèvement, le sang total prélevé par ponction veineuse doit être conservé entre 2°C et 8°C.

Ne pas congeler les échantillons de sang total.

Échantillons de plasma

Séparer le plasma du sang dès que possible pour éviter l'hémolyse. Utiliser exclusivement des échantillons purs et non hémolysés.

Réaliser le test immédiatement après le prélèvement. Ne pas conserver les échantillons à température ambiante pendant une période prolongée. Les échantillons de plasma peuvent être conservés jusqu'à 24 heures entre 2 et 8°C. Pour une conservation plus longue, les prélèvements doivent être conservés à une température de -20°C.

Avant de commencer le test, amener les échantillons à température ambiante. Les échantillons congelés doivent être complètement décongelés et bien mélangés avant la réalisation du test. Ne pas répéter les cycles de congélation-décongélation.

Si des échantillons doivent être expédiés, veiller à les emballer conformément aux réglementations en vigueur concernant le transport des agents pathogènes étiologiques.

Des échantillons icteriques, lipémiques, hémolytiques, visqueux, traités thermiquement ou contaminés peuvent fausser les résultats du test.

9. Procédure du test

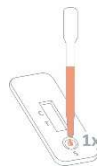
Amener tous les tests, échantillons, tampons et/ou contrôles à température ambiante (entre 15°C et 30°C) avant la réalisation du test.

1. Retirer la cassette de son emballage et réaliser le test rapidement. Pour des résultats optimaux, le test doit être exécuté immédiatement après l'ouverture de l'emballage. Inscrive sur la cassette le numéro d'identification du patient ou du contrôle.

2. Placer la cassette sur une surface propre et plane.

3. a) Échantillons de plasma :

Tenir la pipette à la verticale et déposer 1 goutte (env. 25 µL) de l'échantillon de plasma dans le puits de dépôt (S) de la cassette.



b) Échantillons de sang total par ponction veineuse :

Tenir la pipette à la verticale et déposer 2 gouttes (env. 50 µL) de l'échantillon de sang total dans le puits de dépôt (S) de la cassette.



c) Échantillons de sang total par ponction du doigt :

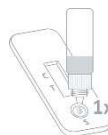
Positionner le doigt du patient de manière à ce que la goutte de sang se trouve exactement au-dessus du puits de dépôt (S) de la cassette. Laisser tomber 1 goutte de sang total en suspens prélevé par ponction du doigt (env. 50 µL) au centre du puits de dépôt (S) de la cassette. **Éviter de presser le doigt, car cela pourrait entraîner des résultats de test erronés.**



4. Dévisser le petit bouchon jaune et retourner le flacon de solution tampon. Tenir le flacon de solution tampon à la verticale et ajouter 1 goutte de tampon dans le puits de dépôt (S) de la cassette.



Éviter la formation de bulles d'air dans le puits de dépôt (S) et ne pas déposer de solution dans la fenêtre de lecture des résultats.



5. Démarrer le chronomètre.

Lorsque le test démarre, vous verrez un liquide coloré se déplacer sur la membrane.

6. Attendre que la/les ligne(s) colorée(s) apparaisse(nt). Interpréter le résultat du test après exactement 10 minutes.



10. Interprétation des résultats

Positif

Une ligne de couleur apparaît dans la zone de contrôle (C) et une autre ligne de couleur apparaît dans la zone de test (T).



Remarque :

L'intensité de la couleur de la ligne de test (T) peut varier en fonction de la concentration des analytes présents dans l'échantillon. Toute apparition de couleur dans la zone de test (T) doit être considérée comme un résultat positif. Notez que ce test est uniquement un test qualitatif et qu'il ne peut déterminer la concentration en analytes dans l'échantillon.

Négatif

Une ligne colorée apparaît dans la zone de contrôle (C). Aucune ligne colorée n'apparaît dans la zone de test (T).



Non valide

La ligne de contrôle (C) n'apparaît pas. Un test sur lequel aucune ligne de contrôle n'est apparue dans le temps d'évaluation impartit doit être jeté.

Contrôler la procédure d'exécution du test et renouveler le test avec une nouvelle cassette. Si le problème persiste, cesser d'utiliser le kit de test et contacter votre distributeur.



Un volume d'échantillon insuffisant, une mauvaise manipulation ou des tests périmés sont les principales causes d'absence de ligne de contrôle.

11. Contrôle qualité

La cassette de test contient un contrôle de procédure interne : Une ligne colorée apparaissant dans la zone de contrôle (C) est considérée comme un contrôle interne. Cette ligne confirme que le volume de prélèvement est suffisant, que la manipulation a été effectuée correctement et que la membrane a été suffisamment imbibée.

Les *Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL)* recommandent l'utilisation de matériel de contrôle externe afin de vérifier la performance du kit de test.

12. Limites du test

- Le test NADAL® D-Dimer est réservé au diagnostic *in-vitro* professionnel. Le test ne doit être utilisé que pour la détection qualitative de D-Dimer dans des échantillons de sang total ou de plasma humains.
- Ce test qualitatif ne permet ni de déterminer la valeur quantitative ni le taux d'augmentation/diminution de la concentration de D-Dimer.
- La précision du test dépend de la qualité de l'échantillon. Des résultats erronés peuvent résulter d'un prélèvement ou d'un stockage inapproprié de l'échantillon (cf. Chapitre 8 « Recueil, préparation et conservation des échantillons »).
- Certains échantillons présentant des titres anormalement élevés d'anticorps hétérophiles ou de facteurs rhumatoïdes peuvent interférer avec les résultats du test.

- Comme pour tous les tests de diagnostic, tous les résultats doivent être évalués en lien avec les autres informations cliniques qui sont à la disposition du médecin, comme le résultat du score de Wells ou du score de Genève pour la thrombose veineuse profonde ou l'embolie pulmonaire. En particulier dans le cadre du diagnostic d'une coagulopathie intravasculaire disséminée, le résultat du test D-Dimer est utilisé pour déterminer le score d'une CIVD.
- La fiabilité (sensibilité) des tests immunologiques rapides de D-Dimer chez les patients présentant une probabilité clinique modérée ou élevée de thrombose (score de Wells élevé ; valeur prédictive négative = 85,7 %) est inférieure à celle des patients présentant une probabilité clinique faible (score de Wells bas ; valeur prédictive négative = 99,5 %). En cas de probabilité clinique modérée ou élevée, un examen échographique est donc préconisé, indépendamment du résultat du test rapide. Chez les patients présentant une probabilité clinique faible (score de Wells bas), un résultat négatif peut contribuer à exclure avec une très forte probabilité une coagulopathie intravasculaire disséminée, une thrombose veineuse profonde et une embolie pulmonaire.
- Le test NADAL® D-Dimer indique uniquement la présence de D-Dimer (≥ 500 ng/mL) dans l'échantillon et ne doit pas être utilisé comme seul critère de diagnostic d'une coagulopathie intravasculaire disséminée, d'une thrombose veineuse profonde ou d'une embolie pulmonaire. Il est donc conseillé de recourir à des examens d'imagerie diagnostique plus poussés, comme l'échographie, pour poser un diagnostic. D'autres états pathologiques également associés à des taux élevés de D-Dimer sont listés dans les « Valeurs attendues » (cf. Chapitre 2 « Introduction et signification clinique »).
- Des résultats négatifs au D-dimer peuvent également apparaître très occasionnellement en cas de thrombose veineuse profonde ou d'embolie pulmonaire, en raison de certains facteurs tels que l'âge, la position d'un caillot ou un traitement par l'héparine. Des résultats faussement négatifs peuvent apparaître si l'échantillon a été prélevé trop tôt après la formation du thrombus, si la réalisation du test est retardée de plusieurs jours ou si l'échantillon a été prélevé trop tard après la survenue de l'infarctus thromboembolique.
- Un traitement par anticoagulants avant le prélèvement de l'échantillon peut entraîner un résultat de test négatif, car il empêche le thrombus de grossir. En revanche, des taux élevés de D-Dimer malgré un traitement par anticoagulants indiquent que le risque de thrombose persiste.

13. Performance du test

Performance clinique

Sensibilité et spécificité diagnostiques

Le test NADAL® D-Dimer a été évalué avec des échantillons cliniques de plasma en comparaison avec une méthode de laboratoire quantitative (*particle enhanced immunoturbidimetric assay*).

Les résultats sont présentés dans le tableau suivant :



Test NADAL® D-Dimer	Méthode de laboratoire quantitative		
		Positif	Négatif
	Positif	89	5
	Négatif	1	62
Total		90	67
		157	

Sensibilité diagnostique : 98,9 % (94,0 % - 100 %)*
Spécificité diagnostique : 92,5 % (83,4 % - 97,5 %)*
Concordance totale : 96,2 % (91,9 % - 98,6 %)*

*95 % intervalle de confiance

Performances analytiques

Seuil de détection

Le seuil de détection du test NADAL® D-Dimer est de 500 ng/mL (Unité équivalent fibrinogène, FEU).

Plage de mesure

Lors de l’analyse de contrôles avec une concentration de D-Dimer de 50 000 ng/mL, aucune altération de la formation de la ligne T (effet prozone) n’a été observée. La plage de mesure du test est donc comprise entre 500 ng/mL et au moins 50 000 ng/mL.

Spécificité analytique

Étude d’interférence

Des échantillons négatifs et positifs à D-Dimer (500 ng/mL) qui contenaient les substances potentiellement interférentes suivantes, aux concentrations indiquées ci-dessous, n’ont montré aucune interférence avec le test NADAL® D-Dimer : bilirubine jusqu’à 0,2 g/L, lipides totaux jusqu’à 15 g/L (dont env. 6 g/L de cholestérol total et 4,5 g/L de triglycérides), protéines sériques totales jusqu’à 100 g/L (dont env. 55 g/L d’albumine, 35 g/L d’immunoglobulines), hémoglobine jusqu’à 1 g/L, facteurs rhumatoïdes jusqu’à 200 UI/mL.

Précision

Répétabilité

La répétabilité a été déterminée en testant 10 reproductions d’échantillons négatifs et positifs à D-Dimer (0 ng/mL, 500 ng/mL et 1000 ng/mL). Les tests ont été réalisés par un opérateur avec un lot de tests NADAL® D-Dimer. Plus de 99 % des échantillons ont été correctement déterminés (10/10 tests corrects par concentration, intervalle de confiance de 95 % : 88,4 % à 100 %). Le test NADAL® D-Dimer a indiqué une répétabilité admissible.

Reproductibilité

La reproductibilité a été déterminée en testant 10 reproductions d’échantillons négatifs et positifs à D-Dimer (0 ng/mL, 500 ng/mL et 1000 ng/mL). Les tests ont été réalisés avec 3 lots de tests NADAL® D-Dimer indépendants. Plus de 99 % des échantillons ont été correctement déterminés (30/30 tests corrects par concentration, intervalle de confiance de 95 % : 96,0 % à 100 %). Le test NADAL® D-Dimer a indiqué une reproductibilité admissible.

14. Déclaration d’incidents graves

En cas d’incidents graves liés à la performance du test NADAL® D-Dimer, veuillez en informer immédiatement nal von minden GmbH et les autorités compétentes. Si possible, ne pas jeter le test utilisé et les composants correspondants du kit de test.

15. Bibliographie

1. Dempfle, Carl-Erik (2005): Bestimmung des D-dimer-Antigens in der klinischen Routine, Deutsches Ärzteblatt Jg. 102, Heft 7, 18. Februar 2005: A428-A432.

2. Fritscher, Claudia (2007): Bedeutung der D-dimer Untersuchung in der Diagnostik der tiefen Beinvenenthrombose, Labor Aktuell Nr.7/2007, 1-8.

3. Brill-Edwards P, Lee A. D-dimer testing in the diagnosis of acute venous thromboembolism. Thromb Haemost. 1999 Aug; 82(2):688-94.

4. Blackwell Publishing Ltd. (2004): The diagnosis of deep vein thrombosis in symptomatic outpatients and the potential for clinical assessment and D-dimer assays to reduce the need for diagnostic imaging, British Journal of Haematology, 124, 15-25.

5. Thomas, Lothar (2008): Labor und Diagnose: Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik, TH-Books Verlagsgesellschaft mbH, Frankfurt/Main, 7.Auflage, 2008.

6. Chapin JC, Hajjar KA. Fibrinolysis and the control of blood coagulation. Blood Rev. 2015 Jan;29(1):17-24.

7. Scarvelis D, Wells PS. Diagnosis and treatment of deep-vein thrombosis. CMAJ. 2006 Oct 24;175(9):1087-92.

8. Keeling DM, Mackie IJ, Moody A, Watson HG; Haemostasis and Thrombosis Task Force of the British Committee for Standards in Haematology. The diagnosis of deep vein thrombosis in symptomatic outpatients and the potential for clinical assessment and D-dimer assays to reduce the need for diagnostic imaging. Br J Haematol. 2004 Jan;124(1):15-25.

9. Crawford F, Andras A, Welch K, Sheares K, Keeling D, Chappell FM. D-dimer test for excluding the diagnosis of pulmonary embolism. Cochrane Database Syst Rev. 2016 Aug 5;2016(8):CD010864.

10. Bounameaux H, Cirafici P, de Moerloose P, Schneider PA, Slosman D, Reber G, Ungar PF. Measurement of D-dimer in plasma as diagnostic aid in suspected pulmonary embolism. Lancet. 1991 Jan 26;337(8735):196-200.

11. Levi M, Toh CH, Thachil J, Watson HG. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. British Committee for Standards in Haematology. Br J Haematol. 2009 Apr; 145(1):24-33.

12. Schutte T, Thijs A, Smulders YM. Never ignore extremely elevated D-dimer levels: they are specific for serious illness. Neth J Med. 2016 Dec;74(10):443-448.

13. Hunt FA, Rylatt DB, Hart RA, Bundesen PG. Serum crosslinked fibrin (XDP) and fibrinogen/fibrin degradation products (FDP) in disorders associated with activation of the coagulation or fibrinolytic systems. Br J Haematol. 1985 Aug;60(4):715-22.

14. Francis RB Jr. Elevated fibrin D-dimer fragment in sickle cell anemia: evidence for activation of coagulation during the steady state as well as in painful crisis. Haemostasis. 1989;19(2):105-11.

15. Tita-Nwa F, Bos A, Adjei A, Ershler WB, Longo DL, Ferrucci L. Correlates of D-dimer in older persons. Aging Clin Exp Res. 2010 Feb;22(1):20-3.

16. Nolan TE, Smith RP, Devoe LD. Maternal plasma D-dimer levels in normal and complicated pregnancies. Obstet Gynecol. 1993 Feb;81(2):235-8.

Rev. 0, 2024-01-26 EB

1. Uso previsto

El test NADAL® D-Dimer es un inmunoensayo cromatográfico de flujo lateral para la detección cualitativa de dímero D en muestras de plasma o sangre completa humana. El test está diseñado para ayudar en el diagnóstico de sospecha de coagulación intravascular diseminada (CID), trombosis venosa profunda (TVP) y embolia pulmonar (EP) (consulte la sección 12 "Limitaciones"). El procedimiento de test no está automatizado y no requiere formación ni cualificación especial. El test NADAL® D-Dimer ha sido diseñado solo para uso profesional.

2. Introducción y significado clínico

Durante el proceso de coagulación de la sangre, el fibrinógeno se convierte en fibrina mediante la activación de la trombina. Los monómeros de fibrina resultantes se polimerizan para formar un gel soluble de fibrina no reticulada. Este gel de fibrina luego se convierte en fibrina reticulada mediante el factor XIII activado por trombina para formar un coágulo de fibrina insoluble. La producción de plasmina, la principal enzima que lisa los coágulos, se desencadena cuando se forma un coágulo de fibrina. Aunque el fibrinógeno y la fibrina son escindidos por la enzima fibrinolítica (plasmina) en productos de degradación, sólo los de fibrina reticulada contienen dímero D. Estos se conocen como productos de degradación de fibrina reticulada. Por lo tanto, los derivados de fibrina que contienen dímero D en la sangre o el plasma humanos son un marcador específico de fibrinólisis.

Valores esperados

Los niveles elevados de dímero D (≥ 500 ng/mL) son una indicación de fibrinólisis activa y se detectan en pacientes con coagulación intravascular diseminada, trombosis venosa profunda y embolia pulmonar. También se pueden detectar niveles elevados de dímero D en personas que se han sometido a una cirugía o han sufrido un traumatismo, así como en personas con anemia falciforme, enfermedad hepática, infección grave, sepsis, inflamación, malignidad y en los ancianos. Los niveles de dímero D también aumentan durante el transcurso de un embarazo normal, aunque niveles muy altos se asocian con complicaciones.

3. Principio del test

El test NADAL® D-Dimer permite la detección de dímero D mediante la interpretación visual del desarrollo del color en la tira de test interna. Los anticuerpos anti-dímero D se inmovilizan en la región de la línea de test (T) de la membrana. Durante el test, la muestra reacciona con anticuerpos anti-dímero D que se conjugan con partículas coloreadas y que se encuentran recubriendo la almohadilla de conjugado del casete de test. Luego, la mezcla migra a lo largo de la membrana por acción capilar e interactúa con los reactivos de la membrana. Si hay suficientes antígenos de dímero D en la muestra, se formará una línea coloreada en la región de la línea de test (T) de la membrana. La presencia de esta línea coloreada indica un resultado positivo, mientras que su ausencia indica un resultado negativo. La aparición de una línea coloreada en la región de control (C) sirve como control del procedimiento, indicando que el volumen de muestra añadido ha sido adecuado y que la membrana se ha empapado suficientemente.

4. Reactivos y materiales provistos

- 5/10 test NADAL® D-Dimer en casete, pipetas desechables incluidas (25 µL)
- 1 búfer "Buffer" (3 mL)*
- 1 manual de instrucciones

*La solución salina tamponada con fosfato (PBS) contiene el siguiente conservante: azida sódica: $<0,1\%$

5. Materiales adicionales necesarios

- Recipientes de recolección de muestras (apropiados para el material de la muestra que se va a analizar)
- Centrifugadora (solo para muestras de plasma)
- Almohadillas con alcohol
- Lancetas (solo para muestras de sangre completa obtenida por punción digital)
- Cronómetro

6. Almacenamiento y estabilidad

Almacene los kits de test a 2-30°C hasta su fecha de caducidad. Los casetes de test se mantienen estables hasta la fecha de caducidad impresa en el envase. Los casetes de test deben permanecer en los envases de aluminio hasta su uso. No congele los kits de test. No utilice los test después de la fecha de caducidad indicada en el envase. Proteja los componentes del kit de test de cualquier contaminación. No utilice los componentes del kit si hay evidencia de contaminación microbiana o precipitación. La contaminación biológica del dispositivo suministrado, recipientes o reactivos puede producir resultados incorrectos.

7. Advertencias y precauciones

- Solo apto para el uso profesional de diagnóstico *in-vitro*.
- Lea atentamente todas las instrucciones de uso antes de realizar el test.
- No utilice el test después de la fecha de caducidad indicada en el envase.
- No utilice los componentes del kit de test si el envase original está dañado.
- Los test son de un solo uso.
- No añada muestras en el área de reacción (región de resultados).
- Evite tocar la zona de reacción (región de resultados) para evitar posibles contaminaciones.
- Evite la contaminación cruzada de las muestras utilizando un nuevo recipiente recolector para cada una.
- No intercambie ni mezcle componentes de diferentes kits.
- No utilice el búfer si está descolorido o turbio. La decoloración o la turbidez pueden ser un signo de contaminación microbiana.
- No coma, beba o fume en la zona donde se manipulen las muestras y los kits de test.
- Utilice ropa protectora como bata de laboratorio, guantes desechables y gafas de protección, mientras manipule las muestras.
- Manipule las muestras como si contuviesen agentes infecciosos. Siga durante todo el procedimiento las precauciones establecidas para riesgos microbiológicos y las directrices estándar para la correcta eliminación de las muestras.

- El kit de test contiene productos de origen animal. El conocimiento certificado del origen y/o estado sanitario de los animales no garantiza completamente la ausencia de agentes patogénicos transmisibles. Por ello, se recomienda tratar estos productos como potencialmente infecciosos y seguir las medidas de seguridad habituales durante su manipulación (p.ej. no ingerir ni inhalar).
- La temperatura puede afectar negativamente a los resultados del test.
- La eliminación de los materiales utilizados debe realizarse de acuerdo con las regulaciones locales.

8. Recolección de muestras y preparación

El test NADAL® D-Dimer se puede realizar utilizando sangre completa (de punción venosa o digital), suero o plasma.

Para recolectar muestras de sangre completa obtenidas por punción digital:

- Lave la mano del paciente con jabón y agua templada o límpiela con una almohadilla con alcohol. Déjela secar.
- Realice un masaje en la mano sin tocar el lugar de la punción, frotándola en dirección a la punta del dedo medio o anular.
- Pinche la piel con una lanceta estéril. Limpie la primera gota de sangre.
- Frote suavemente desde la muñeca hasta la palma de la mano, y después continúe hasta el dedo para producir una gota redonda de sangre en la zona de punción.

Si la sangre completa se ha obtenido por punción digital se debe realizar el test inmediatamente.

Muestras de sangre completa por punción venosa

Se deben utilizar recipientes que contengan citrato anticoagulante para la preparación de muestras de plasma o sangre completa venosa.

El test se debe realizar inmediatamente después de la recolección de la muestra. No deje las muestras a temperatura ambiente durante periodos de tiempo prolongados.

Si el test se va a realizar en los 24 días posteriores a la recolección de las muestras, almacene a 2-8°C la sangre completa obtenida por punción venosa.

No congele las muestras de sangre completa.

Muestras de plasma

Separe el suero o plasma de la sangre lo antes posible para evitar la hemólisis. Use solo muestras claras no hemolizadas.

El test se debe realizar inmediatamente después de la recolección de la muestra. No deje las muestras a temperatura ambiente durante periodos de tiempo prolongados. Las muestras de suero y plasma se pueden almacenar a 2-8°C hasta un máximo de 24 horas. Si desea almacenarlas durante más tiempo, debe mantenerlas a -20°C.

Lleve las muestras a temperatura ambiente antes de realizar el test. Las muestras congeladas deben ser completamente descongeladas y mezcladas bien antes de realizar el test. Evite los ciclos repetidos de congelado y descongelado de las muestras.

Si las muestras se van a transportar, se deben empaquetar de acuerdo con las regulaciones aplicables para el transporte de agentes etiológicos.

Las muestras ictericas, lipemicas, hemolizadas, viscosas, tratadas térmicamente y contaminadas pueden dar lugar a resultados de test inexactos.

9. Procedimiento del test

Lleve los test, las muestras, el búfer y/o los controles a temperatura ambiente (15-30°C) antes de realizar el test.

1. Retire el casete de test de su envase de aluminio y utilícelo lo antes posible. Los mejores resultados se obtendrán si el test se realiza inmediatamente después de abrir el envase. Etiquete el casete de test con la identificación del paciente o de control.

2. Coloque el casete de test sobre una superficie limpia y nivelada.

a) Para muestras de plasma:

Sujetando la pipeta verticalmente, añada 1 gota (aprox. 25 µL) de suero o plasma al pocillo para la muestra del casete de test (S).



b) Para muestras de sangre completa obtenida por punción venosa:

Sujete la pipeta verticalmente y transfiera 2 gotas (50 µL aproximadamente) de sangre completa venosa al pocillo para la muestra (S) del casete de test.



c) Para las muestras de sangre completa digital:

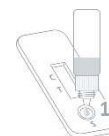
Coloque el dedo del paciente de forma que la gota de sangre caiga exactamente sobre el pocillo para la muestra (S) del casete de test. Deje caer 1 gota de sangre completa de la punta del dedo (ca. 50 µL) en el centro del pocillo de muestras (S) del casete de test. **Evite apretar el dedo, ya que esto podría generar resultados de test inexactos.**



4. Desenrosque la pequeña tapa amarilla e invierta el bote de solución búfer. Sosteniéndolo verticalmente, transfiera 1 gota de búfer al pocillo de la muestra (S).



Evite la formación de burbujas de aire en el pocillo de muestras (S) y no añada ninguna solución en la región de resultados.



5. Active el cronómetro.

Una vez que el test empiece a funcionar, observará un líquido coloreado que migra a lo largo de la membrana.

6. Espere a que aparezca la línea/s coloreada/s. Lea el resultado del test después de 10 minutos exactamente.



10. Interpretación del resultado

Positivo:

Aparece una línea coloreada en la región de control (C) y una línea coloreada en la región de test (T).



Nota: la intensidad del color en la región de la línea de test (T) puede variar en función de la concentración del analito presente en la muestra. Por eso, cualquier sombra coloreada en la región de test (T) se debe considerar positiva. Recuerde que este test solo es cualitativo y no puede determinar la concentración del analito presente en las muestras.

Negativo:

Aparece una línea coloreada en la región de control (C). No aparece ninguna línea en el área de la línea de test (T).



No válido:

No aparece la línea de control (C). Si no aparece la línea de control dentro del tiempo de lectura especificado, los resultados del test no son válidos y se deben descartar.

Si esto sucede, revise el procedimiento y repita el test con un nuevo casete. Si el problema persiste, deje de usar el kit inmediatamente y contacte con su distribuidor.



Las causas más frecuentes de que no aparezca la línea de control son un volumen de muestra insuficiente, un procedimiento incorrecto o que el dispositivo esté caducado.

11. Control de calidad

El casete de test contiene un control interno del procedimiento:

La línea coloreada que aparece en la región de control (C) se considera un control interno del procedimiento. Confirma un volumen de muestra adecuado, una técnica de procedimiento correcta y que la membrana se ha empapado suficientemente.

Las *Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL)* recomiendan el uso de materiales de control externo para asegurar que el funcionamiento del test es correcto.

12. Limitaciones

- El test NADAL® D-Dimer sólo es apto para el uso profesional de diagnóstico *in-vitro*. El test debe utilizarse únicamente para la detección cualitativa del dímero D en muestras de sangre completa o plasma humano.
- Utilizando este test cualitativo no pueden determinarse ni el valor cuantitativo ni la tasa de aumento/disminución de la concentración de dímero D.
- La precisión del test depende de la calidad de la muestra. Es posible que se produzcan resultados de test inexactos debido a la recolección o el almacenamiento inadecuados de las muestras (consulte el apartado 8, "Recolección y preparación de las muestras").

- Las muestras que contienen cantidades inusualmente altas de anticuerpos heterófilos o de factores reumatoides, pueden afectar a los resultados esperados.
- Como ocurre con todos los test de diagnóstico, todos los resultados deben ser interpretados por un médico junto con otra información clínica disponible, como el resultado de la puntuación de Wells o la puntuación de Ginebra para trombosis venosa profunda o embolia pulmonar. En particular, en el contexto del diagnóstico de la coagulación intravascular diseminada, se utiliza el resultado del test del dímero D para determinar la puntuación DIC.
- La fiabilidad (sensibilidad) de los test rápidos inmunológicos de dímero D en pacientes con una probabilidad clínica intermedia o alta de trombosis (puntuación de Wells alta; valor predictivo negativo = 85,7%) es menor que en pacientes con baja probabilidad clínica (puntuación de Wells baja; valor predictivo negativo = 99,5%). Por ello, en casos de probabilidad clínica intermedia y alta, se recomienda la realización de una exploración ecográfica independientemente del resultado del test rápido. En pacientes con baja probabilidad clínica (bajo puntaje de Wells), un resultado negativo puede ayudar a descartar coagulación intravascular diseminada, trombosis venosa profunda y embolia pulmonar con una probabilidad muy alta.
- El test NADAL® D-Dimer solo detecta la presencia de dímero D (≥ 500 ng/mL) en las muestras y no debe usarse como único criterio para un diagnóstico de coagulación intravascular diseminada, trombosis venosa profunda o embolia pulmonar. Por lo tanto, se recomienda utilizar para el diagnóstico exámenes por imágenes adicionales, como una ecografía. Otras afecciones médicas también asociadas con valores elevados de dímero D se enumeran en "Valores esperados" (consulte la sección 2 "Introducción e importancia clínica").
- Debido a ciertos factores, como la edad o la ubicación de un coágulo o después de un tratamiento con heparina, muy ocasionalmente pueden producirse resultados negativos en el test del dímero D, incluso en casos de trombosis venosa profunda o embolia pulmonar. Pueden producirse resultados falsos negativos si la muestra se ha recogido demasiado pronto después de la formación de un trombo, si el test se ha retrasado durante varios días o si la muestra se ha recogido demasiado tarde después de que se haya producido el infarto tromboembólico.
- El tratamiento con anticoagulantes antes de la recolección de la muestra puede provocar un resultado negativo en el test porque previene el agrandamiento del trombo. Los niveles elevados de dímero D a pesar del tratamiento con anticoagulantes indican, por el contrario, un riesgo continuo de trombosis.

13. Características del rendimiento

Rendimiento clínico

Sensibilidad y especificidad de diagnóstico

Se evaluó el test NADAL® D-Dimer utilizando muestras clínicas de plasma en comparación con un método de laboratorio cuantitativo (ensayo inmunoturbidimétrico mejorado con partículas).

Los resultados se presentan en la siguiente tabla:



		Método de laboratorio cuantitativo		
Test NADAL® D-Dimer		Positivo	Negativo	Total
	Positivo	89	5	94
	Negativo	1	62	63
	Total	90	67	157

Sensibilidad de diagnóstico: 98,9% (94,0% - 100%)*
Especificidad de diagnóstico: 92,5% (83,4% - 97,5%)*
Concordancia general: 96,2% (91,9% - 98,6%)*

*95% de intervalo de confianza

Rendimiento analítico

Límite de detección

El límite de detección del test NADAL® D-Dimer es 500 ng/mL (unidades equivalentes de fibrinógeno: FEU).

Intervalo de medición

No se observó ningún efecto adverso sobre la formación de la línea T (efecto prozona) cuando se probaron controles que contenían una concentración de dímero D de hasta 50.000 ng/mL. Por lo tanto, el rango de medición del test está entre al menos 500 ng /mL y 50.000 ng/mL.

Especificidad analítica

Estudio de interferencia

Las muestras negativas y positivas para dímero D (500 ng/mL) que contenían las siguientes sustancias potencialmente interferentes en las concentraciones que se enumeran a continuación no mostraron interferencia con el test NADAL® D-Dimer:

Bilirrubina hasta 0,2 g/L, lípidos totales hasta 15 g/L (que comprenden aprox. 6 g/L de colesterol total y 4,5 g/L de triglicéridos), proteínas séricas totales hasta 100 g/L (que comprenden aprox. 55 g/L de albúmina, 35 g/L de inmunoglobulinas), hemoglobina hasta 1 g/L, factores reumatoideos (FR) hasta 200 UI/mL.

Precisión

Repetibilidad

Se estableció la repetibilidad analizando 10 réplicas de muestras negativas y positivas para dímero D (0 ng/mL, 500 ng/mL y 1000 ng/mL). Las pruebas fueron realizadas por un operador utilizando un lote de test NADAL® D-Dimer. Se identificaron correctamente >99% de las muestras (10/10 test correctos por concentración, intervalo de confianza del 95%: 88,4%-100%). El test NADAL® D-Dimer demostró una repetibilidad aceptable.

Reproducibilidad

Se estableció la repetibilidad analizando 10 réplicas de muestras negativas y positivas para dímero D (0 ng/mL, 500 ng/mL y 1000 ng/mL). Se realizaron las pruebas utilizando 3 lotes de test independientes de NADAL® D-Dimer. Se identificaron correctamente >99% de las muestras (30/30 test correctos por concentración, intervalo de confianza del 95%: 96,0%-100%). El test NADAL® D-Dimer demostró una repetibilidad aceptable.

14. Informe de incidente grave

En caso de cualquier incidente grave relacionado con el rendimiento del test NADAL® D-Dimer, informe inmediatamente a nal von minden GmbH y a la autoridad competente.

Si todavía es posible, **no elimine** el test usado y los componentes del kit de test correspondientes.

15. Referencias

1. Dempfle, Carl-Erik (2005): Bestimmung des D-dimer-Antigens in der klinischen Routine, Deutsches Ärzteblatt Jg. 102, Heft 7, 18. Februar 2005: A428-A432.
2. Fritscher, Claudia (2007): Bedeutung der D-Dimer Untersuchung in der Diagnostik der tiefen Beinvenenthrombose, Labor Aktuell Nr.7/2007, 1-8.
3. Brill-Edwards P, Lee A. D-dimer testing in the diagnosis of acute venous thromboembolism. Thromb Haemost. 1999 Aug; 82(2):688-94.
4. Blackwell Publishing Ltd. (2004): The diagnosis of deep vein thrombosis in symptomatic outpatients and the potential for clinical assessment and D-dimer assays to reduce the need for diagnostic imaging, British Journal of Haematology, 124, 15-25.
5. Thomas, Lothar (2008): Labor und Diagnose: Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik, TH-Books Verlagsgesellschaft mbH, Frankfurt/Main, 7.Auflage, 2008.
6. Chapin JC, Hajjar KA. Fibrinolysis and the control of blood coagulation. Blood Rev. 2015 Jan;29(1):17-24.
7. Scarvelis D, Wells PS. Diagnosis and treatment of deep-vein thrombosis. CMAJ. 2006 Oct 24;175(9):1887-92.
8. Keeling DM, Mackie IJ, Moody A, Watson HG; Haemostasis and Thrombosis Task Force of the British Committee for Standards in Haematology. The diagnosis of deep vein thrombosis in symptomatic outpatients and the potential for clinical assessment and D-dimer assays to reduce the need for diagnostic imaging. Br J Haematol. 2004 Jan;124(1):15-25.
9. Crawford F, Andras A, Welch K, Sheares K, Keeling D, Chappell FM. D-dimer test for excluding the diagnosis of pulmonary embolism. Cochrane Database Syst Rev. 2016 Aug 5;2016(8):CD010864.
10. Bounameaux H, Cirafici P, de Moerloose P, Schneider PA, Slosman D, Reber G, Unger PF. Measurement of D-dimer in plasma as diagnostic aid in suspected pulmonary embolism. Lancet. 1991 Jan 26;337(8735):196-200.
11. Levi M, Toh CH, Thachil J, Watson HG. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. British Committee for Standards in Haematology. Br J Haematol. 2009 Apr; 145(1):24-33.
12. Schutte T, Thijs A, Smulders YM. Never ignore extremely elevated D-dimer levels: they are specific for serious illness. Neth J Med. 2016 Dec;74(10):443-448.
13. Hunt FA, Rylatt DB, Hart RA, Bundesen PG. Serum crosslinked fibrin (XDP) and fibrinogen/fibrin degradation products (FDP) in disorders associated with activation of the coagulation or fibrinolytic systems. Br J Haematol. 1985 Aug;60(4):715-22.
14. Francis RB Jr. Elevated fibrin D-dimer fragment in sickle cell anemia: evidence for activation of coagulation during the steady state as well as in painful crisis. Haemostasis. 1989;19(2):105-11.
15. Tita-Nwa F, Bos A, Adjei A, Ershler WB, Longo DL, Ferrucci L. Correlates of D-dimer in older persons. Aging Clin Exp Res. 2010 Feb;22(1):20-3.
16. Nolan TE, Smith RP, Devoe LD. Maternal plasma D-dimer levels in normal and complicated pregnancies. Obstet Gynecol. 1993 Feb;81(2):235-8.

Rev. 0, 2024-01-26 MP

1. Uso previsto

Test NADAL® D-Dimer è un immunodosaggio cromatografico a flusso laterale per l'individuazione qualitativa di D-Dimero in sangue umano intero oppure campioni di plasma. Il test è destinato all'uso come ausilio nella diagnosi di sospetta coagulazione intravascolare disseminata (DIC), trombosi venosa profonda (TVP) ed embolia polmonare (PE) (vedere sezione 12 "Limitazioni"). La procedura di test non è automatizzata e non richiede una formazione o una qualifica speciale. Il test NADAL® D-Dimer è concepito solo per uso professionale.

2. Introduzione e significato clinico

Durante il processo di coagulazione del sangue, il fibrinogeno viene convertito in fibrina mediante l'attivazione della trombina. I monomeri di fibrina risultanti polimerizzano per formare un gel solubile di fibrina non reticolata. Questo gel di fibrina viene quindi convertito in fibrina reticolata dal fattore XIII attivato dalla trombina per formare un coagulo di fibrina insolubile. La produzione di plasmina, il principale enzima responsabile della lisi dei coaguli, viene avviata quando si forma un coagulo di fibrina. Sebbene il fibrinogeno e la fibrina siano entrambi scissi dall'enzima fibrinolitico (plasmina) in prodotti di degradazione, solo quelli derivanti dalla fibrina reticolata contengono D-Dimero. Questi sono noti come prodotti di degradazione della fibrina reticolata. Pertanto, i derivati della fibrina contenenti D-Dimero nel sangue o nel plasma umano sono un marcatore specifico di fibrinolisi.

Valori previsti

Livelli elevati di D-Dimero (≥ 500 ng/mL) sono un'indicazione di fibrinolisi attiva e vengono rilevati in pazienti con coagulazione intravascolare disseminata, trombosi venosa profonda ed embolia polmonare. Livelli elevati di D-Dimero possono essere rilevati anche in coloro che hanno subito un intervento chirurgico o hanno subito traumi, così come in quelli con anemia falciforme, malattie del fegato, infezioni gravi, sepsi, infiammazioni, tumori maligni e negli anziani. I livelli di D-Dimero aumentano anche durante il corso di una gravidanza normale, sebbene livelli molto elevati siano associati a complicanze.

3. Principio del test

Il test NADAL® D-Dimer è utilizzato per il rilevamento di D-Dimero attraverso l'interpretazione visiva dello sviluppo di colore che avviene sulla membrana interna del test. Anticorpi anti D-Dimero sono immobilizzati nella regione della linea del test (T) nella membrana. Durante l'esecuzione del test, il campione reagisce con gli anticorpi anti-Dimero che sono coniugati alle particelle colorate e pre-rivestite nel tampone del test a cassetta. Il composto migra poi lungo la membrana per azione capillare ed interagisce con i componenti della membrana. Se nel campione è presente un numero sufficiente di antigeni di D-Dimero si svilupperà una linea colorata nella regione della linea del test (T) della membrana. La presenza di questa linea colorata nella regione del test indica un risultato positivo mentre la sua assenza è indice di un risultato negativo. La presenza di una linea colorata nella regione della linea di controllo (C) funge da controllo procedurale interno indicando che è stato utilizzato il corretto volume di campione

e che la migrazione sulla membrana è avvenuta correttamente.

4. Reagenti e materiali forniti

- 5/10 cassette di test NADAL® D-Dimer, incl. pipette monouso (25 µL)
- 1 soluzione "Buffer" (3 mL)*
- 1 istruzioni per l'uso

*Soluzione salina tamponata con fosfato (PBS) contenente i seguenti conservanti: azoturo di sodio: <0,1%

5. Altri materiali richiesti

- Contenitore di raccolta del campione (appropriato per il materiale campione da testare)
- Centrifuga (solo per campioni di plasma)
- Dischetti alcol
- Bisturi (solo per il prelievo di sangue intero mediante puntura del polpastrello)
- Timer

6. Conservazione e stabilità

I kit devono essere conservati a 2-30°C fino alla data di scadenza indicata. I test a cassetta rimangono stabili fino alla data di scadenza riportata sulla confezione di alluminio. I test a cassetta vanno conservati nella loro confezione di alluminio fino al loro utilizzo. Non congelare i kit di test. Non utilizzare i test oltre la data di scadenza indicata sulla confezione. Fare attenzione a proteggere i componenti del kit del test dalla contaminazione. Non utilizzare le componenti del kit di test in caso di evidente contaminazione microbica o deterioramento. La contaminazione biologica di apparecchiature, contenitori o reagenti può portare all'ottenimento di falsi risultati.

7. Avvertenze e precauzioni

- Esclusivamente per uso diagnostico professionale *in-vitro*.
- Leggere attentamente le istruzioni per l'uso prima di eseguire il test.
- Non utilizzare il test oltre la data di scadenza riportata sulla confezione.
- Non utilizzare componenti del kit di test se l'imballaggio primario è danneggiato.
- Test monouso.
- Non aggiungere i campioni nell'area di reazione (area dei risultati).
- Al fine di evitare la contaminazione non toccare l'area di risultato (area dei risultati).
- Evitare il rischio di contaminazione incrociata utilizzando sempre un nuovo test per ogni campione ottenuto.
- Non sostituire o mescolare i componenti provenienti da kit differenti.
- Non utilizzare la soluzione se questa dovesse risultare colorita oppure torbida. Sbiadimento o torbidità possono essere indicativi di contaminazione microbica.
- Non mangiare, bere o fumare nei luoghi in cui vengono trattati i campioni ed i kit di test.
- Indossare abiti protettivi quali camici da laboratorio, guanti monouso ed occhiali protettivi quando vengono trattati i campioni.
- Considerare tutti i campioni come potenzialmente infettivi. Osservare le normali precauzioni contro rischi micro-

biologici e seguire le procedure standard per il corretto smaltimento dei campioni.

- Il kit fornito contiene prodotti di origine animale. La conoscenza certificata della provenienza e/o condizione sanitaria degli animali non esclude del tutto l'assenza di agenti patogeni trasmissibili. Si raccomanda, pertanto, che questi prodotti vengano trattati come potenzialmente infettivi ed utilizzati nel rispetto delle normali pratiche di sicurezza (ad esempio, non ingerire o inalare).
- La temperatura può influire negativamente sui risultati dei test.
- I materiali di test utilizzati nello svolgimento del test vanno smaltiti nel rispetto delle regolamentazioni locali.

8. Preparazione e Raccolta del Campione

Il test NADAL® D-Dimer può essere eseguito su campioni di sangue intero (ottenuti tramite prelievo venoso o puntura del polpastrello) o plasma.

Prelievo dei campioni di sangue intero tramite puntura del polpastrello:

- Lavare la mano del paziente con sapone ed acqua calda o pulirla con un tampone con alcol. Fare asciugare.
- Massaggiare la mano del paziente senza toccare la zona del prelievo sfregando la mano verso il basso in direzione del dito medio o dell'anulare.
- Incidere la pelle utilizzando un bisturi sterile. Asciugare la prima goccia di sangue.
- Sfregare leggermente la mano del paziente dal polso al palmo fino al dito inciso affinché si formi una nuova goccia di sangue.

I campioni raccolti tramite puntura del polpastrello andrebbero testati immediatamente.

Campioni di sangue intero, prelievo venoso

Per la preparazione di campioni di sangue intero venoso o plasma devono essere utilizzati contenitori contenenti citrato anticoagulante.

Eseguire il test immediatamente dopo la raccolta del campione. Non lasciare i campioni a temperatura ambiente per lunghi periodi di tempo.

Se il test viene eseguito entro 24 giorni dalla raccolta del campione, il sangue intero raccolto tramite prelievo venoso va conservato a 2-8°C.

Non congelare i campioni di sangue intero.

Campioni di plasma

Separare il plasma dal sangue immediatamente al fine di evitare emolisi. Utilizzare solo campioni chiari non emolizzati.

Eseguire il test immediatamente dopo la raccolta del campione. Non lasciare i campioni a temperatura ambiente per lunghi periodi di tempo. I campioni possono essere conservati a 2-8°C fino a 24 ore. Per conservazioni prolungate, i campioni vanno conservati a -20°C.

Portare i campioni a temperatura ambiente prima di eseguire il test. I campioni congelati vanno fatti scongelare completamente e mescolati adeguatamente prima di eseguire il test. Evitare episodi ripetuti di congelamento e scongelamento dei campioni.

Nel caso in cui si intenda spedire i campioni, questi andrebbero imballati seguendo le regolamentazioni locali in materia di trasporto di agenti eziologici.

I campioni itterici, lipemici, emolizzati, viscosi, trattati termicamente e contaminati possono portare a risultati imprecisi del test.

9. Procedura del test

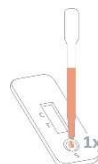
Portare i test, i campioni, soluzioni e/o controlli a temperatura ambiente (15-30°C) prima di eseguire il test.

1. Rimuovere la cassetta dall'astuccio di alluminio e usarla il prima possibile. Si otterranno i risultati migliori se il test viene eseguito immediatamente dopo l'apertura della confezione. Etichettare il test a cassetta con l'identificativo del paziente o controllo.

2. Posizionare il test a cassetta su una superficie piana e pulita.

3. a) Per i campioni di plasma:

Mantenendo la pipetta verticalmente, versare 1 goccia (circa 25 µL) dei campioni di plasma al pozzetto di raccolta (S) del test a cassetta.



b) Per campioni di sangue intero raccolto tramite prelievo venoso:

Tenendo una pipetta verticalmente, aggiungere 2 gocce (circa 50 µL) di campione di sangue intero al pozzetto di raccolta del campione del test a cassetta.



c) Per campioni di sangue intero prelevato tramite puntura del polpastrello:

Posizionare il dito del paziente al di sopra dell'area di raccolta del campione del test a cassetta in modo che la goccia di sangue cada direttamente in corrispondenza del pozzetto di raccolta (S). Far cadere 1 goccia di sangue intero (circa 50 µL) direttamente al centro del pozzetto di raccolta del campione (S) del test a cassetta. **Evitare di comprimere il dito per evitare di ottenere risultati imprecisi.**



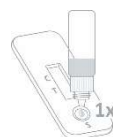
4. Svitare il piccolo tappo giallo e rovesciare la provetta contenente la soluzione. Mantenerla verticalmente, versare 1 goccia di soluzione nel pozzetto di raccolta del campione (S).



Evitare la formazione di bolle d'aria nel pozzetto di raccolta del campione (S) ed evitare l'aggiunta di qualsiasi soluzione nell'area del risultato.

5. Avviare il timer.

Quando il test comincia a funzionare, potrete osservare un liquido colorato migrare lungo la membrana.



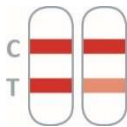
6. Attendere la comparsa della linea o linee colorate. Leggere il risultato del test entro 10 minuti esatti.



10. Interpretazione dei risultati

Positivo:

si sviluppa una linea colorata nella regione della linea di controllo (C) e una linea colorata nella regione della linea del test (T).



Nota bene: l'intensità del colore della linea di test nella regione della linea del test (T) varia in base alla concentrazione degli analiti presenti nel campione. Pertanto, qualsiasi sfumatura di colore nell'area della linea del test (T) va considerata come indicativa di risultato positivo. Questo è un test qualitativo ed in quanto tale non può essere utilizzato per determinare la concentrazione degli analiti nel campione.

Negativo:

si sviluppa una linea colorata nella regione della linea di controllo (C). Non si sviluppa nessuna linea nella regione della linea del test (T).



Non valido:

la linea di controllo (C) non compare. I risultati di qualsiasi test che non abbia prodotto alcuna linea di controllo entro i tempi di lettura indicati, non vanno presi in considerazione.

Si prega di rivedere la procedura e ripetere il test utilizzando un nuovo test a cassetta. Se il problema persiste, si consiglia di interrompere immediatamente l'utilizzo del kit di test e contattare il proprio distributore.



Un volume insufficiente di campione, procedure operative scorrette o test scaduti sono tra le principali cause che potrebbero impedire la comparsa della linea di controllo.

11. Controllo Qualità

Un controllo procedurale interno è inserito nel test a cassetta:

La presenza di una linea colorata nell'area di controllo del test (C) è da considerarsi quale controllo procedurale interno. Conferma che è stato utilizzato un volume di campione sufficiente, che sono state applicate tecniche procedurali corrette e un adeguato assorbimento della membrana.

Buone Norme di Laboratorio (GLP) raccomandano l'uso di controlli esterni dei materiali per assicurare la corretta prestazione del kit di test.

12. Limiti del test

- Il test NADAL® D-Dimer è un test per uso diagnostico professionale *in-vitro*. Il test per l'individuazione qualitativa del D-Dimero solamente in sangue umano intero oppure in campioni di plasma.
- Nessun valore quantitativo né il tasso di aumento/diminuzione della concentrazione del D-Dimero può essere determinata usando questo test quantitativo.

- L'esattezza del test dipende dalla qualità del campione. Risultati del test inesatti possono accadere a causa della raccolta o conservazione non corretta del campione (vedere sezione 8 'Preparazione e raccolta del campione').
- Alcuni campioni contengono titoli insolitamente alti di anticorpi eterofili oppure fattore reumatoide (≥ 1000 IU/mL) possono influenzare i risultati del test.
- Come per tutti i test diagnostici, tutti i risultati devono essere interpretati da un medico insieme ad altre informazioni cliniche disponibili, come il risultato del punteggio Wells o del punteggio Ginevra per la trombosi venosa profonda o l'embolia polmonare. Soprattutto nel contesto della diagnosi di coagulazione intravascolare disseminata, il risultato del test del D-Dimero viene utilizzato per determinare il punteggio DIC.
- L'affidabilità (sensibilità) dei test immunologici rapidi del D-Dimero in pazienti con una probabilità clinica intermedia o alta di trombosi (punteggio Wells elevato; valore predittivo negativo = 85,7%) è inferiore rispetto ai pazienti con una bassa probabilità clinica (punteggio Wells basso; valore predittivo negativo >99,5%). Pertanto, nei casi di probabilità clinica intermedia e alta, è consigliato un esame ecografico indipendentemente dal risultato del test rapido. Nei pazienti con una probabilità clinica bassa (punteggio Wells basso), un risultato negativo può aiutare a escludere con una probabilità molto elevata la coagulazione intravascolare disseminata, la trombosi venosa profonda e l'embolia polmonare.
- Il test NADAL® D-Dimero rileva solo la presenza di D-Dimero (≥ 500 ng/mL) nei campioni e non deve essere utilizzato come unico criterio per la diagnosi di coagulazione intravascolare disseminata, trombosi venosa profonda o embolia polmonare. Si consiglia pertanto di avvalersi di ulteriori esami diagnostici per immagini, come l'ecografia, per la diagnosi. Altre condizioni mediche associate anche a valori elevati di D-dimero sono elencate in "Valori attesi" (vedere sezione 2 "Introduzione e significato clinico").
- A causa di alcuni fattori, come l'età o la posizione di un coagulo o dopo la terapia con eparina, molto occasionalmente possono verificarsi risultati negativi del test del D-Dimero anche in caso di trombosi venosa profonda o embolia polmonare. Possono verificarsi risultati falsi negativi se il campione è stato raccolto troppo presto dopo la formazione di un trombo, se il test è stato ritardato di diversi giorni o se il campione è stato raccolto troppo tardi dopo il verificarsi dell'infarto tromboembolico.
- Il trattamento con anticoagulanti prima del prelievo del campione può causare un risultato negativo del test poiché previene l'ingrossamento del trombo. Nonostante il trattamento con anticoagulanti livelli elevati di D-Dimero indicano, al contrario, un rischio continuo di trombosi.

13. Caratteristiche Tecniche

Performance clinica

Sensibilità e specificità diagnostica

Il test NADAL® D-Dimer è stato valutato utilizzando campioni clinici di plasma rispetto a un metodo di laboratorio quantitativo (test immunoturbidimetrico potenziato con particelle).

I risultati sono presenti nella tabella seguente:

		Metodo di laboratorio quantitativo		
Test NADAL® D-Dimer		Positivo	Negativo	Totale
	Positivo	89	5	94
	Negativo	1	62	63
	Totale	90	67	157

Sensibilità diagnostica: 98,9% (94,0% - 100%)*

Specificità diagnostica: 92,5% (83,4% - 97,5%)*

Andamento complessivo: 96,2% (91,9% - 98,6%)*

*95% intervallo di confidenza

Prestazioni analitiche

Limite di rilevazione

Il limite di rilevazione del test NADAL® D-Dimer è 500 ng/mL (unità equivalenti di fibrinogeno: FEU).

Campo di misurazione

Non è stato osservato nessun effetto avverso (effetto prozona) alla formazione della linea T nel testare campioni contenenti una concentrazione di D-Dimero fino a 50.000 ng/mL. Quindi, il campo di misurazione del test è tra 500 ng/mL e almeno 50.000 ng/mL.

Specificità analitica

Studio di interferenza

Campioni di D-Dimero negativo e positivo (500 ng/mL) contenenti le seguenti sostanze potenzialmente interferenti alle concentrazioni elencate di seguito non hanno mostrato alcuna interferenza con il test NADAL® D-Dimer:

Bilirubina fino a 0,2 g/L, lipidi totali fino a 15 g/L (comprendenti ca. 6 g/L di colesterolo totale e 4,5 g/L di trigliceridi), proteine sieriche totali fino a 100 g/L (comprendenti ca. 55 g/L di albumina, 35 g/L di immunoglobuline), emoglobina fino a 1 g/L, fattori reumatoidi (RF) fino a 200 IU/mL.

Precisione

Ripetibilità

La ripetibilità è stata stabilita analizzando 10 repliche di campioni negativi e positivi al D-Dimero (0 ng/mL, 500 ng/mL e 1.000 ng/mL). Il test è stato eseguito da un operatore utilizzando un lotto di test NADAL® D-Dimero. >99% dei campioni sono stati identificati correttamente (10/10 test corretti per concentrazione, intervallo di confidenza al 95%: 88,4%-100%). Il Test NADAL® D-Dimer ha dimostrato ripetibilità e riproducibilità accettabili.

Riproducibilità

La riproducibilità è stata stabilita testando 10 repliche di campioni negativi e positivi di D-Dimero (0 ng/mL, 500 ng/mL e 1000 ng/mL). Il test NADAL® D-Dimer è stato eseguito usando 3 lotti di test NADAL® D-Dimer indipendenti. >99% dei campioni sono stati identificati correttamente (30/30 test corretti per concentrazione, intervallo di confidenza al 95%: 96,0%-100%). Il test NADAL® D-Dimer ha dimostrato ripetibilità e riproducibilità accettabili.

14. Segnalazione di incidenti gravi

In caso di gravi incidenti legati all'esecuzione del test NADAL® D-Dimer, si prega di informare immediatamente nal von minden GmbH e l'autorità competente. Se possibile, **non** smaltire il test utilizzato e i relativi componenti del kit di prova.

15. Bibliografia

- Dempfle, Publishing Ltd. (2005): Bestimmung des D-dimer-Antigens in der klinischen Routine, Deutsches Ärzteblatt Jg. 102, Heft 7, 18. Februar 2005: A428-A432.
- Fritscher, Claudia (2007): Bedeutung der D-dimer Untersuchung in der Diagnostik der tiefen Beinvenenthrombose, Labor Aktuell Nr.7/2007, 1-8.
- Brill-Edwards P, Lee A. D-dimer testing in the diagnosis of acute venous thromboembolism. Thromb Haemost. 1999 Aug; 82(2):688-94.
- Blackwell Publishing Ltd. (2004): The diagnosis of deep vein thrombosis in symptomatic outpatients and the potential for clinical assessment and D-dimer assays to reduce the need for diagnostic imaging, British Journal of Haematology, 124, 15-25.
- Thomas, Lothar (2008): Labor und Diagnose: Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik, TH-Books Verlagsgesellschaft mbH, Frankfurt/Main, 7. Auflage, 2008.
- Chapin JC, Hajjar KA. Fibrinolysis and the control of blood coagulation. Blood Rev. 2015 Jan;29(1):17-24.
- Scarvelis D, Wells PS. Diagnosis and treatment of deep-vein thrombosis. CMAJ. 2006 Oct 24;175(9):1087-92.
- Keeling DM, Mackie IJ, Moody A, Watson HG; Haemostasis and Thrombosis Task Force of the British Committee for Standards in Haematology. The diagnosis of deep vein thrombosis in symptomatic outpatients and the potential for clinical assessment and D-dimer assays to reduce the need for diagnostic imaging. Br J Haematol. 2004 Jan;124(1):15-25.
- Crawford F, Andras A, Welch K, Sheares K, Keeling D, Chappell FM. D-dimer test for excluding the diagnosis of pulmonary embolism. Cochrane Database Syst Rev. 2016 Aug 5;2016(8):CD010864.
- Bounameaux H, Cirafici P, de Moerloose P, Schneider PA, Slosman D, Reber G, Unger PF. Measurement of D-dimer in plasma as diagnostic aid in suspected pulmonary embolism. Lancet. 1991 Jan 26;337(8735):196-200.
- Levi M, Toh CH, Thachil J, Watson HG. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. British Committee for Standards in Haematology. Br J Haematol. 2009 Apr; 145(1):24-33.
- Schutte T, Thijs A, Smulders YM. Never ignore extremely elevated D-dimer levels: they are specific for serious illness. Neth J Med. 2016 Dec;74(10):443-448.
- Hunt FA, Rylatt DB, Hart RA, Bundesen PG. Serum crosslinked fibrin (XDP) and fibrinogen/fibrin degradation products (FDP) in disorders associated with activation of the coagulation or fibrinolytic systems. Br J Haematol. 1985 Aug;60(4):715-22.
- Francis RB Jr. Elevated fibrin D-dimer fragment in sickle cell anemia: evidence for activation of coagulation during the steady state as well as in painful crisis. Haemostasis. 1989;19(2):105-11.
- Tita-Nwa F, Bos A, Adjei A, Ershler WB, Longo DL, Ferrucci L. Correlates of D-dimer in older persons. Aging Clin Exp Res. 2010 Feb;22(1):20-3.
- Nolan TE, Smith RP, Devoe LD. Maternal plasma D-dimer levels in normal and complicated pregnancies. Obstet Gynecol. 1993 Feb;81(2):235-8.

Rev. 0, 2024-01-26 CDL

1. Zastosowanie

NADAL® D-Dimer to chromatograficzny test immunologiczny w formie przepływu bocznego do jakościowego wykrywania D-dimerów w próbkach ludzkiej krwi pełnej lub osocza. Test jest przeznaczony jako pomoc w diagnostyce podejrzenia rozlanego wykrzepienia wewnątrznaczyniowego (DIC), zakrzepicy żył głębokich (DVT) i zatorowości płucnej (patrz punkt 12. "Ograniczenia testu"). Test nie jest zautomatyzowany i nie wymaga specjalnego szkolenia ani kwalifikacji. Test NADAL® D-Dimer przeznaczony jest wyłącznie do użytku profesjonalnego.

2. Wprowadzenie i znaczenie diagnostyczne

Podczas procesu krzepnięcia krwi fibrynogen jest przekształcany w fibrynę w wyniku aktywacji trombiny. Powstałe monomery fibryny polimeryzują i tworzą rozpuszczalną siatkę nieusieciowanej fibryny. Ta siatka fibrynowa jest przekształcana w usieciowaną fibrynę przez aktywowany trombiną czynnik XIII i tworzy nierozpuszczalny skrzep. Wywołuje to produkcję plazminy, najważniejszego enzymu rozpuszczającego skrzepy. Chociaż fibrynogen i fibryna są rozszczepiane przez enzym fibrynolityczny (plazminę), tworząc produkty degradacji, D-dimer jest zawarty tylko w produktach rozszczępienia usieciowanej fibryny; są one określane jako produkty degradacji usieciowanej fibryny. Dlatego pochodne fibryny zawierające D-dimer w ludzkiej krwi lub osoczu są specyficznym markerem fibrynolizy.

Wartości oczekiwane

Podwyższone stężenie D-dimerów (≥ 500 ng/mL) wskazuje na aktywną fibrynolizę i jest wykrywane u pacjentów z rozlaną koagulopatią wewnątrznaczyniową, zakrzepicą żył głębokich i zatorowością płucną. Ponadto, podwyższone stężenie D-dimerów można również wykryć u osób po zabiegach chirurgicznych, urazach, z niedokrwistością sierpowato-krwinkową, chorobami wątroby, ciężkimi infekcjami, posocznicą, stanami zapalnymi, nowotworami złośliwymi i u osób starszych. Stężenie D-dimerów wzrasta również podczas normalnej ciąży, ale bardzo wysokie stężenia są związane z powikłaniami.

3. Zasada działania testu

Test NADAL® D-Dimer umożliwia wykrycie D-dimeru poprzez wizualną interpretację zmiany koloru na wewnętrznym pasku testowym. Przeciwciała przeciwko D-dimer unieruchomione są w obszarze linii testowej (T) na membranie. Podczas badania próbka reaguje z przeciwciałami przeciw D-dimer sprzężonymi z kolorowymi cząsteczkami i wstępuje pokrytymi na płytce z koniugatem na kasiecie testowej. Mieszanka wędruje przy pomocy sił kapilarnych wzdłuż membrany i zachodzi w interakcję z odczynnikami znajdującymi się na membranie. Jeśli w próbce znajduje się wystarczająca ilość D-dimeru, w obszarze linii testowej (T) na membranie pojawi się kolorowa linia. Pojawienie się tej kolorowej linii wskazuje na wynik pozytywny, podczas gdy brak linii oznacza wynik negatywny.

Pojawienie się kolorowej linii w obszarze linii kontrolnej (C) służy jako kontrola procesowa i wskazuje na to, że dostarczona została wystarczająca ilość próbki, a membrana jest wystarczająco nasączona.

4. Materiały zawarte w zestawie

- 5/10 kaset testowych NADAL® D-Dimer, w tym jednorazowe pipety (25 µL)
- 1 bufor „Buffer” (3 mL)*
- 1 instrukcja obsługi

*Roztwór soli fizjologicznej buforowany fosforanem zawiera następujący środek konserwujący: azcydek sodu: <0,1%

5. Dodatkowo potrzebne materiały

- Pojemnik do pobierania próbek (odpowiedni do badanego materiału próbki)
- Wirówka (tylko dla próbek osocza)
- Waciki alkoholowe
- Nakłuwacze (tylko dla próbek z krwi pełnej z nakłucia palca)
- Stoper

6. Data ważności i przechowywanie odczynników

Zestawy testowe powinny być przechowywane w temperaturze 2-30°C, do daty podanej na opakowaniu. Testy kasetowe są stabilne do daty użyteczności podanej na opakowaniu foliowym. Kasetę testową musi zostać w zamkniętym opakowaniu foliowym aż do momentu jej użycia. Nie zamrażać zestawów testowych. Nie używać testów po upływie daty użyteczności podanej na opakowaniu. Test i komponenty testu należy chronić przed zanieczyszczeniem. Testu nie należy używać przy oznakach mikrobiologicznej kontaminacji lub wytrąceniu. Biologiczne zanieczyszczenie urządzeń dozujących, zbiorników lub próbek, może prowadzić do błędnych wyników.

7. Ostrzeżenia i środki ostrożności

- Tylko do profesjonalnej diagnostyki *in-vitro*.
- Przed przeprowadzeniem testu należy dokładnie przeczytać całą instrukcję obsługi.
- Nie używać testu po upływie daty użyteczności podanej na opakowaniu.
- Nie należy używać żadnych części zestawu testowego, jeśli opakowanie jest uszkodzone.
- Testy są przeznaczone wyłącznie do jednorazowego użytku.
- Nie dawać próbek na pole reakcyjne (pole wyniku).
- Aby uniknąć zanieczyszczenia, nie należy dotykać pola reakcyjnego (pola wyniku).
- W celu uniknięcia zanieczyszczenia krzyżowego należy używać każdorazowo nowej próbki dla każdej próbki.
- Nie wymieniać lub mieszać elementów składowych z różnych zestawów testowych.
- Nie używać bufora, jeśli pojawiła się zmiana koloru lub zmętnienie. Przebarwienia lub zmętnienie mogą być oznaką zanieczyszczenia mikrobiologicznego.
- Nie jeść, nie pić ani nie palić w obszarze pracy z próbkami lub zestawem testowym.
- Podczas kontaktu z próbkami, stosować odzież ochronną, taką jak fartuch, jednorazowe rękawiczki oraz okulary ochronne.
- Traktować wszystkie próbki tak, jakby zawierały zakaźne odczynniki. Należy zwrócić uwagę na zaistniałe środki ostrożności dla mikrobiologicznego ryzyka, podczas wszystkich procesów jak również standardowych dyrektyw dla odpowiedniej utylizacji próbek.
- Zestaw testowy zawiera wyroby pochodzenia zwierzęcego. Certyfikowana wiedza o pochodzeniu i/lub o stanie

sanitarnym zwierząt nie gwarantują braku przenoszonych patogenów. Dlatego zaleca się, aby te produkty były traktowane jako potencjalnie zakaźne. Posługując się nimi, należy przestrzegać standardowych środków ostrożności, np. unikać pokknięcia lub wdychania.

- Temperatury mogą wpływać na wyniki testu.
- Zużyte materiały testowe powinny być zutylizowane zgodnie z lokalnymi zaleceniami.

8. Pobieranie, przygotowywanie i przechowywanie próbek

Test NADAL® D-Dimer można wykonać z krwi pełnej (z nakłucia żyły lub palca) lub z osocza.

Pobieranie krwi pełnej z nakłucia palca

- Umyć dłoń pacjenta przy pomocy mydła i ciepłej wody, a następnie przemyć wacikiem nasączonym alkoholem. Pozostawić do osuszenia.
- Masować dłoń, nie dotykając przy tym miejsca nakłucia, w taki sposób, aby pocierać dłoń w kierunku opuszka palca środkowego lub serdecznego.
- Nakłuć skórę przy pomocy sterylnego nakłuwacza. Wytrząść pierwszą kroplę krwi.
- Pocierać ostrożnie dłoń od nadgarstka do powierzchni dłoni i do palca, tak aby w punkcie nakłucia wytworzyła się okrągła kropla.

Próbki krwi pełnej z palca powinny być przebadane bezpośrednio.

Próbki krwi pełnej z nakłucia żyły

Do przygotowania próbek pełnej krwi żylnej lub osocza należy użyć pojemników zawierających antykoagulant cytrynianowy.

Przeprowadzenie testu powinno nastąpić bezpośrednio po pobraniu próbki. Nie przechowywać próbek w temperaturze pokojowej przez dłuższy czas.

Krew żylną należy przechowywać w temperaturze 2-8°C, jeśli badanie jest wykonywane w ciągu 24 godzin od pobrania próbki.

Nie należy zamrażać próbek z krwi pełnej.

Próbki osocza

Jak najszybciej rozdzielić osocze z krwi, w celu uniknięcia hemolizy. Używać wyłącznie przejrzystych i niehemolitycznych próbek.

Przeprowadzenie testu powinno nastąpić bezpośrednio po pobraniu próbki. Nie przechowywać próbek w temperaturze pokojowej przez dłuższy czas. Próbki osocza mogą być przechowywane w temperaturze 2-8°C do 24 godzin. W celu dłuższego przechowywania próbki powinny być przechowywane w temperaturze poniżej -20°C.

Doprowadzić próbki do temperatury pokojowej przed badaniem. Zamrożone próbki powinny zostać całkowicie rozmrożone i dobrze wymieszane, przed rozpoczęciem testu. Próbki nie mogą być ponownie zamrażane i rozmrażane.

Jeśli próbki mają zostać wysłane, to powinny być pakowane zgodnie z obowiązującymi przepisami dotyczącymi transportu patogenów etiologicznych.

Próbki ikteryczne, lipemiczne, hemolityczne, lepkie, poddane obróbce cieplnej lub zanieczyszczone mogą powodować błędne wyniki testu.

9. Przeprowadzanie testu

Przed przeprowadzeniem testu, doprowadzić wszystkie testy, próbki i/ albo kontrole do temperatury pokojowej (15-30°C).

1. Wyciągnąć kasetę testową z opakowania foliowego i użyć ją tak szybko, jak to możliwe. Najlepsze wyniki zostają osiągnięte, gdy test przeprowadzony zostaje bezpośrednio po jego otwarciu. Oznaczyć kasetę testową danymi pacjenta oraz identyfikacją kontrolną.

2. Kasetę testową położyć na czystą i równą powierzchnię.

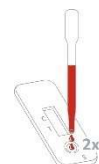
3. a) Dla próbek osocza:

Trzymać pipetę pionowo i dodać 1 kroplę próbki (ok. 25 µL) bezpośrednio do zagłębienia na próbkę (S) na kasiecie testowej.



b) Dla próbek krwi pełnej z nakłucia żyły:

Trzymać pipetę pionowo i dodać 2 krople (ok. 50 µL) próbki krwi pełnej do zagłębienia na próbkę (S) na kasiecie testowej.



c) Dla próbek krwi pełnej z nakłucia palca:

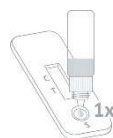
Ułożyć palec pacjenta w taki sposób, żeby kropla krwi znajdowała się dokładnie nad zagłębieniem na próbkę (S) na kasiecie testowej. Pozwolić opaść 1 zwisającej kropli krwi pełnej z nakłucia palca (ok. 50 µL) do środka zagłębienia na próbkę (S) na kasiecie testowej. **Należy unikać mocnego ściskania palca, ponieważ może to prowadzić do nieprawidłowych wyników testu.**



4. Odkręcić małą żółtą nakrętkę i odwrócić fiolkę z buforem do góry dnem. Trzymać pipetę pionowo i dodać 1 kroplę roztworu do zagłębienia na próbkę (S) na kasiecie testowej.



Unikać wytworzenia się pęcherzyków powietrza w zagłębieniu na próbkę (S) oraz nie aplikować roztworu do pola wyników.



5. Włączyć stoper.

Jeżeli test się rozpocznie, obserwować jak kolorowa ciecz wędruje wzdłuż membrany.



6. Poczekać na pojawienie się kolorowej/ owych linii. Wynik interpretować dokładnie po 10 minutach.

10. Interpretacja wyników

Pozytywny

Jedna kolorowa linia pojawi się w obszarze linii kontrolnej (C), druga kolorowa linia pojawi się w obszarze linii testowej (T).



Wskazówka:

Intensywność kolorów w obszarze linii testowej (T) może różnić się w zależności od stężenia analitów, które zawarte są w próbce. Każdy odcień w obszarze linii testowej (T), należy uznać za wynik dodatni. Należy mieć na uwadze, że jest to test jakościowy i nie można nim określać stężenia analitów w próbce.

Negatywny

W obszarze linii kontrolnej (C) pojawia się kolorowa linia. W obszarze linii testowej (T) nie pojawia się kolorowa linia.

Nieważny

Linia kontrolna (C) nie pojawia się. Wyniki testów, które po ustalonym czasie odczytu nie wytworzyły linii kontrolnej, muszą zostać odrzucone.

Należy sprawdzić przebieg procesu i powtórzyć badanie przy pomocy nowej kasety testowej. Jeżeli problem będzie występował nadal, nie używać już tego zestawu testowego i skontaktować się z dystrybutorem.

Niewystarczająca objętość próbki, przeterminowane testy lub niewłaściwy sposób użytkowania testu, są najprawdopodobniej przyczynami niepojawienia się linii kontrolnej.

**11. Kontrola jakości**

Test kasetowy zawiera wewnętrzną kontrolę procesową: pojawiająca się w obszarze linii kontrolnej (C) kolorowa linia, traktowana jest jako kontrola procesowa. Potwierdza ona dodanie wystarczającej ilości próbki, prawidłowe przeprowadzenie testu oraz wystarczające nasączenie membrany. Dobra praktyka laboratoryjna (GLP) zaleca stosowanie materiałów kontrolnych do oznaczania poprawnej wydajności zestawu testowego.

12. Ograniczenia testu

- Test NADAL® D-Dimer przeznaczony jest wyłącznie do profesjonalnej diagnostyki *in-vitro*. Test powinien być stosowany wyłącznie do jakościowego wykrywania D-dimerów w próbkach ludzkiej krwi pełnej lub osocza.
- Za pomocą tego testu jakościowego nie można określić ani wartości ilościowej, ani tempa wzrostu/spadku stężenia D-dimerów.
- Dokładność testu zależy od jakości próbki. Nieprawidłowe wyniki mogą wynikać z niewłaściwego pobierania lub przechowywania próbek (patrz punkt 8. „Pobieranie, przygotowywanie i przechowywanie próbek”).
- Niektóre próbki o niezwykle wysokich mianach przeciwciał heterofilnych lub czynników reumatoidalnych mogą zakłócać wyniki testu.
- Podobnie jak w przypadku wszystkich testów diagnostycznych, wszystkie wyniki powinny być analizowane w połączeniu z innymi informacjami klinicznymi dostępnymi dla lekarza, takimi jak Wells Score lub Geneva Score dla zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej. Wynik testu D-dimer jest wykorzystywany do określenia wyniku DIC, szczególnie w diagnostyce rozsianej koagulopatii wewnątrznaczyniowej.

- Wiarygodność (czułość) szybkich testów immunologicznych D-dimer u pacjentów ze średnim lub wysokim klinicznym prawdopodobieństwem zakrzepicy (wysoki wynik w skali Wellsa; ujemna wartość predykcyjna = 85,7%) jest niższa niż u pacjentów z niskim prawdopodobieństwem klinicznym (niski wynik w skali Wellsa; ujemna wartość predykcyjna = 99,5%). W przypadku średniego i wysokiego prawdopodobieństwa klinicznego zaleca się zatem badanie sonograficzne niezależnie od wyniku szybkiego testu. U pacjentów z niskim prawdopodobieństwem klinicznym (niski wynik w skali Wellsa) ujemny wynik może pomóc wykluczyć z bardzo wysokim prawdopodobieństwem rozsianą koagulopatię wewnątrznaczyniową, zakrzepicę żył głębokich i zatorowość płucną.
- Test NADAL® D-Dimer wykazuje jedynie obecność D-dimerów (≥ 500 ng/mL) w próbce i nie powinien być stosowany jako jedyne kryterium rozpoznania rozsianej koagulopatii wewnątrznaczyniowej, zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej. W celu postawienia diagnozy zaleca się wykonanie dalszych badań obrazowych, takich jak USG. Inne stany chorobowe, które również wiążą się z podwyższonymi wartościami D-dimerów, wymieniono w części "Wartości oczekiwane" (patrz punkt 2. "Wprowadzenie i znaczenie diagnostyczne").
- Ujemne wyniki testu D-dimer mogą również występować bardzo sporadycznie w przypadku zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej z powodu pewnych czynników, takich jak wiek lub lokalizacja zakrzepu lub leczenie heparyną. Fałszywie ujemne wyniki mogą wystąpić, jeśli próbka zostanie pobrana zbyt wcześnie po utworzeniu skrzepiny, jeśli test zostanie opóźniony o kilka dni lub jeśli próbka zostanie pobrana zbyt późno po wystąpieniu zawału zakrzepowo-zatorowego.
- Leczenie antykoagulantami przed pobraniem próbki może spowodować negatywny wynik testu, ponieważ zapobiega powiększaniu się skrzepiny. Podwyższone wartości D-dimer pomimo leczenia przeciwzakrzepowego wskazują jednak na utrzymujące się ryzyko zakrzepicy.

13. Charakterystyka testu**Właściwości kliniczne****Czułość i swoistość diagnostyczna**

Test NADAL® D-Dimer został oceniony na klinicznych próbkach osocza w porównaniu do ilościowej metody laboratoryjnej (test immunoturbidy-metryczny wzmocniony cząstkami).

Wyniki przedstawione zostały w poniższej tabeli:

		Ilościowa metoda laboratoryjna		
NADAL® D-Dimer Test		Pozytywny	Negatywny	Suma
	Pozytywny	89	5	94
	Negatywny	1	62	63
	Suma	90	67	157

Czułość diagnostyczna: 98,9% (94,0% - 100%)*

Swoistość diagnostyczna: 92,5% (83,4% - 97,5%)*

Ogólna zgodność: 96,2% (91,9% - 98,6%)*

*95% przedział ufności

Właściwości analityczne

Granica wykrywalności

Granica wykrywalności testu NADAL® D-Dimer wynosi 500 ng/mL (jednostek równoważnych fibrinogenowi): FEU).

Zakres pomiaru

Podczas testowania kontroli ze stężeniem D-dimer wynoszącym 50 000 ng/mL nie zaobserwowano zakłóceń w tworzeniu się linii T (efekt prozyny). Zakres pomiarowy testu wynosi zatem od 500 ng/mL do co najmniej 50 000 ng/mL.

Swoistość analityczna

Badanie interferencji

Próbki ujemne i dodatnie pod względem D-dimer (500 ng/mL) zawierające następujące substancje potencjalnie zakłócające w stężeniach wskazanych poniżej nie wykazywały zakłóceń w teście NADAL® D-Dimer: bilirubina do 0,2 g/L, lipidy całkowite do 15 g/L (w tym ok. 6 g/L cholesterolu całkowitego i 4,5 g/L trójglicerydów), białka całkowite w surowicy do 100 g/L (w tym ok. 55 g/L albumin, 35 g/L immunoglobulin), hemoglobina do 1 g/L, czynniki reumatoidalne do 200 IU/mL.

Precyzyjność

Powtarzalność

Powtarzalność została określona poprzez przetestowanie 10 powtórzeń próbek ujemnych i dodatnich pod względem D-dimer (0 ng/mL, 500 ng/mL i 1000 ng/mL). Testy zostały przeprowadzone przez jednego użytkownika przy użyciu jednej partii testów NADAL® D-Dimer. >99% próbek zostało prawidłowo oznaczonych (10/10 prawidłowych testów na stężenie, 95% przedział ufności: 88,4%-100%). Test NADAL® D-Dimer wykazał akceptowalną powtarzalność.

Odtwarzalność

Odtwarzalność została określona poprzez przetestowanie 10 powtórzeń próbek ujemnych i D-dimer dodatnich (0 ng/mL, 500 ng/mL i 1000 ng/mL). Testy przeprowadzono na 3 niezależnych partiach testów NADAL® D-Dimer. >99% próbek zostało oznaczonych poprawnie (30/30 prawidłowe testy na stężenie, 95% przedział ufności: 96,0%-100%). Test NADAL® D-Dimer wykazał akceptowalną odtwarzalność.

14. Powiadomienie o poważnych incydentach

W przypadku poważnych incydentów związanych z wykonywaniem testu NADAL® D-Dimer należy niezwłocznie poinformować nal von minden GmbH i właściwy organ. Jeśli to możliwe, **nie wyrzucać** użytego testu i odpowiednich części zestawu testowego.

15. Bibliografia

1. Dempfle, Carl-Erik (2005): Bestimmung des D-dimer-Antigens in der klinischen Routine, Deutsches Ärzteblatt Jg. 102, Heft 7, 18. Februar 2005: A428-A432.
2. Fritscher, Claudia (2007): Bedeutung der D-dimer Untersuchung in der Diagnostik der tiefen Beinvenenthrombose, Labor Aktuell Nr.7/2007, 1-8.
3. Brill-Edwards P, Lee A. D-dimer testing in the diagnosis of acute venous thromboembolism. Thromb Haemost. 1999 Aug; 82(2):688-94.
4. Blackwell Publishing Ltd. (2004): The diagnosis of deep vein thrombosis in symptomatic outpatients and the potential for clinical assessment and D-dimer assays to reduce the need for diagnostic imaging, British Journal of Haematology, 124, 15-25.
5. Thomas, Lothar (2008): Labor und Diagnose: Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik, TH-Books Verlagsgesellschaft mbH, Frankfurt/Main, 7.Auflage, 2008.
6. Chapin JC, Hajjar KA. Fibrinolysis and the control of blood coagulation. Blood Rev. 2015 Jan;29(1):17-24.
7. Scarvellis D, Wells PS. Diagnosis and treatment of deep-vein thrombosis. CMAJ. 2006 Oct 24;175(9):1087-92.

8. Keeling DM, Mackie IJ, Moody A, Watson HG; Haemostasis and Thrombosis Task Force of the British Committee for Standards in Haematology. The diagnosis of deep vein thrombosis in symptomatic outpatients and the potential for clinical assessment and D-dimer assays to reduce the need for diagnostic imaging. Br J Haematol. 2004 Jan;124(1):15-25.
9. Crawford F, Andras A, Welch K, Sheares K, Keeling D, Chappell FM. D-dimer test for excluding the diagnosis of pulmonary embolism. Cochrane Database Syst Rev. 2016 Aug 5;2016(8):CD010864.
10. Bounameaux H, Cirafici P, de Moerloose P, Schneider PA, Slosman D, Reber G, Unger PF. Measurement of D-dimer in plasma as diagnostic aid in suspected pulmonary embolism. Lancet. 1991 Jan 26;337(8735):196-200.
11. Levi M, Toh CH, Thachil J, Watson HG. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. British Committee for Standards in Haematology. Br J Haematol. 2009 Apr; 145(1):24-33.
12. Schutte T, Thijs A, Smulders YM. Never ignore extremely elevated D-dimer levels: they are specific for serious illness. Neth J Med. 2016 Dec;74(10):443-448.
13. Hunt FA, Rylatt DB, Hart RA, Bundesen PG. Serum crosslinked fibrin (XDP) and fibrinogen/fibrin degradation products (FDP) in disorders associated with activation of the coagulation or fibrinolytic systems. Br J Haematol. 1985 Aug;60(4):715-22.
14. Francis RB Jr. Elevated fibrin D-dimer fragment in sickle cell anemia: evidence for activation of coagulation during the steady state as well as in painful crisis. Haemostasis. 1989;19(2):105-11.
15. Tita-Nwa F, Bos A, Adjei A, Ershler WB, Longo LD, Ferrucci L. Correlates of D-dimer in older persons. Aging Clin Exp Res. 2010 Feb;22(1):20-3.
16. Nolan TE, Smith RP, Devoe LD. Maternal plasma D-dimer levels in normal and complicated pregnancies. Obstet Gynecol. 1993 Feb;81(2):235-8.

Rev. 0, 2024-01-26 AM

1. Utilização Prevista

O teste NADAL® D-Dimer é um imunoensaio cromatográfico de fluxo lateral para a detecção qualitativa do Dímero-D em amostras de sangue total ou plasma. O teste é utilizado como auxiliar no diagnóstico em caso de suspeita de coagulação intravascular disseminada (DIC), trombose venosa profunda (DVT) e embolia pulmonar (PE) (ver secção 12 'Limitações'). O procedimento de teste não é automatizado e não requer treino ou qualificação especial. O teste NADAL® D-Dimer foi concebido apenas para utilização profissional.

2. Introdução e Significado Clínico

Durante o processo de coagulação do sangue, o fibrogénio é convertido em fibrina através da ativação da trombina. Os monómeros de fibrina resultantes polimerizam para formarem um gel solúvel de fibrina sem ligações cruzadas. O gel de fibrina é então convertido em fibrina com ligações cruzadas através do fator ativado XIII da trombina para formar um coágulo de fibrina insolúvel. A produção de plasmina, a maior enzima trombolítica, é acionada quando um coágulo de fibrina é formado. Apesar do fibrogénio e a fibrina serem ambos clivados pela enzima fibrinolítica (plasmina) em produtos de degradação, apenas aqueles de fibrina com ligações cruzadas contêm Dímero-D. Estes são conhecidos como produtos de degradação da fibrina com ligações cruzadas. Deste modo, os derivados de fibrina contendo Dímero-D no sangue humano ou no plasma, são marcadores específicos da fibrinólise.

Valores esperados

Elevados níveis de Dímero-D (≥ 500 ng/mL) são um indicador de fibrinólise ativa e é detetada em pacientes com coagulação intravascular disseminada, trombose venosa profunda e embolia pulmonar. Elevados níveis de Dímero-D podem também ser detetados em pacientes que foram submetidos a cirurgia ou sofreram traumatismos, assim como aqueles com doença falciforme, doença hepática, infeção grave, sépsis, inflamação, malignidade e em idosos. Os níveis de Dímero-D também aumentam durante uma gravidez normal, embora níveis muito elevados são associados a complicações.

3. Princípio do Teste

O teste NADAL® D-Dimer permite a detecção do Dímero-D através da interpretação visual do desenvolvimento de cor na tira de teste interna. Os anticorpos de Dímero-D são imobilizados na região de linha de teste (T) da membrana. Durante o teste, a amostra reage com os anticorpos anti-Dímero-D que estão conjugados com as partículas coloridas e pré-revestidos na almofada conjugada da cassete de teste. A mistura migra então ao longo da membrana por ação capilar e interage com os reagentes na membrana. Se existir um número suficiente de Dímero-D na amostra, uma linha colorida se desenvolverá na região da linha de teste (T) da membrana. A presença desta linha colorida indica um resultado positivo, enquanto a sua ausência indica um resultado negativo. A formação de uma linha colorida na região da linha de controlo (C) serve como procedimento de controlo, indicando que foi adicionado um volume apropriado de amostra e que ocorreu absorção na membrana.

4. Reagentes e Materiais Fornecidos

- 5/10 cassetes de teste NADAL® D-Dimer, incl. pipetas descartáveis (25 µL)
- 1 solução tampão 'Buffer' (3 mL)*
- 1 folheto informativo

*O tampão fosfato-salino (PBS) contém o seguinte conservante: azida de sódio: <0,1%

5. Materiais Adicionais Necessários

- Recipientes de recolha de amostras (adequados ao material de amostra a ser testado)
- Centrífuga (apenas para amostras de plasma)
- Compressas com álcool
- Lancetas (apenas para amostras de sangue total por punção no dedo)
- Cronómetro

6. Armazenamento e Estabilidade

Os kits de teste devem ser armazenados entre 2-30°C até à data de validade indicada. As cassetes de teste são estáveis até à data de validade indicada no invólucro. As cassetes de teste devem permanecer no invólucro selado até à sua utilização. Não congelar os kits de teste. Não utilizar os testes para além da data de validade indicada na embalagem. Devem ser tomados cuidados de modo a proteger os componentes do kit de teste de contaminação. Não utilizar os componentes do kit de teste se existir evidência de contaminação microbiana ou humidade. A contaminação biológica de equipamentos de distribuição, recipientes ou reagentes pode conduzir a resultados imprecisos.

7. Avisos e Precauções

- Apenas para utilização profissional de diagnóstico *in-vitro*.
- Ler atentamente todas as instruções antes de realizar o teste.
- Não utilizar o teste após a data de validade indicada na embalagem.
- Não utilizar os componentes do kit de teste se a embalagem se encontrar danificada.
- Os testes são apenas para utilização única.
- Não adicionar amostras à área de reação (área de resultado).
- De modo a evitar contaminação, não tocar na área de reação (área de resultado).
- Evitar contaminação cruzada de amostras utilizando um recipiente de recolha de amostra novo para cada amostra obtida.
- Não substituir ou misturar componentes de diferentes kits de teste.
- Não utilizar a solução tampão se estiver sem cor ou turva. A ausência de cor ou turvação pode ser um sinal de contaminação microbiana.
- Não comer, beber ou fumar na área de manuseamento de amostras e kits de testes.
- Utilizar vestuário de proteção como bata, luvas descartáveis e proteção ocular durante o manuseamento das amostras.
- Manusear todas as amostras como potenciais agentes infecciosos. Tomar conhecimento sobre as regulamentações estabelecidas respeitantes a riscos micro-

biólogicos durante todos os procedimentos e respeitar as diretrizes padrão para o descarte apropriado das amostras.

- O kit de teste contém produtos de origem animal. O certificado de origem e/ou estado sanitário dos animais não garantem completamente a ausência de agentes patogênicos transmissíveis. Portanto, é recomendado que todos estes produtos sejam tratados como potencialmente infecciosos e manuseados de acordo com as precauções de segurança habituais (exemplo, não ingerir ou inalar).
- A temperatura pode afetar adversamente os resultados de teste.
- Os materiais de teste utilizados devem ser descartados de acordo com as regulamentações locais.

8. Recolha e Preparação da Amostra

O teste NADAL® D-Dimer pode ser realizado utilizando sangue total (por punção venosa ou picada no dedo) ou plasma.

Para a coleta de amostras de sangue total por punção no dedo:

- Lavar a mão do paciente com sabão e água morna ou limpar com uma compressa com álcool. Deixar secar.
- Massajar a mão sem tocar no local da punção, esfregando ao longo da mão em direção à ponta do dedo médio ou anelar.
- Puncionar a pele com uma lanceta estéril. Limpar a primeira gota de sangue.
- Esfregar suavemente do pulso para a palma da mão e, em seguida, para o dedo para formar uma gota de sangue arredondada no local da punção.

A amostra de sangue através de picada no dedo deve ser testada imediatamente.

Amostras de sangue total por punção venosa

Devem ser utilizados recipientes contendo anticoagulante de citrato para a preparação de amostras de sangue total venoso ou plasma.

O teste deve ser realizado imediatamente após a recolha da amostra. Não deixar as amostras à temperatura ambiente por um período de tempo prolongado.

Se o teste for realizado dentro de 24 horas após a recolha da amostra, o sangue total colhido por punção venosa deve ser armazenado entre 2-8°C.

Não congelar as amostras de sangue total.

Amostras de plasma

Separar o plasma do sangue o mais rapidamente possível para evitar hemólise. Utilizar apenas amostras limpas, não hemolizadas.

O teste deve ser realizado imediatamente após a recolha da amostra. Não deixar as amostras à temperatura ambiente por um período de tempo prolongado. As amostras de plasma podem ser armazenadas até 24 horas a uma temperatura entre 2-8°C. Para um armazenamento a longo prazo, as amostras deverão ser congeladas a -20°C.

As amostras devem estar à temperatura ambiente quando realizar o teste. As amostras congeladas deverão encontrar-se completamente descongeladas e bem misturadas antes de

realizar o teste. As amostras não devem ser congeladas e descongeladas repetidamente.

Se as amostras forem transportadas, deverão ser embaladas de acordo com as regulamentações locais para o transporte de agentes etiológicos.

As amostras ictericas, lipemicas, hemolizadas, viscosas, aquecidas e contaminadas poderão levar a resultados incorretos.

9. Procedimento do Teste

Colocar os testes, amostras, solução tampão e/ou controles à temperatura ambiente (15-30°C) antes da sua utilização.

1. Retirar a cassette de teste do invólucro e utilizar o mais rapidamente possível. Serão obtidos melhores resultados se o teste for realizado imediatamente após a abertura do invólucro. Identificar a cassette de teste com a identificação do paciente ou de controle.
2. Colocar a cassette de teste numa superfície limpa e nivelada.

3. a) Para amostras de plasma:

Segurando a pipeta verticalmente, transferir 1 gota (aproximadamente 25 µL) de amostra de plasma para o poço de amostra (S) da cassette de teste.



b) Para amostras de sangue total por punção venosa:

Segurando a pipeta verticalmente, transferir 2 gotas (aproximadamente 50 µL) de amostra de sangue total para o poço de amostra (S) da cassette de teste.



c) Para amostras de sangue total por punção no dedo:

Posicionar o dedo do paciente de modo a que uma gota de sangue esteja exatamente por cima do poço de amostra (S) da cassette de teste. Permitir que 1 gota suspensa de sangue total da picada no dedo (aproximadamente 50 µL) caia no centro do poço de amostra (S) da cassette de teste. **Evitar apertar o dedo, uma vez que pode levar a resultados de teste imprecisos.**



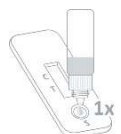
4. Desenroskar a pequena tampa amarela e inverter o frasco de solução tampão. Segurando verticalmente, transferir 1 gota de solução tampão ao poço de amostra (S).



Evitar a formação de bolhas de ar no poço de amostra (S) e não adicionar qualquer solução na área de resultado.

5. Iniciar o cronómetro.

À medida que o teste é iniciado, irá observar um líquido colorido a migrar ao longo da membrana.



6. Esperar pelo aparecimento da(s) linha(s) colorida(s). Ler o resultado do teste após exatamente 10 minutos.



10. Interpretação do Resultado

Positivo:

Desenvolve-se uma linha colorida na região da linha de controlo (C) e uma outra linha colorida na região da linha de teste (T).



Nota: A intensidade da cor na região da linha de teste (T) pode variar, dependendo da concentração do analito presente na amostra. Qualquer sombra de cor na região da linha de teste (T) deve ser considerada um positivo. Note que este é apenas um teste qualitativo e não pode ser determinada a concentração do analito na amostra.

Negativo:

Uma linha colorida desenvolve-se na região da linha de controlo (C). Não se desenvolve linha na região da linha de teste (T).



Inválido:

Não surge a linha de controlo (C). Resultados de qualquer teste no qual não tenha surgido uma linha de controlo no tempo especificado deverão ser descartados.



Por favor rever o procedimento e repetir o teste com uma nova cassete de teste. Se o problema persistir, interromper a utilização do kit de teste e contactar o distribuidor.

As razões mais prováveis para um resultado inválido são o volume da amostra insuficiente, erros de processo ou testes expirados.

11. Controlo de Qualidade

Um procedimento de controlo interno encontra-se incluído na cassete de teste:

A linha colorida que aparece na região da linha de controlo (C), é considerada um procedimento de controlo interno. Esta confirma um volume de amostra suficiente, um procedimento técnico correto e absorção adequada da membrana.

As *Boas Práticas Laboratoriais (BPL)* recomendam a utilização de materiais de controlo externos para garantir um desempenho apropriado do kit de teste.

12. Limitações

- O teste NADAL® D-Dimer é apenas para utilização profissional de diagnóstico *in-vitro*. O teste deve ser utilizado apenas para a deteção qualitativa do Dímero-D nas amostras de sangue total ou plasma humanos.
- Nem o valor quantitativo nem a taxa de aumento/diminuição na concentração de Dímero-D podem ser determinados por este teste qualitativo.
- A precisão do teste depende da qualidade da amostra. Podem ocorrer resultados de teste imprecisos devido à

recolha inapropriada das amostras ou armazenamento (ver secção 8 'Recolha e Preparação da Amostra').

- Algumas amostras contendo títulos excecionalmente elevados de anticorpos heterófilos ou fatores reumatóides podem afetar os resultados de teste.
- Assim como todos os testes de diagnóstico, todos os resultados devem ser interpretados por um médico em conjunto com outra informação clínica disponível, tal como o resultado da escala de Wells ou a escala de Genebra para trombose venosa profunda ou embolia pulmonar. No contexto do diagnóstico da coagulação intravascular disseminada em particular, o resultado do teste Dímero-D é utilizado para determinar a escala DIC.
- A fiabilidade (sensibilidade) dos testes rápidos imunológicos Dímero-D em pacientes com uma probabilidade clínica intermédia ou elevada de trombose (classificação elevada de Wells; valor preditivo negativo = 85,7%) é inferior à de pacientes com probabilidade clínica baixa (classificação baixa de Wells; valor preditivo negativo = 99,5%). Portanto, em caso de probabilidade clínica intermédia e elevada, é recomendado um exame sonográfico independentemente do resultado do teste rápido. Em pacientes com probabilidade clínica baixa (classificação baixa de Wells), um resultado negativo pode ajudar a descartar coagulação intravascular disseminada, trombose venosa e embolia pulmonar com uma probabilidade muito elevada.
- O teste NADAL® D-Dimer deteta apenas a presença do Dímero-D (≥ 500 ng/mL) em amostras e não deve ser utilizado como critério único para o diagnóstico de coagulação intravascular disseminada, trombose venosa profunda ou embolia pulmonar. É no entanto recomendado utilizar outros exames de diagnóstico de imagem, tal como ultrassom, para o diagnóstico. Outras condições clínicas também associadas a elevados valores de Dímero-D estão listadas em 'Valores esperados' (ver secção 2 'Introdução e Significado Clínico').
- Devido a certos fatores, tais como idade, localização do coágulo ou após tratamento com heparina, podem ocorrer ocasionalmente resultados de teste negativos para o Dímero-D, até mesmo em casos de trombose venosa profunda ou embolia pulmonar. Podem ocorrer resultados falsos negativos se a amostra tiver sido colhida muito cedo, após a formação de um trombo, se o teste tiver sido adiado por vários dias ou se a amostra for colhida tarde demais após a ocorrência do enfarte tromboembólico.
- O tratamento com anticoagulantes antes da colheita da amostra pode causar um resultado de teste negativo porque evita o aumento do trombo. Elevados níveis de Dímero-D, apesar de tratamento com anticoagulantes, indicam pelo contrário, um risco contínuo de trombose.

13. Características de Desempenho

Desempenho clínico

Sensibilidade e especificidade do diagnóstico

O teste NADAL® D-Dimer foi avaliado utilizando amostras clínicas de plasma em comparação com um método laboratorial quantitativo (ensaio imunoturbidimétrico aprimorado por partículas).



Os resultados encontram-se na seguinte tabela:

		Método laboratorial quantitativo		
Teste NADAL® D-Dimer		Positivo	Negativo	Total
	Positivo	89	5	94
	Negativo	1	62	63
	Total	90	67	157

Sensibilidade do diagnóstico: 98,9% (94,0% - 100%)*

Especificidade do diagnóstico: 92,5% (83,4% - 97,5%)*

Concordância geral: 96,2% (91,9% - 98,6%)*

*95% de intervalo de confiança

Desempenho analítico

Limite de detecção

O limite de detecção do teste NADAL® D-Dimer é 500 ng/mL (limites equivalentes de fibrogénio: FEU).

Alcance de medição

Não foram observados efeitos adversos na formação da linha-T (efeito prozona) ao testar controlos contendo concentrações de Dímero-D tão elevadas quanto 50 000 ng/mL. No entanto, o alcance de medição do teste está entre 500 ng/mL e pelo menos 50 000 ng/mL.

Especificidade analítica

Estudo de interferências

Amostras negativas e positivas de Dímero-D (500 ng/mL) contendo substâncias potencialmente interferentes nas concentrações listadas abaixo, não demonstraram interferência com o teste NADAL® D-Dimer:

Bilirrubina até 0,2 g/L, lípidos totais até 15 g/L (compreendendo aproximadamente 6 g/L de colesterol total e 4,5 g/L de triglicérideos), proteínas de soro total até 100 g/L (compreendendo aproximadamente 55 g/L de albumina, 35 g/L de imunoglobulinas), hemoglobina até 1 g/L, fatores reumatóides (RF) até 200 IU/mL.

Precisão

Repetibilidade

A repetibilidade foi estabelecida ao testar 10 replicados de amostras positivas e negativas de Dímero-D (0 ng/mL, 500 ng/mL e 1000 ng/mL). O teste foi realizado por um operado utilizando um lote de teste NADAL® D-Dimer. >99% das amostras foram corretamente identificadas (10/10 testes corretos por concentração, 95% intervalo de confiança: 88,4%-100%). O teste NADAL® D-Dimer demonstrou repetibilidade aceitável.

Reprodutibilidade

A reprodutibilidade foi estabelecida ao testar 10 replicados de amostras positivas e negativas de Dímero-D (0 ng/mL, 500 ng/mL e 1000 ng/mL). O teste foi realizado utilizando 3 lotes independentes de teste NADAL® D-Dimer. >99% das amostras foram corretamente identificadas (30/30 testes corretos por concentração, 95% intervalo de confiança: 96,0%-100%). O teste NADAL® D-Dimer demonstrou reprodutibilidade aceitável.

14. Comunicação de Incidentes Graves

Em caso de incidentes graves relacionados com o desempenho do teste NADAL® D-Dimer, por favor informe a nal von minden GmbH e a autoridade competente imediatamente. Se

possível, não descartar o teste utilizado e os componentes do kit de teste correspondentes.

15. Referências

1. Dempfle, Carl-Erik (2005): Bestimmung des D-dimer-Antigens in der klinischen Routine, Deutsches Ärzteblatt Jg. 102, Heft 7, 18. Februar 2005: A428-A432.

2. Fritscher, Claudia (2007): Bedeutung der D-dimer Untersuchung in der Diagnostik der tiefen Beinvenenthrombose, Labor Aktuell Nr.7/2007, 1-8.

3. Brill-Edwards P, Lee A. D-dimer testing in the diagnosis of acute venous thromboembolism. Thromb Haemost. 1999 Aug; 82(2):688-94.

4. Blackwell Publishing Ltd. (2004): The diagnosis of deep vein thrombosis in symptomatic outpatients and the potential for clinical assessment and D-dimer assays to reduce the need for diagnostic imaging, British Journal of Haematology, 124, 15-25.

5. Thomas, Lothar (2008): Labor und Diagnose: Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik, TH-Books Verlagsgesellschaft mbH, Frankfurt/Main, 7.Auflage, 2008.

6. Chapin JC, Hajjar KA. Fibrinolysis and the control of blood coagulation. Blood Rev. 2015 Jan;29(1):17-24.

7. Scarvelis D, Wells PS. Diagnosis and treatment of deep-vein thrombosis. CMAJ. 2006 Oct 24;175(9):1087-92.

8. Keeling DM, Mackie IJ, Moody A, Watson HG; Haemostasis and Thrombosis Task Force of the British Committee for Standards in Haematology. The diagnosis of deep vein thrombosis in symptomatic outpatients and the potential for clinical assessment and D-dimer assays to reduce the need for diagnostic imaging. Br J Haematol. 2004 Jan;124(1):15-25.

9. Crawford F, Andras A, Welch K, Sheares K, Keeling D, Chappell FM. D-dimer test for excluding the diagnosis of pulmonary embolism. Cochrane Database Syst Rev. 2016 Aug 5;2016(8):CD010864.

10. Bounameaux H, Cirafici P, de Moerloose P, Schneider PA, Slosman D, Reber G, Unger PF. Measurement of D-dimer in plasma as diagnostic aid in suspected pulmonary embolism. Lancet. 1991 Jan 26;337(8735):196-200.

11. Levi M, Toh CH, Thachil J, Watson HG. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. British Committee for Standards in Haematology. Br J Haematol. 2009 Apr; 145(1):24-33.

12. Schutte T, Thijs A, Smulders YM. Never ignore extremely elevated D-dimer levels: they are specific for serious illness. Neth J Med. 2016 Dec;74(10):443-448.

13. Hunt FA, Rylatt DB, Hart RA, Bundesen PG. Serum crosslinked fibrin (XDP) and fibrinogen/fibrin degradation products (FDP) in disorders associated with activation of the coagulation or fibrinolytic systems. Br J Haematol. 1985 Aug;60(4):715-22.

14. Francis RB Jr. Elevated fibrin D-dimer fragment in sickle cell anemia: evidence for activation of coagulation during the steady state as well as in painful crisis. Haemostasis. 1989;19(2):105-11.

15. Tita-Nwa F, Bos A, Adjei A, Ershler WB, Longo DL, Ferrucci L. Correlates of D-dimer in older persons. Aging Clin Exp Res. 2010 Feb;22(1):20-3.

16. Nolan TE, Smith RP, Devoe LD. Maternal plasma D-dimer levels in normal and complicated pregnancies. Obstet Gynecol. 1993 Feb;81(2):235-8.

Rev. 0, 2024-01-26 AS

1. Účel použití

Test NADAL® D-Dimer je imunochromatografický test s laterálním tokem pro kvalitativní detekci D-dimeru ve vzorcích lidské plné krve a plazmy. Test slouží jako pomůcka ke stanovení diagnózy v případech podezření na diseminovanou intravaskulární koagulaci (DIC), hlubokou žilní trombózu (DVT) a plicní embolii (PE) (viz kapitola 12 „Omezení“). Provedení testu není automatizované a pro jeho provedení není nutné žádné speciální školení nebo kvalifikace. Test NADAL® D-Dimer je určen pouze k profesionálnímu použití.

2. Úvod a klinický význam

Během procesu srážení krve se fibrinogen přeměňuje na fibrin aktivací trombinu. Vzniklé fibrinové monomery polymerují a vytvářejí rozpustný gel nezesíťovaného fibrinu. Tento fibrinový gel je pak trombinem aktivovaným faktorem XIII přeměněn na zesíťovaný fibrin a vytvoří nerozpustnou fibrinovou sraženinu. Když se vytvoří fibrinová sraženina, spustí se produkce plazminu, hlavního enzymu rozpouštějícího sraženiny. Ačkoli jsou fibrinogen i fibrin štěpeny fibrinolytickým enzymem (plazminem) na degradační produkty, pouze ty ze zesíťovaného fibrinu obsahují D-dimer. Tyto jsou označovány jako produkty degradace zesíťovaného fibrinu. Proto jsou deriváty fibrinu obsahující D-dimer v lidské krvi nebo plazmě specifickým markerem fibrinolýzy.

Očekávané hodnoty

Zvýšené hladiny D-dimeru (≥ 500 ng/mL) jsou známkou aktivní fibrinolýzy a jsou detekovány u pacientů s diseminovanou intravaskulární koagulací, hlubokou žilní trombózou a plicní embolií. Kromě toho lze zvýšené hladiny D-dimeru detekovat také u osob po operaci nebo úrazu, u osob se srpkovitou anémií, s onemocněním jater, se závažnou infekcí, sepsí, zánětem, malignitou a u starších osob. Hladiny D-dimeru se zvyšují i v průběhu normálního těhotenství, avšak velmi vysoké hladiny jsou spojeny s komplikací.

3. Princip testu

Test NADAL® D-Dimer umožňuje detekci D-dimeru prostřednictvím vizuální interpretace barevných změn na vnitřním testovacím proužku. Protilátky proti D-dimeru jsou imobilizovány na membráně v oblasti testovací linie. Během testu reaguje vzorek s protilátkami proti D-dimeru, které jsou konjugovány s barevnými částicemi a předem naneseny na konjuganční podložku testovací kazety. Směs poté dále putuje membránou působením kapilárních sil a reaguje s činidly na membráně. Pokud je ve vzorku dostatečné množství D-dimeru, zobrazí se barevná linie v oblasti testovací linie (T) na membráně. Zobrazení této barevné linie poukazuje na pozitivní výsledek, zatímco její nezobrazení svědčí o výsledku negativním. Zobrazení barevné linie v oblasti kontrolní linie (C) slouží jako procedurální kontrola a indikuje, že bylo přidáno dostatečné množství vzorku a že došlo k promočení membrány.

4. Činidla a dodávané materiály

- 5/10 NADAL® D-Dimer testovacích kazet, vč. jednorázových pipet (25 µL)
- 1 pufr "Buffer" (3 mL)*
- 1 návod k použití

*Fosfátem pufovaný fyziologický roztok (PBS) obsahuje následující konzervanty: azid sodný: < 0,1 %

5. Další potřebné materiály

- Nádoby pro odběr vzorku (vhodné pro testovaný vzorek)
- Odšťavňovač (pouze pro vzorky plazmy)
- Alkoholové tampóny
- Lancety (pouze pro vzorky plné krve z prstu)
- Stopky

6. Skladování a trvanlivost

Testovací sady by měly být skladovány při 2-30°C do data expirace. Testovací kazety jsou trvanlivé až do data expirace vytištěného na ochranné fólii. Testovací kazety by do doby použití měly zůstat v zapečetěné ochranné fólii. Testovací sady nezmrazujte. Testy nepoužívejte po uplynutí data expirace uvedeného na obalu. Dbejte na to, aby nedošlo ke kontaminaci komponentů sady. Komponenty testovacích sad nepoužívejte, pokud existuje podezření, že došlo k mikrobiální kontaminaci nebo sražení. Biologická kontaminace pipet, nádob nebo činidel může vést k nesprávným výsledkům.

7. Varování a bezpečnostní opatření

- Pouze pro profesionální *in-vitro* diagnostiku.
- Před testováním si pečlivě přečtěte celý návod k použití.
- Test nepoužívejte po uplynutí data expirace uvedeného na obalu.
- Nepoužívejte komponenty testovací sady, je-li primární obal poškozen.
- Testy jsou určeny pouze k jednorázovému použití.
- Nenášejte vzorek do reakční oblasti (výsledková oblast).
- Nedotýkejte se reakční oblasti (výsledková oblast), aby nedošlo ke kontaminaci.
- Pro každý vzorek používejte novou nádobu, aby se zabránilo křížové kontaminaci vzorků.
- Nezaměňujte a nemíchejte komponenty z různých testovacích sad.
- Nepoužívejte pufr, pokud je zbarvený nebo zakalený. Zbarvení nebo zakalení může být známkou mikrobiální kontaminace.
- Nejezte, nepijte ani nekuřte v místě, kde se zachází se vzorky a testovacími sadami.
- Během testování vzorků používejte ochranný oděv jako laboratorní plášť, jednorázové rukavice a ochranné brýle.
- Se všemi vzorky zacházejte jako s potenciálně infekčními. V průběhu všech testovacích kroků dodržujte zavedená opatření pro prevenci mikrobiologických rizik a řiďte se standardními předpisy pro správnou likvidaci vzorků.
- Testovací sada obsahuje produkty živočišného původu. Znalost původu a/nebo zdravotního stavu zvířat doložená certifikátem zcela nezaručuje absenci přenosných patogenů. Je tudíž doporučeno s těmito produkty zacházet jako s potenciálně infekčními a dle běžných bezpečnostních opatření (např. nepolykejte nebo nevedchujte).
- Teplota může nepříznivě ovlivnit výsledky testu.
- Použité testovací materiály by měly být zlikvidovány v souladu s místními předpisy.

8. Odběr a příprava vzorku

Test NADAL® D-Dimer může být proveden se vzorky plné krve (venózní nebo z prstu) nebo plazmy.

Odběr vzorku plné krve z prstu:

- Umyjte pacientovu ruku pomocí mýdla a teplé vody nebo ji očistěte alkoholovým tampónem. Nechte oschnout.
- Masírujte ruku a třete ji směrem k břišku prostředníčku nebo prsteníčku, aniž byste se dotkli místa vpichu.
- Propíchněte pokožku pomocí sterilní lancety. První kapku krve setřete.
- Opatrně třete ruku od zápěstí k dlani a poté k prstu a vytvořte kulatou kapku krve na místě vpichu.

Plná krev z prstu by měla být testována okamžitě.

Vzorky plné krve odebrané venepunkcí

Pro přípravu vzorků venózní plné krve nebo plazmy by měly být použity nádoby obsahující antikoagulační citrát.

Testování by mělo proběhnout ihned po odběru vzorku. Nenechávejte vzorky po delší dobu při pokojové teplotě.

Pokud bude test proveden do 24 hodin od odběru vzorku, měla by být plná krev odebraná venepunkcí skladována při teplotě 2-8°C.

Vzorky plné krve nezmrazujte.

Vzorky plazmy

Oddělte plazmu od krve co nejdříve, aby se předešlo hemolýze. Používejte pouze čisté, nehemolyzované vzorky.

Testování by mělo proběhnout ihned po odběru vzorku. Nenechávejte vzorky po delší dobu při pokojové teplotě. Vzorky plazmy mohou být skladovány při teplotě 2-8°C po dobu nejdéle 24 hodin. V případě dlouhodobého skladování udržujte vzorky při teplotě -20°C.

Před testováním nechte vzorky dosáhnout pokojové teploty. Zmrazené vzorky by měly být před testováním řádně rozmrazeny a promíchány. Vzorky opakovaně nezmrazujte a nerozmrazujte.

Pokud jsou vzorky přepravováni, měly by být zabalené v souladu s místními předpisy pro přepravu etiologických agens.

Ikterické, lipemické, hemolyzované, viskózní, tepelně ošetřené a kontaminované vzorky mohou způsobit chybné výsledky.

9. Provedení testu

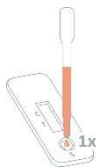
Testy, vzorky, pufr a/nebo kontroly nechte před testováním dosáhnout pokojové teploty (15-30°C).

1. Testovací kazetu vyjměte ze zapečetěné fólie a použijte ji co nejdříve. Nejlepších výsledků dosáhnete, pokud test provedete okamžitě po otevření zapečetěné fólie. Vyznačte na testovací kazetu identifikaci pacienta nebo kontroly.

2. Položte testovací kazetu na čistou a rovnou plochu.

3. **a) Pro vzorky plazmy:**

Držte pipetu svisle, přeneste 1 kapku (cca 25 µL) vzorku plazmy do otvoru pro vzorek (S) na testovací kazetě.

**b) Pro vzorky plné krve odebrané venepunkcí:**

Držte pipetu svisle, přeneste 2 kapky (cca 50 µL) vzorku plné krve do otvoru pro vzorek (S) na testovací kazetě.

c) Pro vzorky plné krve z prstu:

Pacientův prst nastavte tak, aby kapka krve byla přímo nad otvorem pro vzorek (S) na testovací kazetě. Nakapejte 1 visící kapku plné krve z prstu (cca 50 µL) do středu otvoru pro vzorek (S) na testovací kazetě.

Vyvarujte se stlačování prstů, mohlo by to vést k nepřesným výsledkům.

4. Odšroubujte malé žluté víčko a obraťte lahvičku s pufrům. Držte ji svisle, přeneste 1 kapku pufru do otvoru pro vzorek (S).

Zamezte utváření bublin v otvoru pro vzorek (S) a nepřidávejte žádný roztok do výsledkové oblasti.

5. Spusťte stopky.

Když se spustí testovací proces, uvidíte barevnou kapalinu vzlínat podél membrány.

6. Vyčkejte, dokud se nezobrazí barevná/barevné linie. Výsledek odečtěte přesně po 10 minutách.

**10. Vyhodnocení výsledků****Pozitivní:**

Jedna barevná linie se objeví v oblasti kontrolní linie (C) a druhá barevná linie se objeví v oblasti testovací linie (T).



Poznámka: Intenzita barvy v oblasti testovací linie (T) se může lišit v závislosti na koncentraci analytu přítomného ve vzorku. Každý barevný odstín v oblasti testovací linie (T) by měl být vyhodnocen jako pozitivní. Mějte na vědomí, že se jedná pouze o kvalitativní test, který neurčuje koncentraci analytu ve vzorku.

Negativní:

Barevná linie se objeví v oblasti kontrolní linie (C). Žádná linie se neobjeví v oblasti testovací linie (T).

**Neplatný:**

Nezobrazí se kontrolní linie (C). Výsledky jakéhokoliv testu, na kterém se ve stanoveném čase pro odečítání výsledků nezobrazila kontrolní linie, musí být znehodnoceny.

Revidujte prosím postup a zopakujte test s novou testovací kazetou. Pokud problém přetrvává, přestaňte ihned používat testovací sadu a kontaktujte Vašeho distributora.



Nedostatečné množství vzorku, nesprávné provedení testu nebo prošlý test jsou nejpravděpodobnější důvody k nezobrazení kontrolní linie.

11. Kontrola kvality

Součástí testovací kazety je interní procedurální kontrola:

Barevná linie, která se zobrazí v oblasti kontrolní linie (C), je považována za interní procedurální kontrolu. Potvrzuje použití dostatečného množství vzorku, dodržení správného postupu a dostatečné promočení membrány.

Správná laboratorní praxe (SLP) doporučuje používání externích kontrol k ověření správné výkonnosti testovací sady.

12. Omezení

- Test NADAL® D-Dimer je určen pouze pro profesionální *in-vitro* diagnostiku. Test by měl být použit jen pro kvalitativní detekci D-dimeru ve vzorcích lidské plné krve nebo plazmy.
- Tímto kvalitativním testem nemohou být zjištěny ani kvantitativní hodnota ani míra zvýšení/snížení koncentrace D-dimeru.
- Přesnost testu závisí na kvalitě vzorku. Nepřesné výsledky testu se mohou objevit z důvodu nesprávného odebrání nebo skladování vzorku (viz kapitola 8 „Odběr a příprava vzorku“).
- Některé vzorky, které obsahují nezvykle vysoké titry heterofilních protilátek nebo revmatoidní faktory, mohou ovlivnit výsledek testu.
- Stejně jako u všech diagnostických testů by měly být veškeré výsledky vyhodnoceny lékařem v souvislosti s dalšími dostupnými klinickými informacemi, jako je výsledek Wellsova skóre nebo Geneva skóre pro hlubokou žilní trombózu nebo plicní embolii. Zejména v souvislosti s diagnostikou diseminované intravaskulární koagulace se výsledek testu na D-dimer používá ke stanovení skóre DIC.
- Spolehlivost (senzitivita) imunologických rychlých testů na D-dimer u pacientů se střední nebo vysokou klinickou pravděpodobností trombózy (vysoké Wellsovo skóre; negativní prediktivní hodnota = 85,7 %) je nižší než u pacientů s nízkou klinickou pravděpodobností (nízké Wellsovo skóre; negativní prediktivní hodnota = 99,5 %). Proto se v případech střední a vysoké klinické pravděpodobnosti doporučuje sonografické vyšetření bez ohledu na výsledek rychlého testu. U pacientů s nízkou klinickou pravděpodobností (nízké Wellsovo skóre) může negativní výsledek pomoci s velmi vysokou pravděpodobností vyloučit diseminovanou intravaskulární koagulaci, hlubokou žilní trombózu a plicní embolii.
- Test NADAL® D-Dimer detekuje pouze přítomnost D-dimeru (≥ 500 ng/mL) ve vzorcích a neměl by být používán jako jediné kritérium pro stanovení diagnózy diseminované intravaskulární koagulace, hluboké žilní trombózy nebo plicní embolie. Pro stanovení diagnózy se proto doporučuje použít další diagnostická zobrazovací vyšetření, například ultrazvuk. Další zdravotní stavy, které jsou rovněž spojeny se zvýšenými hodnotami D-dimeru, jsou uvedeny v části „Očekávané hodnoty“ (viz kapitola 2 „Úvod a klinický význam“).
- Negativní výsledky testu na D-dimer se mohou velmi vzácně objevit i v případě hluboké žilní trombózy nebo plicní

embolie v důsledku určitých faktorů, jako je věk nebo umístění sraženiny nebo léčba heparinem. Falešně negativní výsledky se mohou objevit, pokud byl vzorek odebrán příliš brzy po vzniku trombu, pokud bylo vyšetření odloženo o několik dní nebo pokud byl vzorek odebrán příliš pozdě po vzniku tromboembolického infarktu.

- Léčba antikoagulanty před odběrem vzorku může způsobit negativní výsledek testu, protože zabraňuje zvětšení trombu. Zvýšené hladiny D-dimeru navzdory léčbě antikoagulanty nicméně poukazují na přetrvávající riziko trombózy.

13. Výkonnostní charakteristiky

Klinické funkce

Diagnostická senzitivita a specifita

Test NADAL® D-Dimer byl vyhodnocen za použití klinických vzorků plazmy ve srovnání s kvantitativní laboratorní metodou (částicemi zesílený imunoturbidimetrický test).

Výsledky jsou shrnuty v následující tabulce:

		Kvantitativní laboratorní metoda		
Test NADAL® D-Dimer		Pozitivní	Negativní	Celkem
	Pozitivní	89	5	94
	Negativní	1	62	63
	Celkem	90	67	157

Diagnostická senzitivita: 98,9 % (94,0% - 100%)*

Diagnostická specifita: 92,5 % (83,4% - 97,5%)*

Celková shoda: 96,2 % (91,9% - 98,6%)*

*95% interval spolehlivosti

Analytická funkce

Hranice detekce

Hranice detekce testu NADAL® D-Dimer je 500 ng/mL (fibrinogen ekvivalentní jednotky: FEU).

Rozsah měření

Při testování kontrol obsahujících koncentraci D-dimeru až 50 000 ng/mL nebyl pozorován žádný nepříznivý účinek na tvorbu linie T (prozone efekt). Rozsah měření testu je tedy od 500 ng/mL do nejméně 50 000 ng/mL.

Analytická specifita

Studie interference

Negativní a pozitivní vzorky na D-dimer (500 ng/mL) obohacené o následující potenciačně interferující látky v níže uvedených koncentracích nevykázaly žádnou interferenci s testem NADAL® D-Dimer:

bilirubin do 0,2 g/L, celkové lipidy do 15 g/L (z toho přibližně 6 g/L celkového cholesterolu a 4,5 g/L triglyceridů), celkové sérové proteiny do 100 g/L (z toho přibližně 55 g/L albuminu, 35 g/L imunoglobulinů), hemoglobin do 1 g/L, revmatoidní faktory (RF) do 200 IU/mL.

Přesnost

Opakovatelnost

Opakovatelnost byla stanovena testováním 10 replikátů negativních a pozitivních vzorků na D-dimer (0 ng/mL, 500 ng/mL a 1000 ng/mL). Testování bylo provedeno jedním uživatelem za použití jedné šarže testu NADAL® D-Dimer. > 99 % vzorků bylo identifikováno správně (10/10 správných testů na koncentraci, 95% interval spolehlivosti: 88,4%-100%). Test NADAL® D-Dimer prokázal přijatelnou opakovatelnost.

Reprodukovatelnost

Reprodukovatelnost byla stanovena testováním 10 replikátů negativních a pozitivních vzorků na D-dimer (0 ng/mL, 500 ng/mL a 1000 ng/mL). Testování bylo provedeno pomocí 3 nezávislých šarží testu NADAL® D-Dimer. > 99 % vzorků bylo identifikováno správně (30/30 správných testů na koncentraci, 95% interval spolehlivosti: 96,0%-100%). Test NADAL® D-Dimer prokázal přijatelnou reprodukovatelnost.

14. Hlášení závažných incidentů

V případě jakýchkoliv závažných incidentů souvisejících s prováděním testu NADAL® D-Dimer neprodleně informujte společnost nal von minden GmbH a příslušný úřad. Pokud je to možné, **nelikvidujte** použitý test a příslušné komponenty testovací sady.

15. Reference

1. Dempfle, Carl-Erik (2005): Bestimmung des D-dimer-Antigens in der klinischen Routine, Deutsches Ärzteblatt Jg. 102, Heft 7, 18. Februar 2005: A428-A432.
2. Fritscher, Claudia (2007): Bedeutung der D-dimer Untersuchung in der Diagnostik der tiefen Beinvenenthrombose, Labor Aktuell Nr. 7/2007, 1-8.
3. Brill-Edwards P, Lee A. D-dimer testing in the diagnosis of acute venous thromboembolism. Thromb Haemost. 1999 Aug; 82(2):688-94.
4. Blackwell Publishing Ltd. (2004): The diagnosis of deep vein thrombosis in symptomatic outpatients and the potential for clinical assessment and D-dimer assays to reduce the need for diagnostic imaging, British Journal of Haematology, 124, 15-25.
5. Thomas, Lothar (2008): Labor und Diagnose: Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik, TH-Books Verlagsgesellschaft mbH, Frankfurt/Main, 7. Auflage, 2008.
6. Chaplin JC, Hajjar KA. Fibrinolysis and the control of blood coagulation. Blood Rev. 2015 Jan;29(1):17-24.
7. Scarvelis D, Wells PS. Diagnosis and treatment of deep-vein thrombosis. CMAJ. 2006 Oct 24;175(9):1087-92.
8. Keeling DM, Mackie IJ, Moody A, Watson HG; Haemostasis and Thrombosis Task Force of the British Committee for Standards in Haematology. The diagnosis of deep vein thrombosis in symptomatic outpatients and the potential for clinical assessment and D-dimer assays to reduce the need for diagnostic imaging. Br J Haematol. 2004 Jan;124(1):15-25.
9. Crawford F, Andras A, Welch K, Sheares K, Keeling D, Chappell FM. D-dimer test for excluding the diagnosis of pulmonary embolism. Cochrane Database Syst Rev. 2016 Aug 5;2016(8):CD010864.
10. Bounameaux H, Cirafici P, de Moerloose P, Schneider PA, Slosman D, Reber G, Unger PF. Measurement of D-dimer in plasma as diagnostic aid in suspected pulmonary embolism. Lancet. 1991 Jan 26;337(8735):196-200.
11. Levi M, Toh CH, Thachil J, Watson HG. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. British Committee for Standards in Haematology. Br J Haematol. 2009 Apr; 145(1):24-33.
12. Schutte T, Thijs A, Smulders YM. Never ignore extremely elevated D-dimer levels: they are specific for serious illness. Neth J Med. 2016 Dec;74(10):443-448.
13. Hunt FA, Rylatt DB, Hart RA, Bundesen PG. Serum crosslinked fibrin (XDP) and fibrinogen/fibrin degradation products (FDP) in disorders associated with activation of the coagulation or fibrinolytic systems. Br J Haematol. 1985 Aug;60(4):715-22.
14. Francis RB Jr. Elevated fibrin D-dimer fragment in sickle cell anemia: evidence for activation of coagulation during the steady state as well as in painful crisis. Haemostasis. 1989;19(2):105-11.
15. Tita-Nwa F, Bos A, Adjei A, Ershler WB, Longo DL, Ferrucci L. Correlates of D-dimer in older persons. Aging Clin Exp Res. 2010 Feb;22(1):20-3.
16. Nolan TE, Smith RP, Devoe LD. Maternal plasma D-dimer levels in normal and complicated pregnancies. Obstet Gynecol. 1993 Feb;81(2):235-8.

Rev. 0, 2024-01-26 MP

1. Käyttötarkoitukset

NADAL® D-Dimer Test on lateraalivirtaukseen perustuva kromatografinen immunomääritys D-dimeerin kvalitatiiviseen havaitsemiseen ihmisen kokoveri- tai plasmanäytteistä. Testi on tarkoitettu apuvälineeksi epäillyn hajautuneen intravaskulaarisen koagulaation (DIC), syvän laskimotromboosin (DVT) ja keuhkoembolian (PE) diagnosoimissa (katso kohta 12 "Rajoitukset"). Testimenettely ei ole automatisoitu ja sen suorittaminen ei vaadi erityiskoulutusta tai -pätevyyttä. NADAL® D-Dimer Test on tarkoitettu vain ammattikäyttöön.

2. Johdanto ja kliininen merkitys

Veren hyytymisprosessin aikana fibrinogeeni muuttuu fibriniiniksi trombiinin aktivoitua myötä. Syntyneet fibrinimonomeerit polymeroituvat muodostaen liukoisien hytelön ristikilloittamattomasta fibrinistä. Tämä fibrinihiyytelö muutetaan ristikilloitetuksi fibriniiniksi trombiinin aktivoiman hyytymistekijä XIII:n avulla, muodostaen liukenemattoman fibrinihiyytymän. Plasmiiin, pääasiallisen hyytymää luottavan entsyymiin, tuotanto käynnistyy, kun fibrinihiyytymä on muodostunut. Vaikka sekä fibrinogeeni että fibrini hajotetaan fibrinolyyttisellä entsymillä (plasmaani) hajoamistuotteiksi, vain ristikilloitetusta fibrinistä peräisin olevat sisältävät D-dimeeriä. Näitä kutsutaan ristikilloitetun fibriniin hajoamistuotteiksi. Siksi ihmisen veressä tai plasmassa olevat D-dimeeriä sisältävät fibrinihiyohdokset ovat spesifinen merkki fibrinolyytisistä.

Odotusarvot

Kohonneet D-dimeeritasot (≥ 500 ng/mL) ovat merkki aktiivisesta fibrinolyytisistä ja niitä havaitaan potilailla, joilla on hajautunut intravaskulaarinen koagulaatio, syvä laskimotromboosi ja keuhkoembolia. Kohonneita D-dimeeritasoja voidaan havaita myös henkilöillä, jotka ovat käyneet läpi leikkauksen tai kokeneet trauman, ja niillä, joilla on sirppisoluanemia, maksasairaus, vakava infektio, sepsis, tulehdus, pahanlaatuisen kasvain, sekä vanhuksilla. D-dimeeritasot nousevat myös normaalin raskauden aikana, tosin vain erittäin korkeat tasot liitetään komplikaatioihin.

3. Testiperiaate

NADAL® D-Dimer Test mahdollistaa D-dimeerin havaitsemisen visuaalisen värin muodostumisen perusteella sisäisellä testiliuskalla. Anti-D-dimeeri-vasta-aineet on immobilisoitu membraanin testiviivan alueelle (T). Testauksen aikana näyte reagoi anti-D-dimeeri-vasta-aineiden kanssa, jotka on konjugoitu väripartikkeleihin ja esipäälystetty testikasetin konjugaattitynnylle. Seos liukuu sitten membraania pitkin kapillaarivoiman avulla ja reagoi kalvon reagenssien kanssa. Mikäli näytteessä on riittävä määrä D-dimeeriä, väriviiva muodostuu membraanin testiviivan alueelle (T). Tämän väriviivan läsnäolo osoittaa positiivisen tuloksen, kun taas sen puuttuminen osoittaa negatiivisen tuloksen. Väriviivan muodostuminen kontrolliviivan alueelle (C) toimii menettelykontrollina, osoittaen, että oikea määrä näytettä on lisätty ja membraanin kapillaari-imu on tapahtunut.

4. Reagenssit ja mukana toimitetut materiaalit

- 5/10 NADAL® D-Dimer testikasettia, sis. kertakäyttöiset pipetit (25 µl)
- 1 puskuriliuos (buffer) (3 mL)*
- 1 pakkaukseloste

Fosfaattipuskuroitu suolaliuos (PBS) sisältää seuraavan säilöntäaineen: natriumatsidi: $<0,1\%$

5. Tarvittavat lisämateriaalit

- Näytteenkeräysastiat (testatuille näytteille soveltuvat)
- Sentrifugi (vain plasmanäytteille)
- Alkoholiilappuja
- Lansetit (ainoastaan sormenpäästä otetuille kokoverinäytteille)
- Ajastin

6. Säilytys ja stabiilius

Testipakkaukset tulee säilyttää 2-30°C lämpötilassa ilmoitettuun viimeiseen käyttöpäivään saakka. Testikasetit säilyvät stabiileina foliopusseihin painettuun viimeiseen käyttöpäivään saakka. Testikasetit tulee säilyttää sinetöidyissä foliopusseissaan käyttöön saakka. Älä pakasta testipakkauksia. Älä käytä pakkauksessa ilmoitetun viimeisen käyttöpäivän jälkeen. Testipakkauksen komponentit tulee huolellisesti suojata kontaminaatioilta. Älä käytä testipakkauksen komponentteja, mikäli huomaat merkkejä mikrobikontaminaatiosta tai saostumisesta. Annostelutarvikkeiden, säilytysastioiden tai reagenssien biologinen kontaminoituminen voi johtaa epätarkkoihin tuloksiin.

7. Varoitukset ja varotoimet

- Vain ammattimaiseen *in vitro* -diagnostiseen käyttöön.
- Lue käyttöohjeet huolellisesti läpi ennen testaamista.
- Älä käytä testiä pakkauksessa ilmoitetun viimeisen käyttöpäivän jälkeen.
- Älä käytä testipakkauksen komponentteja, jos primaaripakkaus on vaurioitunut.
- Testit ovat vain kertakäyttöön.
- Älä lisää näytettä reaktioalueelle (tulosalue).
- Kontaminaation välttämiseksi, älä koske reaktioalueeseen (tulosalue).
- Vältä näytteiden ristikontaminaatio käyttämällä aina uutta näytteenottoastiaa jokaiselle kerätylle näytteelle.
- Älä vaihda tai sekoita komponentteja eri testipakkauksista.
- Älä käytä puskuriliuosta, jos se on värjäytynyt tai sameutunut. Värimuutos tai sameus voivat olla merkkejä mikrobikontaminaatiosta.
- Älä syö, juo tai tupakoi alueella, jossa näytteitä ja testipakkauksia käsitellään.
- Käytä suojavarusteita, kuten laboratoriotakkia, kertakäyttökäsineitä ja suojalaseja käsitellessäsi näytteitä.
- Käsittele kaikkia näytteitä mahdollisina tartuntalähteinä. Noudata mikrobiologisia vaaroja koskevia varotoimia kaikkien toimenpiteiden aikana ja noudata asianmukaisia määräyksiä koskien näytteiden hävittämistä.
- Testipakkaus sisältää eläinperäisiä tuotteita. Sertifioitu tieto alkuperästä ja/tai eläinten terveydentilasta ei täysin takaa tarttuvien taudinaiheuttajien puuttumista. Näin ollen tuotteita suositellaan käsiteltävän mahdollisesti tartuttavana, ja käsitellessä tulee noudattaa yleisiä varotoimenpiteitä (esim. älä niele tai hengitä).
- Lämpötila voi vaikuttaa haitallisesti testituloksiin.
- Käytetyt testausmateriaalit on hävitettävä paikallisten määräysten mukaisesti.

8. Näytteenotto ja valmistelu

NADAL® D-Dimer Test voidaan suorittaa käyttäen kokoverinäytettä (laskimoverinäytteestä tai sormenpääverinäytteestä) tai plasmata.

Kokoverinäytteen kerääminen sormenpästä :

- Pese potilaan käsi saippualla ja lämpimällä vedellä, tai puhdista käyttäen alkoholilappua. Anna käden kuivua.
- Hiero kättä kohti keskisormen tai nimettömän sormenpäätä välttämättä koskemasta pistokohtaan.
- Pistä iho steriilillä lansetilla. Pyyhkäise pois ensimmäinen veripisara.
- Hiero hellävaraisesti kättä ranteesta kämmeneen ja sitten somea kohti muodostaaksesi pyöreän veripisaran pistokohdan päälle.

Sormenpästä kerätyt kokoverinäytteet tulee testata välittömästi.

Laskimokokoverinäytteet

Käytä antikoagulantti sitraattia sisältäviä astioita laskimokokoveren tai plasmanäytteiden valmisteluun.

Testaus tulee suorittaa välittömästi näytteen keräämisen jälkeen. Älä jätä näytteitä huoneenlämpöön pitkiksi ajoiksi.

Jos testi suoritetaan 24 tunnin kuluessa näytteen keräämisestä, laskimoverinäyte tulee säilyttää 2-8°C:ssa.

Älä pakasta kokoverinäytteitä.

Plasmanäytteet

Erota seerumi tai plasma verestä mahdollisimman pian hemolyyysin välttämiseksi. Käytä vain kirkkaita, ei-hemolyyttisiä näytteitä.

Testaus tulee suorittaa välittömästi näytteen keräämisen jälkeen. Älä jätä näytteitä huoneenlämpöön pitkiksi ajoiksi. Plasmanäytteitä voidaan säilyttää 2-8°C:ssa enintään 24 tuntia. Pitkäaikaissäilytystä varten näytteet tulee säilyttää -20°C:ssa.

Tuo näytteet huoneenlämpöön ennen testausta. Pakastetut näytteet tulee sulattaa kokonaan ja sekoittaa hyvin ennen testausta. Näytteitä ei tule pakastaa ja sulattaa toistuvasti.

Jos näytteitä kuljetetaan, ne tulee pakata noudattaen kaikkia etiologisten aineiden kuljetukseen sovellettavia määräyksiä.

Ikteriset, lipemiset, hemolysoidut, viskoosiset, kuumakäsitellyt ja kontaminoituneet näytteet voivat johtaa epätarkkoihin testituloksiin.

9. Testausmenettely

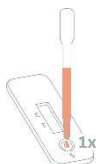
Tuo testit, näytteet, puskuriliuos ja/tai kontrollit huoneenlämpöön (15-30°C) ennen testausta.

1. Poista testikasetti foliopussista ja käytä se mahdollisimman pian. Parhaat tulokset saadaan, jos testi suoritetaan heti foliopussin avaamisen jälkeen. Merkitse testikasetti potilaan tai kontrollin tunnistetiedoilla.

2. Aseta testikasetti puhtaalle ja tasaiselle alustalle.

3. a) Plasmanäytteet:

Pidä pipettiä pystysuorassa ja siirrä 1 tippa (noin 25 µL) plasmanäytettä testikasetin näyteaukkoon (S).



b) Laskimokokoverinäytteet:

Pidä pipettiä pystysuorassa ja siirrä 2 tippaa (noin 50 µL) kokoverinäytettä testikasetin näyteaukkoon (S).

c) Sormenpästä otetut kokoverinäytteet:

Aseta potilaan sormi siten, että veripisara on tasan testikasetin näyteaukon (S) yläpuolella. Anna 1 roikkuvan tipan sormenpästä otetusta kokoverestä (noin 50 µL) pudota testikasetin näyteaukon (S) keskelle.

Vältä sormen puristamista, sillä se voi johtaa virheellisiin testituloksiin.

4. Avaa pieni keltainen korkki ja käännä puskuriliuospullo ylösalaisin. Pidä sitä pystysuorassa ja siirrä 1 tippa puskuriliuosta näyteaukkoon (S).

Vältä ilmakuuplien jäämistä näyteaukkoon (S) äläkä lisää mitään liuosta tulosalueelle.

5. Käynnistä ajastin.

Kun testi alkaa toimia, huomaa, kuinka värillinen neste etenee membraania pitkin.

6. Odota väriviivojen muodostumista. Lue tulokset tasain 10 minuutin kuluttua.



10. Tulosten tulkinta

Positiivinen:

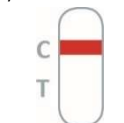
Kontrolliviivan alueelle (C) muodostuu väriviiva ja toinen väriviiva muodostuu testiiviivan alueelle (T).



Huomaa: Värin voimakkuus testiiviivan alueella (T) voi vaihdella näytteessä olevan analyytin pitoisuuden mukaan. Mikä tahansa värisävy testiiviivan alueella (T) tulee tulkita positiiviseksi. Huomaa, että tämä on vain kvalitatiivinen testi eikä se voi määrittää analyytin pitoisuutta näytteessä.

Negatiivinen:

Väri viiva muodostuu kontrolliviivan alueelle (C). Testiiviivan alueelle (T) ei muodostu viivaa.



Mitätön:

Kontrolliviiva (C) ei muodostu. Tulokset mistä tahansa testistä, joka ei ole tuottanut kontrolliviivaa määrättyssä lukuajassa, on hylättävä.

Tarkista menettely ja toista testi uudella testikasetilla. Jos ongelma toistuu, lopeta testipakkauksen käyttö välittömästi ja ota yhteyttä jakelijaasi.



Riittämätön näytemäärä, virheellinen menettelytapa tai vanhentuneet testit ovat todennäköisimpiä syitä kontrolliiviin epäonnistumiseen.

11. Laadunvalvonta

Testikasettiin sisältyy sisäinen menettelyllinen kontrolli:

Väriviiva kontrolliiviin alueella (C) katsotaan sisäiseksi menettelylliseksi valvonnaksi. Se vahvistaa riittävän näytemäärän, oikean menettelytekniikan ja asianmukaisen membraanille imeytymisen.

Hyvän laboratoriokäytännön (GLP) mukaisesti suositellaan ulkoisten kontrollimateriaalien käyttöä varmistamaan testipakkauksen asianmukainen suorituskyky.

12. Rajoitukset

- NADAL® D-Dimer Test on tarkoitettu vain ammatillaiseen *in-vitro*-diagnostiseen käyttöön. Testiä tulee käyttää vain D-dimeerin kvalitatiiviseen havaitsemiseen ihmisen kokoveri- tai plasmanäytteistä.
- Tällä kvalitatiivisella testillä ei voida määrittää D-dimeerin kvantitatiivista arvoa eikä sen pitoisuuden nousun/laskun nopeutta.
- Testin tarkkuus riippuu näytteen laadusta. Virheellisiä testituloksia voi esiintyä, jos näytteenotto tai säilytys on tehty väärin (katso kohta 8 "Näytteenotto ja valmistelu").
- Jotkut näytteet, jotka sisältävät epätavallisen korkeita heterofiilisten vasta-aineiden tai reumatoiditekijöiden tittereitä, voivat vaikuttaa testituloksiin.
- Kuten kaikkien diagnostisten testien kohdalla, kaikki tulokset tulisi tulkita lääkärin toimesta yhdessä muiden saatavilla olevien kliinisten tietojen kanssa, kuten Wellsin pisteytyksen tai Genevan pisteytyksen tulokset syvän laskimotromboosin tai keuhkoembolian osalta. Erityisesti hajautuneen intravaskulaarisen koagulaation diagnoosin yhteydessä D-dimeeritestin tulosta käytetään DIC-pisteytyksen määrittämiseen.
- Immunologisten D-dimeeri-pikatestien luotettavuus (herkkyys) potilailla, joilla on keskisuuri tai korkea kliininen tromboosin todennäköisyys (korkea Wellsin pisteytys; negatiivinen ennustearvo = 85,7 %), on alhaisempi kuin potilailla, joilla on matala kliininen todennäköisyys (matala Wellsin pisteytys; negatiivinen ennustearvo = 99,5 %). Siksi keskisuuren ja korkean kliinisen todennäköisyyden tapauksissa suositellaan sonografista tutkimusta riippumatta pikatestin tuloksesta. Potilailla, joilla on matala kliininen todennäköisyys (matala Wellsin pisteytys), negatiivinen tulos voi auttaa sulkemaan pois hajautuneen intravaskulaarisen koagulaation, syvän laskimotromboosin ja keuhkoembolian erittäin suurella todennäköisyydellä.
- NADAL® D-Dimer Test havaitsee ainoastaan D-dimeerin (≥ 500 ng/mL) esiintymisen näytteissä eikä sitä tulisi käyttää ainoana kriteerinä hajautuneen intravaskulaarisen koagulaation, syvän laskimotromboosin tai keuhkoembolian diagnosoinnissa. Siksi suositellaan käyttämään lisäksi muita diagnostisia kuvantamistutkimuksia, kuten ultraääntä, diagnoosissa. Myös muut terveydelliset tilat, jotka liittyvät kohonneisiin D-dimeeriarvoihin, on lueltu kohdassa "Odotusarvot" (katso kohta 2 "Johdanto ja kliininen merkitys").

- Tietty tekijät, kuten hyytymän ikä tai sijainti tai hepariinihoidon jälkeen, voivat erittäin harvoin aiheuttaa negatiivisen D-dimeeritestin tuloksen, vaikka potilaalla olisi syvä laskimotromboosi tai keuhkoembolia. Vääriä negatiivisia tuloksia voi esiintyä, jos näyte on kerätty liian aikaisin veritulpan muodostumisen jälkeen, jos testausta on viivästetty useita päiviä tai jos näyte on kerätty liian myöhään tromboembolisen infarktin tapahtumisen jälkeen.
- Antikoagulanttihoidon aloittaminen ennen näytteen keräämistä voi aiheuttaa negatiivisen testituloksen, koska se estää veritulpan kasvua. Kohonneet D-dimeeritasot huolimatta antikoagulanttihoidosta osoittavat päinvastoin jatkuvaa tromboosiriskiä.

13. Suoritusominaisuudet

Kliininen suorituskyky

Diagnostinen sensitiivisyys ja spesifisyys

NADAL® D-Dimer Testiä arvioitiin käyttäen kliinisiä plasmänäytteitä verrattuna kvantitatiiviseen laboratoriomittausmenetelmään (hiukkasparannettu turbidimetrisen immuno-määrityksen).

Tulokset on esitetty alla olevassa taulukossa:

NADAL® D-Dimer Test	Kvantitatiivinen laboratoriomenetelmä			
	Positiivinen	Negatiivinen	Yhteensä	
	89	5	94	
	1	62	63	
	90	67	157	

Diagnostinen sensitiivisyys: 98,9 % (94,0 % - 100 %)*

Diagnostinen spesifisyys: 92,5 % (83,4 % - 97,5 %)*

Kokonaisyhtäpitävyys: 96,2 % (91,9 % - 98,6 %)*

*95% luottamusväli

Analyttinen suorituskyky

Havaitsemisraja

NADAL® D-Dimer Testin havaitsemisraja on 500 ng/mL (fibrinogeeniekvivalenttisyikköä: FEU).

Mittausalue

T-viivan muodostumiseen (prozone-vaikutus) ei havaittu haitallista vaikutusta, kun testattiin kontrollinäytteitä, jotka sisälsivät D-dimeerin pitoisuuden jopa 50.000 ng/mL asti. Siksi testin mittausalue on välillä 500 ng/mL ja vähintään 50.000 ng/mL.

Analyttinen spesifisyys

Häiritsevien tekijöiden tutkimus

Negatiiviset ja D-dimeeri-positiiviset (500 ng/mL) näytteet, jotka sisälsivät seuraavia mahdollisesti häiritseviä aineita alla luetelluissa pitoisuuksissa, eivät osoittaneet häiriötä NADAL® D-Dimer Testin kanssa:

Bilirubiini enintään 0,2 g/L, kokonaislipidit enintään 15 g/L (koostuen n. 6 g/L kokonaiskolesterolista ja 4,5 g/L triglyserideistä), seerumin kokonaisproteiinit enintään 100 g/L (koostuen n. 55 g/L albumiinista, 35 g/L immunoglobuliineista), hemoglobiini enintään 1 g/L, reumatekijät (RF) enintään 200 IU/mL.

Tarkkuus

Toistettavuus

Toistuvuus vahvistettiin testaamalla 10 kertaa negatiivisia ja D-dimeeri-positiivisia näytteitä (0 ng/mL, 500 ng/mL ja 1000 ng/mL). Testaus suoritettiin yhden operaattorin toimesta käyttäen yhtä NADAL® D-Dimer -testierää. >99 % näytteistä tunnistettiin oikein (30/30 oikeaa testiä per pitoisuus, 95 % luottamusväli: 88,4 % - 100 %). NADAL® D-Dimer Test osoitti hyväksyttävän toistuvuuden.

Uusittavuus

Uusittavuus vahvistettiin testaamalla 10 replikaattia negatiivisista ja D-dimeeri-positiivisista näytteistä (0 ng/mL, 500 ng/mL ja 1000 ng/mL). Testaus suoritettiin käyttäen 3 itsenäistä NADAL® D-Dimer -testierää. >99 % näytteistä tunnistettiin oikein (30/30 oikeaa testiä per pitoisuus, 95 % luottamusväli: 96,0 % - 100 %). NADAL® D-Dimer Test osoitti hyväksyttävän uusittavuuden.

14. Vakavien vaaratilanteiden ilmoittaminen

Jos NADAL® D-Dimer Testin suorituskykyyn liittyen ilmenee vakavia vaaratilanteita, ilmoita niistä välittömästi nal von minden GmbH:lle ja toimivaltaiselle viranomaiselle. Jos mahdollista, **älä** hävitä käytettyä testiä ja vastaavan testipakkauksen komponentteja.

15. Lähteet

- Dempfle, Carl-Erik (2005): Bestimmung des D-dimer-Antigens in der klinischen Routine, Deutsches Ärzteblatt Jg. 102, Heft 7, 18. Februar 2005: A428-A432.
- Fritscher, Claudia (2007): Bedeutung der D-dimer Untersuchung in der Diagnostik der tiefen Beinvenenthrombose, Labor Aktuell Nr.7/2007, 1-8.
- Brill-Edwards P, Lee A. D-dimer testing in the diagnosis of acute venous thromboembolism. Thromb Haemost. 1999 Aug; 82(2):688-94.
- Blackwell Publishing Ltd. (2004): The diagnosis of deep vein thrombosis in symptomatic outpatients and the potential for clinical assessment and D-dimer assays to reduce the need for diagnostic imaging, British Journal of Haematology, 124, 15-25.
- Thomas, Lothar (2008): Labor und Diagnose: Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik, TH-Books Verlagsgesellschaft mbH, Frankfurt/Main, 7.Auflage, 2008.
- Chapin JC, Hajjar KA. Fibrinolysis and the control of blood coagulation. Blood Rev. 2015 Jan;29(1):17-24.
- Scavells D, Wells PS. Diagnosis and treatment of deep-vein thrombosis. CMAJ. 2006 Oct 24;175(9):1087-92.
- Keeling DM, Mackie IJ, Moody A, Watson HG; Haemostasis and Thrombosis Task Force of the British Committee for Standards in Haematology. The diagnosis of deep vein thrombosis in symptomatic outpatients and the potential for clinical assessment and D-dimer assays to reduce the need for diagnostic imaging. Br J Haematol. 2004 Jan;124(1):15-25.
- Crawford F, Andras A, Welch K, Sheares K, Keeling D, Chappell FM. D-dimer test for excluding the diagnosis of pulmonary embolism. Cochrane Database Syst Rev. 2016 Aug 5;2016(8):CD010864.
- Bounameaux H, Cirafici P, de Moerloose P, Schneider PA, Slosman D, Reber G, Unger PF. Measurement of D-dimer in plasma as diagnostic aid in suspected pulmonary embolism. Lancet. 1991 Jan 26;337(8735):196-200.
- Levi M, Toh CH, Thachil J, Watson HG. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. British Committee for Standards in Haematology. Br J Haematol. 2009 Apr; 145(1):24-33.
- Schutte T, Thijs A, Smulders YM. Never ignore extremely elevated D-dimer levels: they are specific for serious illness. Neth J Med. 2016 Dec;74(10):443-448.
- Hunt FA, Rylatt DB, Hart RA, Bundesen PG. Serum crosslinked fibrin (XDP) and fibrinogen/fibrin degradation products (FDP) in disorders associated with activation of the coagulation or fibrinolytic systems. Br J Haematol. 1985 Aug;60(4):715-22.
- Francis RB Jr. Elevated fibrin D-dimer fragment in sickle cell anemia: evidence for activation of coagulation during the steady state as well as in painful crisis. Haemostasis. 1989;19(2):105-11.
- Tita-Nwa F, Bos A, Adjei A, Erslier WB, Longo DL, Ferrucci L. Correlates of D-dimer in older persons. Aging Clin Exp Res. 2010 Feb;22(1):20-3.
- Nolan TE, Smith RP, Devoe LD. Maternal plasma D-dimer levels in normal and complicated pregnancies. Obstet Gynecol. 1993 Feb;81(2):235-8.

Rev. 0, 2024-01-26 OL

1. Avsedd användning

NADAL® D-Dimer-testet är en lateralfloreskromatografisk immunanalys för kvalitativ detektion av D-Dimer i helblod eller plasmaprover från människor. Testet är avsett att användas som hjälpmedel vid diagnos av misstänkt disseminerad intravaskulär koagulation (DIC), djup ventrombos (DVT) och lungemboli (PE) (se avsnitt 12 "Begränsningar"). Testförfarandet är inte automatiserat och kräver ingen särskild utbildning eller kvalifikation. NADAL® D-Dimer-testet är endast avsett för professionellt bruk.

2. Introduktion och klinisk betydelse

Under blodkoagulationsprocessen omvandlas fibrinogen till fibrin genom aktivering av trombin. De resulterande fibrinmonomera polymeriseras och bildar en löslig gel av icke korsbundet fibrin. Denna fibringel omvandlas sedan till korsbundet fibrin av trombinaktiverad faktor XIII för att bilda en olöslig fibrinklump. Produktionen av plasmin, det viktigaste koagulationshämmande enzymet, triggas när en fibrinpropp bildas. Även om fibrinogen och fibrin båda klyvs av det fibrinolytiska enzymet (plasmin) till nedbrytningsprodukter, är det bara de från korsbundet fibrin som innehåller D-Dimer. Dessa kallas för nedbrytningsprodukter från tvärbundet fibrin. Därför är fibrinderivat som innehåller D-Dimer i mänskligt blod eller plasma en specifik markör för fibrinolys.

Förväntade värden

Förhöjda nivåer av D-Dimer (≥ 500 ng/mL) är en indikation på aktiv fibrinolys och upptäcks hos patienter med disseminerad intravaskulär koagulation, djup ventrombos och lungemboli. Förhöjda nivåer av D-Dimer kan också påvisas hos personer som har genomgått operation eller trauma, samt hos personer med sicklecellsjukdom, leversjukdom, allvarlig infektion, sepsis, inflammation, malignitet och hos äldre personer. D-Dimernivåerna stiger också under en normal graviditet, även om mycket höga nivåer är förknippade med komplikationer.

3. Testprincip

NADAL® D-Dimer Test möjliggör detektion av D-Dimer genom visuell tolkning av färgutvecklingen på den interna testremsan. Anti-D-Dimer-antikroppar är immobiliserade i membranets testlinjeområde (T). Under testet reagerar provet med anti-D-Dimer-antikroppar som är konjugerade till färgade partiklar och förbelagda på testkassetten konjugatdyna. Blandningen vandrar sedan längs membranet med hjälp av kapillärkraften och interagerar med reagenserna på membranet. Om det finns en tillräcklig mängd D-Dimer i provet kommer en färgad linje att utvecklas i testlinjeområdet (T) på membranet. Närvaron av den färgade linjen indikerar ett positivt resultat, medan dess frånvaro indikerar ett negativt resultat. Bildandet av en färgad linje i kontrollinjeområdet (C) fungerar som en procedurkontroll och indikerar att rätt volym av provet har tillsatts och att membranveckning har skett.

4. Medföljande reagenser och material

- 5/10 NADAL® D-Dimer testkassetter, inkl. engångspipetter (25 µL)
- 1 buffert (3 mL) *
- 1 bipacksedel

*Fosfatbuffrad saltlösning (PBS) innehåller följande konserveringsmedel: natriumazid: <0,1%

5. Ytterligare material som krävs

- Provtagningsbehållare (lämpliga för det provmaterial som ska testas)
- Centrifug (endast för plasmaprover)
- Alkoholkompressor
- Lancetter (endast för helblodsprover med fingerstick)
- Timer

6. Förvaring och hållbarhet

Testkit bör förvaras i 2-30°C fram till angivet utgångsdatum. Testkassetterna är hållbara fram till det utgångsdatum som är tryckt på foliepåsen. Testkassetterna måste ligga kvar i de förseglade foliepåsarna tills de används. Frys inte testkiten. Använd inte tester efter det utgångsdatum som anges på förpackningen. Var noga med att skydda testkitens komponenter från kontaminering. Använd inte testkitkomponenter om det finns tecken på mikrobiell kontaminering eller precipitation. Biologisk kontaminering av dispenseringsutrustning, behållare eller reagenser kan leda till felaktiga resultat.

7. Varningar och försiktighetsåtgärder

- Endast för professionell *in-vitro*-diagnostik.
- Läs noga igenom hela bruksanvisningen före testning.
- Använd inte testet efter det utgångsdatum som anges på förpackningen.
- Använd inte testkitets komponenter om primärförpackningen är skadad.
- Testerna är endast avsedda för engångsbruk.
- Lägg inte till prover till reaktionsområdet (resultatområdet).
- För att undvika kontaminering får reaktionsområdet (resultatområdet) inte beröras.
- Undvik korskontaminering av prover genom att använda en ny provtagningsbehållare för varje prov som tas.
- Byt inte ut eller blanda komponenter från olika testkit.
- Använd inte bufferten om den är missfärgad eller grumlig. Missfärgning eller grumlighet kan vara ett tecken på mikrobiell kontaminering.
- Ät, drick eller rök inte i det område där prover och testkit hanteras.
- Använd skyddskläder som laboratorierockar, engångshandskar och ögonskydd när prover analyseras.
- Hantera alla prover som om de innehöll smittämnen. Följ givna försiktighetsåtgärder för mikrobiologiska risker genom alla procedurer och standardriktlinjer för lämpligt bortskaffande av prover.
- Testkitet innehåller produkter av animaliskt ursprung. Certifierad kunskap om djurens ursprung och/eller sanitära tillstånd garanterar inte fullständigt frånvaro av överförbara patogener. Det rekommenderas därför att dessa produkter behandlas som potentiellt infektiösa och hanteras i enlighet med vanliga säkerhetsåtgärder (t.ex. inte sväljas eller andas in).
- Temperatur kan påverka testresultaten negativt.
- Använda testmaterial skall kasseras i enlighet med lokala bestämmelser.

8. Provtagning och förberedelse

NADAL® D-Dimer-testet kan utföras med helblod (från venpunktion eller fingerstick) eller plasma.

För att samla in helblodsprover med fingerstick:

- Tvätta patientens hand med tvål och varmt vatten eller rengör den med en alkoholtuss. Låt handen torka.
- Massera handen, utan att vidröra punktionsstället, genom att gnugga längs handen mot fingertoppen på lång- eller ringfingeret.
- Punktera huden med en steril lansett. Torka bort den första bloddroppen.
- Gnugga handen försiktigt från handleden till handflatan och sedan till fingret så att det bildas en rundad bloddropp över insticksstället.

Helblod från fingerstick ska testas omedelbart.

Prov av helblod genom venpunktion

Behållare som innehåller antikoagulerande citrat bör användas för beredning av venösa helblods- eller plasma-prover.

Testning ska utföras omedelbart efter provtagning. Låt inte proverna stå i rumstemperatur under längre tidsperioder.

Om testet ska utföras inom 24 timmar efter provtagning ska helblod som samlats in genom venpunktion förvaras i 2-8°C.

Helblodsprover får inte frysas.

Plasmaprover

Separera plasma från blod så snart som möjligt för att undvika hemolys. Använd endast klara, icke-hemolyserade prover.

Testning ska utföras omedelbart efter provtagning. Låt inte proverna stå i rumstemperatur under längre tidsperioder. Plasmaprover kan förvaras i 2-8°C i upp till 24 timmar. För långtidsförvaring ska proverna förvaras i -20°C.

Förvara proverna i rumstemperatur före testning. Frysta prover ska tinas helt och blandas väl före testning. Proverna får inte frysas och tinas upp upprepade gånger.

Om proverna ska skickas, ska de förpackas i enlighet med alla tillämpliga bestämmelser för transport av etiologiska ämnen.

Iakteriska, lipemiska, hemolyserade, trögflytande, värmebehandlade och kontaminerade prover kan leda till felaktiga testresultat.

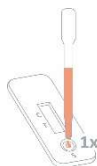
9. Testprocedur

Låt test, provexemplar, buffert och/eller kontroller uppnå rumstemperatur (15-30°C) före testning.

1. Ta ut testkassetten ur foliepåsen och använd den så snart som möjligt. De bästa resultaten erhålls om testet utförs omedelbart efter att foliepåsen har öppnats. Märk testkassetten med patientens eller kontrollens identifikation.
2. Placera testkassetten på en ren och jämn yta.

3. a) För plasmaprover:

Håll pipetten vertikalt och överför 1 droppe (cirka 25 µL) av plasmaprovet till testkassetterns provbrunn (S).



b) För helblodsprover genom venpunktion:

Håll pipetten vertikalt och överför 2 droppar (cirka 50 µL) av helblodsprovet till provbehållaren (S) på testkassetten.



c) För helblodsprov med fingerstick:

Placera patientens finger så att en bloddropp befinner sig precis ovanför testkassetterns provtagningsbrunn (S). Låt 1 hängande droppe helblod från fingret (cirka 50 µL) falla in i mitten av testkassetterns provtagningsbrunn (S). Undvik att klämma på fingret, eftersom detta kan leda till felaktiga testresultat.



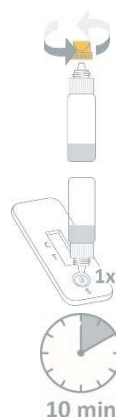
4. Skruva av det lilla gula locket och vänd på buffertflaskan. Håll flaskan vertikalt och överför 1 droppe buffert till provbrunnen (S).

Undvik att få in luftbubblor i provbrunnen (S) och tillsätt inte någon lösning till resultatområdet.

5. Starta timern.

När testet börjar köras kommer du att se en färgad vätska migrera längs membranet.

6. Vänta tills den eller de färgade linjerna syns. Läs av testresultatet efter exakt 10 minuter.



10. Tolkning av resultat

Positivt:

En färgad linje utvecklas i kontrollinjeregionen (C) och en annan färgad linje utvecklas i testlinjeregionen (T).



Obs: Färgintensiteten i testlinjeområdet (T) kan variera beroende på analytkoncentrationen i provet. Varje färgnyans i testlinjeområdet (T) ska betraktas som positiv. Observera att detta endast är ett kvalitativt test och att det inte kan bestämma analytkoncentrationen i provet.

Negativt:

En färgad linje utvecklas i kontrollinjeers område (C). Ingen linje utvecklas i testlinjeområdet (T).



Ogiltigt:

Kontrollinjen (C) visas inte. Resultat från ett test som inte har gett upphov till en kontrollinje vid den angivna avläsningstiden måste kasseras.



Gå igenom proceduren och upprepa testet med en ny testkassett. Om problemet kvarstår ska du omedelbart sluta använda testkitet och kontakta din distributör.

Otillräcklig provvolym, felaktigt arbetssätt eller utgångna tester är de mest troliga orsakerna till fel på kontrollinjen.

11. Kvalitetskontroll

En intern procedurkontroll ingår i testkassetten:

En färgad linje som visas i kontrollinjeregionen (C) anses vara en intern procedurkontroll. Den bekräftar tillräcklig provvolym, korrekt procedurteknik och adekvat membranvickning.

Good laboratory practice (GLP) rekommenderar användning av externa kontrollmaterial för att säkerställa att testkitet fungerar korrekt.

12. Begränsningar

- NADAL® D-Dimer-testet är endast avsett för professionell *in-vitro*-diagnostik. Testet ska endast användas för kvalitativ detektion av D-Dimer i mänskligt helblod eller plasma-prover.
- Varken det kvantitativa värdet eller hastigheten för ökning/minskning av koncentrationen av D-Dimer kan bestämmas med hjälp av detta kvalitativa test.
- Testets noggrannhet beror på provets kvalitet. Felaktiga testresultat kan uppstå på grund av felaktig provtagning eller förvaring (se avsnitt 8 "Provtagning och Förberedelse").
- Vissa prover som innehåller ovanligt höga nivåer av heterofila antikroppar eller reumatoida faktorer kan påverka testresultaten.
- Som med alla diagnostiska tester ska alla resultat tolkas av en läkare tillsammans med annan tillgänglig klinisk information, t.ex. resultatet av Wells score eller Geneva score för djup ventrombos eller lungemboli. I samband med diagnos av disseminerad intravaskulär koagulation används i synnerhet resultatet av D-dimer-testet för att bestämma DIC-poängen.
- Tillförlitligheten (sensitiviteten) hos immunologiska D-Dimer snabbtest hos patienter med en intermedjär eller hög klinisk sannolikhet för trombos (hög Wells score; negativt prognosvärde = 85,7%) är lägre än hos patienter med en låg klinisk sannolikhet (låg Wells score; negativt prognosvärde = 99,5%). Vid intermedjär och hög klinisk sannolikhet rekommenderas därför en sonografisk undersökning oavsett resultatet av snabbtestet. Hos patienter med låg klinisk sannolikhet (låg Wells score) kan ett negativt resultat bidra till att utesluta disseminerad intravaskulär koagulation, djup ventrombos och lungemboli med en mycket hög sannolikhet.
- NADAL® D-Dimer Test detekterar endast förekomsten av D-Dimer (≥ 500 ng/mL) i prover och ska inte användas som enda grund för en diagnos av disseminerad intravaskulär koagulation, djup ventrombos eller lungembolism. Det rekommenderas därför att ytterligare diagnostiska bildundersökningar, t.ex. ultraljud, används för diagnos. Andra medicinska tillstånd som också är förknippade med förhöjda D-dimer-värden anges i "Förväntade värden" (se avsnitt 2 "Introduktion och Klinisk betydelse").
- På grund av vissa faktorer, t.ex. blodproppens ålder eller läge eller efter heparinbehandling, kan negativa D-Dimer-testresultat mycket sällan förekomma även i fall av djup ventrombos eller lungemboli. Falskt negativa resultat kan uppstå om provet har tagits antingen för tidigt efter en trombosbildning, om testningen har fördröjts i flera dagar

eller om provet har tagits för sent efter den tromboemboliska infarkten.

- Behandling med antikoagulantia före provtagningen kan orsaka ett negativt testresultat eftersom det förhindrar att tromben förstöras. Förhöjda D-Dimer-nivåer trots behandling med antikoagulantia indikerar tvärtom en fortsatt risk för trombos.

13. Prestandaegenskaper

Klinisk prestanda

Diagnostisk sensitivitet och specificitet

NADAL® D-Dimer-testet utvärderades med kliniska plasma-prover i jämförelse med en kvantitativ laboratoriemetod (partikelförstärkt immunoturbidimetrisk assay).

Resultaten presenteras i följande tabell:

NADAL® D-Dimer Test	Kvantitativ laboratoriemetod			
		Positivt	Negativt	Totalt
	Positivt	89	5	94
	Negativt	1	62	63
	Totalt	90	67	157

Diagnostisk sensitivitet: 98,9% (94,0% - 100%) *

Diagnostisk specificitet: 92,5% (83,4% - 97,5%) *

Överensstämmelse: 96,2% (91,9% - 98,6%) *

*95% konfidensintervall

Analytisk prestanda

Detektionsgräns

Detektionsgränsen för NADAL® D-Dimer Test är 500 ng/mL (fibrinogenekvivalenta enheter: FEU).

Mätintervall

Ingen negativ effekt på bildandet av T-linjer (prozoneffekt) observerades vid testning av kontroller som innehöll en D-Dimer-koncentration så hög som 50000 ng/mL. Testets mätområde är därför mellan 500 ng/mL och minst 50000 ng/mL.

Analytisk specificitet

Studie av interferens

Negativa och D-Dimer-positiva (500 ng/mL) prover som innehöll följande potentiellt påverkande substanser i de koncentrationer som anges nedan visade ingen påverkan på NADAL® D-Dimer-testet:

Bilirubin upp till 0,2 g/L, totala lipider upp till 15 g/L (bestående av ca 6 g/L totalt kolesterol och 4,5 g/L triglycerider), totala serumproteiner upp till 100 g/L (bestående av ca 55 g/L albumin, 35 g/L immunoglobuliner), hemoglobin upp till 1 g/L, reumatoidfaktorer (RF) upp till 200 IU/mL.

Precision

Upprepbarhet

Upprepbarheten fastställdes genom testning av 10 replikat av negativa och D-Dimer-positiva prover (0 ng/mL, 500 ng/mL och 1000 ng/mL). Testningen utfördes av en operatör som använde en sats av NADAL® D-Dimer-tester. >99% av proverna identifierades korrekt (10/10 korrekta tester per koncentration, 95% konfidensintervall: 88,4%-100%). NADAL® D-Dimer-testet uppvisade acceptabel upprepbarhet.

Reproducerbarhet

Reproducerbarheten fastställdes genom testning av 10 replikat av negativa och D-Dimer-positiva prover (0 ng/mL, 500 ng/mL och 1000 ng/mL). Testningen utfördes med 3 oberoende NADAL® D-Dimer-testpartier. >99% av proverna identifierades korrekt (30/30 korrekta tester per koncentration, 95% konfidensintervall: 96,0%-100%). NADAL® D-Dimer-testet uppvisade godtagbar reproducerbarhet.

14. Rapportering av allvarliga incidenter

I händelse av allvarliga incidenter relaterade till användningen av NADAL® D-Dimer Test, informera omedelbart nal von minden GmbH och den behöriga myndigheten. Om det fortfarande är möjligt, kassera **inte** det använda testet och motsvarande testkitkomponenter.

15. Referenser

1. Dempfle, Carl-Erik (2005): Bestimmung des D-dimer-Antigens in der klinischen Routine, Deutsches Ärzteblatt Jg. 102, Heft 7, 18. Februar 2005: A428-A432.
2. Fritscher, Claudia (2007): Bedeutung der D-dimer Untersuchung in der Diagnostik der tiefen Beinvenenthrombose, Labor Aktuell Nr.7/2007, 1-8.
3. Brill-Edwards P, Lee A. D-dimer testing in the diagnosis of acute venous thromboembolism. Thromb Haemost. 1999 Aug; 82(2):688-94.
4. Blackwell Publishing Ltd. (2004): The diagnosis of deep vein thrombosis in symptomatic outpatients and the potential for clinical assessment and D-dimer assays to reduce the need for diagnostic imaging, British Journal of Haematology, 124, 15-25.
5. Thomas, Lothar (2008): Labor und Diagnose: Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik, TH-Books Verlagsgesellschaft mbH, Frankfurt/Main, 7.Auflage, 2008.
6. Chapin JC, Hajjar KA. Fibrinolysis and the control of blood coagulation. Blood Rev. 2015 Jan;29(1):17-24.
7. Scarvelis D, Wells PS. Diagnosis and treatment of deep-vein thrombosis. CMAJ. 2006 Oct 24;175(9):1087-92.
8. Keeling DM, Mackie IJ, Moody A, Watson HG; Haemostasis and Thrombosis Task Force of the British Committee for Standards in Haematology. The diagnosis of deep vein thrombosis in symptomatic outpatients and the potential for clinical assessment and D-dimer assays to reduce the need for diagnostic imaging. Br J Haematol. 2004 Jan;124(1):15-25.
9. Crawford F, Andras A, Welch K, Sheares K, Keeling D, Chappell FM. D-dimer test for excluding the diagnosis of pulmonary embolism. Cochrane Database Syst Rev. 2016 Aug 5;2016(8):CD010864.
10. Bounameaux H, Cirafici P, de Moerloose P, Schneider PA, Slosman D, Reber G, Unger PF. Measurement of D-dimer in plasma as diagnostic aid in suspected pulmonary embolism. Lancet. 1991 Jan 26;337(8735):196-200.
11. Levi M, Toh CH, Thachil J, Watson HG. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. British Committee for Standards in Haematology. Br J Haematol. 2009 Apr; 145(1):24-33.
12. Schutte T, Thijs A, Smulders YM. Never ignore extremely elevated D-dimer levels: they are specific for serious illness. Neth J Med. 2016 Dec;74(10):443-448.
13. Hunt FA, Rylatt DB, Hart RA, Bundesen PG. Serum crosslinked fibrin (XDP) and fibrinogen/fibrin degradation products (FDP) in disorders associated with activation of the coagulation or fibrinolytic systems. Br J Haematol. 1985 Aug;60(4):715-22.
14. Francis RB Jr. Elevated fibrin D-dimer fragment in sickle cell anemia: evidence for activation of coagulation during the steady state as well as in painful crisis. Haemostasis. 1989;19(2):105-11.
15. Tita-Nwa F, Bos A, Adjei A, Ershler WB, Longo DL, Ferrucci L. Correlates of D-dimer in older persons. Aging Clin Exp Res. 2010 Feb;22(1):20-3.
16. Nolan TE, Smith RP, Devoe LD. Maternal plasma D-dimer levels in normal and complicated pregnancies. Obstet Gynecol. 1993 Feb;81(2):235-8.

Rev. 0, 2024-01-26 Tr.ag.

1. Tiltentkt bruk

NADAL® D-Dimer-testen er en lateral flow-kromatografisk immunanalyse for kvalitativ påvisning av D-dimer i humane fullblod- eller plasmaprøver. Testen er ment for bruk som et hjelpemiddel ved diagnostisering av mistenkt disseminert intravaskulær koagulasjon (DIC), dyp venetrombose (DVT) og lungeemboli (PE) (se avsnitt 12 'Begrensninger'). Testprosedyren er ikke automatisert og krever ingen spesiell opplæring eller kvalifikasjoner. NADAL® D-Dimer-testen er kun utviklet for profesjonell bruk.

2. Introduksjon og klinisk betydning

Under blodkoagulasjonsprosessen omdannes fibrinogen til fibrin ved aktivering av trombin. De resulterende fibrinmonomere polymeriserer for å danne en løselig gel av ikke-tverrbundet fibrin. Denne fibringelen omdannes deretter til tverrbundet fibrin av trombinaktivert faktor XIII for å danne en uløselig fibrinkagel. Produksjonen av plasmin, det viktigste koagellyserende enzymet, utløses når en fibrinpropp dannes. Selv om fibrinogen og fibrin begge spaltes av det fibrinolytiske enzymet (plasmin) til nedbrytningsprodukter, inneholder bare de fra tverrbundet fibrin D-Dimer. Disse er kjent som tverrbundne fibrin-nedbrytningsprodukter. Derfor er fibrinderivater som inneholder D-dimer i humant blod eller plasma en spesifikk markør for fibrinolyse.

Forventede verdier

Forhøyede nivåer av D-Dimer (≥ 500 ng/mL) er en indikasjon på aktiv fibrinolyse og påvises hos pasienter med disseminert intravaskulær koagulasjon, dyp venetrombose og lungeemboli. Forhøyede nivåer av D-Dimer kan også påvises hos de som har gjennomgått operasjon eller opplevd traumer, samt hos de med sigdcellesykdom, leversykdom, alvorlig infeksjon, sepsis, betennelse, malignitet og hos eldre. D-dimer-nivåer øker også i løpet av en normal graviditet, men det er svært høye nivåer som er forbundet med komplikasjoner.

3. Testprinsipp

NADAL® D-Dimer-testen muliggjør påvisning av D-dimer gjennom visuell tolkning av fargeutvikling på den interne teststrimmelen. Anti-D-dimer antistoffer er immobilisert i testlinjeområdet (T) av membranen. Under testen reagerer prøven med anti-D-dimer-antistoffer som er konjugert til fargede partikler og forhåndsbelagt på konjugatputen på testkassetten. Blandingen migrerer deretter langs membranen ved kapillærvirkning og interagerer med reagensene på membranen. Hvis det er tilstrekkelig mengde D-dimer i prøven, vil det utvikles en farget linje i testlinjeområdet (T) av membranen. Tilstedeværelsen av denne fargede linjen indikerer et positivt resultat, mens fraværet indikerer et negativt resultat. Dannelsen av en farget linje i kontrolllinjeområdet (C) fungerer som en prosedyrekontroll, som indikerer at det riktige volumet av prøven er tilsatt og membranen har oppstått.

4. Medfølgende reagenser og materialer

- 5/10 NADAL® D-Dimer testkassetter, inkl. engangspipetter (25 µL)
- 1 buffer (3 mL)*
- 1 pakningsvedlegg

*Fosfatbufret saltvann (PBS) inneholder følgende konserveringsmiddel: natriumazid : $<0,1\%$

5. Nødvendig tilleggsutstyr

- Prøvesamlingsbeholdere (egnet for prøvemateriale som skal testes)
- Sentrifuger (kun for plasmaprøver)
- Alkoholbind
- Lancetter (kun for fingerstikk fullblodprøver)
- Timer

6. Lagring og stabilitet

Testsett bør oppbevares ved 2-30°C til den angitte utløpsdatoen. Testkassetten er stabile til utløpsdatoen som er trykt på folieposene. Testkassetter må forbli i de forseglede folieposene frem til bruk. Ikke frys testsett. Ikke bruk tester etter utløpsdatoen som er angitt på emballasjen. Det bør utvises forsiktighet for å beskytte testsettets komponenter mot kontaminering. Ikke bruk testsettets komponenter hvis det er tegn på mikrobiell kontaminering eller nedbør. Biologisk kontaminering av dispenseringsutstyr, beholdere eller reagenser kan føre til unøyaktige resultater.

7. Advarsler og forholdsregler

- For profesjonell *in-vitro* diagnostisk bruk.
- Les nøye gjennom hele bruksanvisningen før testing.
- Ikke bruk testen etter utløpsdatoen som er angitt på emballasjen.
- Ikke bruk testsettets komponenter hvis primæremballasjen er skadet.
- Tester er kun for engangsbruk.
- Ikke tilsett prøver til reaksjonsområdet (resultatområdet).
- For å unngå kontaminering, ikke berør reaksjonsområdet (resultatområdet).
- Unngå krysskontaminering av prøver ved å bruke en ny prøveoppsamlingsbeholder for hver oppnådd prøve.
- Ikke bytt ut eller bland komponenter fra forskjellige testsett.
- Ikke bruk bufferen hvis den er misfarget eller grumsete. Misfarging eller turbiditet kan være et tegn på mikrobiell kontaminering.
- Ikke spis, drikk eller røyk i området der prøver og testsett håndteres.
- Bruk verneklær som laboratoriekåper, engangshansker og øyebeskyttelse når prøver analyses.
- Hånder alle prøver som om de inneholder smittestoffer. Overhold etablerte forholdsregler for mikrobiologiske risikoer gjennom alle prosedyrer og standard retningslinjer for riktig avhending av prøver.
- Testsettet inneholder produkter av animalsk opprinnelse. Sertifisert kunnskap om dyrenes opprinnelse og/eller sanitære tilstand garanterer ikke fullstendig fravær av overførbare sykdomsfremkallende stoffer. Det anbefales derfor at disse produktene behandles som potensielt smittsomme og håndteres i samsvar med vanlige sikkerhetstiltak (f.eks. ikke svelges eller inhaleres).
- Temperaturen kan påvirke testresultatene negativt.
- Brukt testmateriale skal kastes i henhold til lokale forskrifter.

8. Prøveinnsamling og forberedelse

NADAL® D-Dimer-testen kan utføres med fullblod (fra venepunktur eller fingerstikk) eller plasma.

Å ta fingerstikk fullblodprøver:

- Vask pasientens hånd med såpe og varmt vann eller rengjør den med en spritpute. La det tørke.
- Masser hånden, uten å berøre stikkstedet, ved å gni langs hånden mot fingertuppen på lang- eller ringfingeren.
- Punkter huden med en steril lansett. Tørk bort den første blodråpen.
- Gni forsiktig hånden fra håndleddet til håndflaten, og deretter til fingeren for å danne en avrundet dråpe blod over stikkstedet.

Fullblod fra fingerstikk bør testes umiddelbart.

Venepunktur fullblodsprøver

Beholdere som inneholder antikoagulerende citrat bør brukes til fremstilling av venøse fullblod- eller plasmaprøver.

Testing bør utføres umiddelbart etter prøvetaking. Ikke la prøvene stå i romtemperatur i lengre perioder.

Hvis testen skal utføres innen 24 timer etter prøvetaking, bør fullblod samlet ved venepunktur oppbevares ved 2-8°C.

Ikke frys fullblodsprøver.

Plasmaprøver

Separer plasma fra blod så snart som mulig for å unngå hemolyse. Bruk kun klar, ikke-hemolysert eksemplarer.

Testing bør utføres umiddelbart etter prøvetaking. Ikke la prøvene stå i romtemperatur i lengre perioder. Plasmaprøver kan oppbevares ved 2-8°C i opptil 24 timer. For langtidslagring bør prøvene oppbevares ved -20°C.

Bring prøvene til romtemperatur før testing. Frosne prøver skal tines fullstendig og blandes godt før testing. Prøver skal ikke fryses og tines gjentatte ganger.

Hvis prøver skal sendes, bør de pakkes i samsvar med alle gjeldende forskrifter for transport av etiologiske agenser.

Ikteriske, lipemiske, hemolyserte, viskøse, varmebehandlede og kontaminerte prøver kan føre til unøyaktige testresultater.

9. Testprosedyre

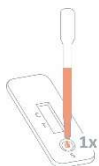
Bring tester, prøver, buffer og/eller kontroller til romtemperatur (15-30°C) før testing.

1. Ta testkassetten ut av folieposen og bruk den så snart som mulig. De beste resultatene vil oppnås hvis testen utføres umiddelbart etter åpning av folieposen. Merk testkassetten med pasient- eller kontrollidentifikasjon.

2. Plasser testkassetten på en ren og jevn overflate.

3. a) For plasmaprøver:

Hold pipetten vertikalt, overfør 1 dråpe (ca. 25 µL) av plasmaprøven til prøvebrønnen (S) på testkassetten.



b) For venepunktur fullblodsprøver:

Hold pipetten vertikalt, overfør 2 dråper (omtrent 50 µL) av fullblodsprøven til prøvebrønnen (S) på testkassetten.

c) For fingerstikk fullblodsprøver:

Plasser pasientens finger slik at en dråpe blod er nøyaktig over prøvebrønnen (S) på testkassetten. La 1 hengende dråpe fingerstikkfullblod (ca. 50 µL) falle ned i midten av prøvebrønnen (S) på testkassetten. **Unngå å klemme fingeren, da dette kan føre til unøyaktige testresultater.**

4. Skru av den lille gule korken og snu bufferflasken. Hold den vertikalt, overfør 1 dråpe buffer til prøvebrønnen (S).

Unngå å fange luftbobler i prøvebrønnen (S), og ikke tilsett noen løsning til resultatområdet.

5. Start timeren.

Når testen begynner å kjøre, vil du observere en farget væske migrerer langs membranen.

6. Vent til den/de fargede linjen(e) vises. Les testresultatet etter nøyaktig 10 minutter.



10. Resultattolkning

Positiv:

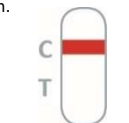
En farget linje utvikles i kontroll-linjeområdet (C) og en annen farget linje utvikles i testlinjeområdet (T).



Merk: Fargeintensiteten i testlinjeområdet (T) kan variere avhengig av analyttkonsentrasjonen i prøven. Enhver fargenyanse i testlinjeområdet (T) bør betraktes som positiv. Merk at dette kun er en kvalitativ test og den kan ikke bestemme analyttkonsentrasjonen i prøven.

Negativ:

En farget linje utvikler seg i kontroll-linjeområdet (C). Ingen linje utvikles i testlinjeområdet (T).



Ugyldig:

Kontrolllinjen (C) vises ikke. Resultater fra enhver test som ikke har produsert en kontrolllinje på den angitte avlesningstiden, må forkastes.

Se gjennom prosedyren og gjenta testen med en ny testkassett. Hvis problemet vedvarer, må du slutte å bruke testsettet umiddelbart og kontakte distributøren.



Utilstrekkelig prøvevolum, feil operasjonsprosedyre eller utløpte tester er de mest sannsynlige årsakene til feil i kontrolllinjen.

11. Kvalitetskontroll

En intern prosedyrekontroll er inkludert i testkassetten:

En farget linje som vises i kontrollinjeområdet (C) regnes som en intern prosedyrekontroll. Det bekrefter tilstrekkelig prøvevolum, korrekt prosedyreteknikk og tilstrekkelig membrantransport.

God laboratoriepraksis (GLP) anbefaler bruk av eksternt kontrollmateriale for å sikre riktig ytelse av testsettet.

12. Begrensninger

- NADAL® D-Dimer-testen er kun for profesjonell *in-vitro* diagnostisk bruk. Testen skal kun brukes til kvalitativ påvisning av D-dimer i humane fullblod- eller plasmaprøver.
- Verken den kvantitative verdien eller graden av økning/reduksjon i konsentrasjonen av D-dimer kan bestemmes ved bruk av denne kvalitative testen.
- Nøyaktigheten av testen avhenger av kvaliteten på prøven. Unøyaktige testresultater kan oppstå på grunn av feil prøvetaking eller oppbevaring (se avsnitt 8 'Prøveinnsamling og forberedelse').
- Noen prøver som inneholder uvanlig høye titere av heterofile antistoffer eller revmatoidfaktorer kan påvirke testresultatene.
- Som med alle diagnostiske tester, bør alle resultater tolkes av en lege i forbindelse med annen tilgjengelig klinisk informasjon, for eksempel resultatet av Wells-scoren eller Geneva-scoren for dyp venetrombose eller lungeemboli. Spesielt i sammenheng med diagnosen disseminert intravaskulær koagulasjon, brukes resultatet av D-dimer-testen for å bestemme DIC-scoren.
- Reliabiliteten (sensitiviteten) til immunologiske D-dimer-hurtigtester hos pasienter med middels eller høy klinisk sannsynlighet for trombose (høy Wells-score; negativ prediktiv verdi = 85,7%) er lavere enn hos pasienter med lav klinisk sannsynlighet (lav Wells-score; negativ prediktiv verdi = 99,5 %). I tilfeller med middels og høy klinisk sannsynlighet anbefales derfor en sonografisk undersøkelse uavhengig av resultatet av hurtigtesten. Hos pasienter med lav klinisk sannsynlighet (lav Wells-score) kan et negativt resultat bidra til å utelukke disseminert intravaskulær koagulasjon, dyp venetrombose og lungeemboli med svært høy sannsynlighet.
- NADAL® D-Dimer-testen oppdager kun tilstedeværelsen av D-dimer (≥ 500 ng/mL) i prøver og bør ikke brukes som eneste kriterium for diagnose av disseminert intravaskulær koagulasjon, dyp venetrombose eller lungeemboli. Det anbefales derfor å bruke ytterligere bildediagnostiske undersøkelser, for eksempel ultralyd, for diagnostisering. Andre medisinske tilstander som også er forbundet med forhøyede D-dimerverdier er oppført i 'Forventede verdier' (se avsnitt 2 'Introduksjon og klinisk betydning').
- På grunn av visse faktorer, for eksempel alderen eller plasseringen av en blodpropp eller etter heparinbehandling, kan negative D-dimer-testresultater av og til forekomme selv i tilfeller av dyp venetrombose eller lungeemboli. Falsk negative resultater kan oppstå hvis prøven er tatt enten for tidlig etter en trombedannelse, hvis testingen har blitt forsinket i flere dager eller hvis prøven er tatt for sent etter forekomsten av det tromboemboliske infarkt.

- Behandling med antikoagulantia før prøvetaking kan føre til et negativt testresultat fordi det forhindrer trombe-forstørrelse. Forhøyede D-dimer-nivåer til tross for behandling med antikoagulantia indikerer tvert imot en fortsatt risiko for trombose.

13. Ytelsesegenskaper

Klinisk ytelse

Diagnostisk sensitivitet og spesifisitet

NADAL® D-Dimer-testen ble evaluert ved bruk av kliniske plasmaprøver sammenlignet med en kvantitativ laboratoriemetode (partikkelforsterket immunoturbidimetrisk analyse).

Resultatene er presentert i følgende tabell:

		Kvantitativ laboratoriemetode		
NADAL® D-Dimer Test		Positiv	Negativ	Totalt
	Positiv	89	5	94
	Negativ	1	62	63
	Total	90	67	157

Diagnostisk sensitivitet: 98,9 % (94,0 % - 100 %)*

Diagnostisk spesifisitet: 92,5 % (83,4 % - 97,5 %)*

Samlet enighet: 96,2 % (91,9 % - 98,6 %)*

*95 % konfidensintervall

Analytisk ytelse

Deteksjonsgrense

Deteksjonsgrensen for NADAL® D-Dimer-testen er 500 ng/mL (fibrinogenekvivalente enheter: FEU).

Målingsrekkevidde

Ingen negativ effekt på T-linjedannelse (prozoneeffekt) ble observert ved testing av kontroller som inneholdt en D-dimer-konsentrasjon så høy som 50.000 ng/mL. Derfor er måleområdet til testen mellom 500 ng/mL og minst 50.000 ng/mL.

Analytisk spesifisitet

Interferensstudie

Negative og D-dimer-positive (500 ng/mL) prøver som inneholder følgende potensielt interfererende stoffer i konsentrasjonene oppført nedenfor, viste ingen interferens med NADAL® D-Dimer-testen:

Bilirubin opptil 0,2 g/L, totale lipider opp til 15 g/L (som omfatter ca. 6 g/L totalt kolesterol og 4,5 g/L triglyserider), totalt serumproteiner opptil 100 g/L (som omfatter ca. 55 g/L albumin, 35 g/L immunoglobuliner), hemoglobin opptil 1 g/L, revmatoidfaktorer (RF) opptil 200 IE/mL.

Presisjon

Repeterbarhet

Repeterbarhet ble etablert ved å teste 10 replikater av negative og D-dimer positive prøver (0 ng/mL, 500 ng/mL og 1000 ng/mL). Testing ble utført av én operatør ved bruk av én lot av NADAL® D-Dimer-testene >99 % av prøvene ble korrekt identifisert (10/10 korrekte tester per konsentrasjon, 95 % konfidensintervall: 88,4 %-100 %). NADAL® D-Dimer-testen viste akseptabel repeteterbarhet.

Reproduserbarhet

Reproduserbarhet ble etablert ved å teste 10 replikater av negative og D-dimer positive prøver (0 ng/mL, 500 ng/mL og 1000 ng/mL). Testingen ble utført ved bruk av 3 uavhengige NADAL® D-Dimer testlots. >99 % av prøvene ble korrekt identifisert (30/30 korrekte tester per konsentrasjon, 95 % konfidensintervall: 96,0 %-100 %). NADAL® D-Dimer-testen viste akseptabel reproduserbarhet.

14. Rapportering ved alvorlige hendelser

I tilfelle av alvorlige hendelser knyttet til ytelsen til NADAL® D-Dimer-testen, vennligst informer nal von minden GmbH og den kompetente myndigheten umiddelbart. Hvis det fortsatt er mulig, **ikke** kast den brukte testen og de tilsvarende testsettets komponenter.

15. Referanser

1. Dempfle, Carl-Erik (2005): Bestimmung des D-dimer-Antigens in der klinischen Routine, Deutsches Ärzteblatt Jg. 102, Heft 7, 18. Februar 2005: A428-A432.
2. Fritscher, Claudia (2007): Bedeutung der D-dimer Untersuchung in der Diagnostik der tiefen Beinvenenthrombose, Labor Aktuell Nr. 7/2007, 1-8.
3. Brill-Edwards P, Lee A. D-dimer testing in the diagnosis of acute venous thromboembolism. Thromb Haemost. 1999 Aug; 82(2):688-94.
4. Blackwell Publishing Ltd. (2004): The diagnosis of deep vein thrombosis in symptomatic outpatients and the potential for clinical assessment and D-dimer assays to reduce the need for diagnostic imaging, British Journal of Haematology, 124, 15-25.
5. Thomas, Lothar (2008): Labor und Diagnose: Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik, TH-Books Verlagsgesellschaft mbH, Frankfurt/Main, 7. Auflage, 2008.
6. Chapin JC, Hajjar KA. Fibrinolysis and the control of blood coagulation. Blood Rev. 2015 Jan;29(1):17-24.
7. Scarvelis D, Wells PS. Diagnosis and treatment of deep-vein thrombosis. CMAJ. 2006 Oct 24;175(9):1087-92.
8. Keeling DM, Mackie IJ, Moody A, Watson HG; Haemostasis and Thrombosis Task Force of the British Committee for Standards in Haematology. The diagnosis of deep vein thrombosis in symptomatic outpatients and the potential for clinical assessment and D-dimer assays to reduce the need for diagnostic imaging. Br J Haematol. 2004 Jan;124(1):15-25.
9. Crawford F, Andras A, Welch K, Sheares K, Keeling D, Chappell FM. D-dimer test for excluding the diagnosis of pulmonary embolism. Cochrane Database Syst Rev. 2016 Aug 5;2016(8):CD010864.
10. Bounameaux H, Cirafo P, de Moerloose P, Schneider PA, Slosman D, Reber G, Unger PF. Measurement of D-dimer in plasma as diagnostic aid in suspected pulmonary embolism. Lancet. 1991 Jan 26;337(8735):196-200.
11. Levi M, Toh CH, Thachil J, Watson HG. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. British Committee for Standards in Haematology. Br J Haematol. 2009 Apr; 145(1):24-33.
12. Schutte T, Thijs A, Smulders YM. Never ignore extremely elevated D-dimer levels: they are specific for serious illness. Neth J Med. 2016 Dec;74(10):443-448.
13. Hunt FA, Rylatt DB, Hart RA, Bundesen PG. Serum crosslinked fibrin (XDP) and fibrinogen/fibrin degradation products (FDP) in disorders associated with activation of the coagulation or fibrinolytic systems. Br J Haematol. 1985 Aug;60(4):715-22.
14. Francis RB Jr. Elevated fibrin D-dimer fragment in sickle cell anemia: evidence for activation of coagulation during the steady state as well as in painful crisis. Haemostasis. 1989;19(2):105-11.
15. Tita-Nwa F, Bos A, Adjei A, Ershler WB, Longo DL, Ferrucci L. Correlates of D-dimer in older persons. Aging Clin Exp Res. 2010 Feb;22(1):20-3.
16. Nolan TE, Smith RP, Devoe LD. Maternal plasma D-dimer levels in normal and complicated pregnancies. Obstet Gynecol. 1993 Feb;81(2):235-8.

Rev. 0, 2024-01-26 Tr. ag

1. Prospect

NADAL® D-Dimer Test este un imunotest cromatografic cu flux lateral pentru detectarea calitativă a D-Dimerilor în probele de sânge integral sau plasmă umană. Testul este destinat utilizării ca ajutor în diagnosticarea suspiciunii de coagulare intravasculară diseminată (CID), tromboză venoasă profundă (TVP) și embolie pulmonară (EP) (consultați secțiunea 12 „Limitări”). Procedura de testare nu este automatizată și nu necesită nicio pregătire sau calificare specială. NADAL® D-Dimer Test este conceput doar pentru uz profesional.

2. Introducere și semnificație clinică

În timpul procesului de coagulare a sângelui, fibrinogenul este transformat în fibrină prin activarea trombinei. Monomerii rezultați de fibrină se polimerizează pentru a forma un gel solubil de fibrină fără legături încrucișate. Acest gel de fibrină este apoi convertit în fibrină cu legături încrucișate de factorul XIII activat de trombină pentru a forma un cheag insolubil de fibrină. Producția de plasmină, principala enzimă de dizolvare a cheagurilor, se declanșează atunci când se formează un cheag de fibrină. Deși fibrinogenul și fibrina sunt ambele separate de enzima fibrinolitice (plasmină) în produși de degradare, numai cei proveniți din fibrina cu legături încrucișate conțin D-Dimeri. Aceștia sunt cunoscuți sub numele de produse de degradare a fibrinei cu legături încrucișate. Prin urmare, derivații de fibrină care conțin D-Dimeri în sângele sau plasmă umană sunt un marker specific al fibrinolizei.

Valori preconizate

Nivelurile crescute de D-Dimeri (≥ 500 ng/mL) sunt o indicație a fibrinolizei active și sunt detectate la pacienții cu coagulare intravasculară diseminată, tromboză venoasă profundă și embolie pulmonară. Nivelurile crescute de D-Dimeri pot fi de asemenea detectate la cei care au suferit intervenții chirurgicale sau traume, precum și la cei cu anemie falciformă, afecțiuni hepatice, infecții severe, septicemie, inflamații, cancer și la persoanele în vârstă. Nivelele de D-Dimeri cresc și în timpul unei sarcini normale, deși niveluri foarte mari sunt asociate cu complicații.

3. Principiul de testare

NADAL® D-Dimer Test permite detectarea D-Dimerilor prin interpretarea vizuală a dezvoltării culorii pe banda de testare internă. Anticorpii anti-D-Dimeri sunt imobilizați în zona liniei de testare (T) a membranei. În timpul testului, proba reacționează cu anticorpii anti-D-Dimeri, care sunt conjugați cu particule colorate și pre-acoperite pe tamponul de conjugare al casetei de testare. Amestecul migrează apoi de-a lungul membranei prin acțiune capilară și interacționează cu reactivii de pe membrană. Dacă există o cantitate suficientă de D-Dimeri în probă, o linie colorată va apărea în zona liniei de testare (T) a membranei. Prezența acestei linii colorate indică un rezultat pozitiv, în timp ce absența sa indică un rezultat negativ. Formarea unei linii colorate în zona liniei de control (C) servește ca un control procedural, indicând că s-a adăugat volumul corect de probă și s-a produs absorbția membranei.

4. Reactivi și materiale furnizate

- 5/10 casete de testare NADAL® D-Dimer Test, incluzând pipete de unică folosință (25 μ L)
- 1 soluție tampon "Buffer" (3 mL)*

- 1 broșură de instrucțiuni

* Fosfatul tamponat salin (PBS) conține următorul conservant: azotat de sodiu: $<0,1\%$

5. Materiale adiționale necesare

- Recipiente pentru colectarea probei (potrivite pentru materialul de probă care urmează să fie testat)
- Centrifugă (doar pentru probe de plasmă)
- Tamponane cu alcool
- Lanțete (doar pentru probe de sânge integral prin punctia în deget)
- Cronometru

6. Depozitare și păstrare

Kit-urile de testare trebuie păstrate la temperaturi între 2-30°C până la data de expirare indicată. Casetele de testare sunt stabile până la data de expirare imprimată pe pungile din folie. Casetele de testare trebuie să rămână în pungile de folie sigilate până la utilizare. Nu congelați kiturile de testare. Nu utilizați teste după data de expirare indicată pe ambalaj. Componentele kitului de testare trebuie ferit de contaminare. Nu utilizați componentele kitului de testare dacă există dovezi de contaminare microbiană sau precipitare. Contaminarea biologică a echipamentului de distribuție, recipientelor sau reactivilor poate duce la rezultate inexacte.

7. Avertismente și precauții

- Destinat utilizării profesionale doar pentru diagnosticare *in-vitro*.
- Citiți cu atenție instrucțiunile de utilizare în întregime înainte de testare.
- Nu utilizați testul după data de expirare indicată pe ambalaj.
- Nu utilizați componentele kitului de testare dacă ambalajul primar este deteriorat.
- Testele sunt destinate utilizării unice.
- Nu adăugați probe în zona de reacție (zona de rezultat).
- Pentru a evita contaminarea, nu atingeți zona de reacție (zona de rezultat).
- Evitați contaminarea încrucișată a probelor, folosind un recipient nou pentru colectarea fiecărei probe obținute.
- Nu substituiți sau amestecați componente din diferite kituri de testare.
- Nu utilizați soluția tampon dacă este decolorată sau tulbură. Decolorarea sau turbiditatea pot fi semne de contaminare microbiană.
- Nu consumați alimente sau băuturi și nu fumați în zona în care se manipulează probele și kiturile de testare.
- Purtați echipament de protecție, cum ar fi halate de laborator, mănuși de unică folosință și protecție pentru ochi atunci când se analizează probele.
- Manipulați toate probele ca și cum ar conține agenți infecțioși. Respectați precauțiile stabilite pentru riscurile microbiologice pe parcursul tuturor procedurilor, și ghidurile standard pentru eliminarea adecvată a probelor.
- Kitul de testare conține produse de origine animală. Cunoașterea certificată a originii și/sau stării sanitare a animalelor nu garantează complet absența agenților patogeni transmisibili. Prin urmare, se recomandă tratarea acestor produse ca potențial infecțioase și manipularea lor

în conformitate cu precauțiunile de siguranță obișnuite (de exemplu, să nu le consumați sau să le inhalați).

- Temperatura poate afecta negativ rezultatele testului.
- Materialele de testare utilizate trebuie eliminate conform reglementărilor locale.

8. Colectarea și pregătirea probelor

NADAL® D-Dimer Test se poate efectua folosind sânge integral (din puncție venoasă sau din deget) sau plasmă.

Pentru a colecta probe de sânge integral din degetul:

- Spălați mâna pacientului cu săpun și apă caldă sau ștergeți-o cu un tampon de alcool. Lăsați-o să se usuce.
- Masați mâna, fără a atinge locul de puncție, frecând de-a lungul mâinii spre vârful degetului mijlociu sau inelar.
- Întepați pielea cu o lanțetă sterilă. Ștergeți prima picătură de sânge.
- Masați ușor mâna de la încheietura mâinii spre palmă și apoi spre deget, pentru a forma o picătură rotundă de sânge peste locul puncției.

Sângele integral colectat prin înțeparea degetului trebuie testat imediat.

Probe de sânge integral colectate prin puncție venoasă

Recipientele care conțin citrat anticoagulant trebuie utilizate pentru pregătirea probelor de sânge integral sau plasmă venoasă.

Testarea trebuie efectuată imediat după colectarea probei. Nu lăsați probele la temperatura camerei pentru perioade lungi de timp.

Dacă testul trebuie efectuat în termen de 24 de ore de la colectarea probei, sângele integral colectat prin puncție venoasă trebuie stocat la 2-8°C.

Nu congelați probele de sânge integral.

Probe de plasmă

Separati plasma de sânge cât mai curând posibil, pentru a evita hemoliza. Utilizați numai probe clare, non-hemolizate.

Testarea trebuie efectuată imediat după colectarea probei. Nu lăsați probele la temperatura camerei pentru perioade lungi de timp. Probele de plasmă pot fi stocate la 2-8°C timp de până la 24 de ore. Pentru stocare pe termen lung, probele trebuie păstrate la -20°C.

Aduceți probele la temperatura camerei înainte de testare. Probele congelate trebuie să fie complet dezghețate și amestecate bine înainte de testare. Probele nu trebuie congelate și dezghețate repetat.

Dacă probele urmează să fie expediate, acestea trebuie să fie ambalate în conformitate cu toate regulamentele aplicabile pentru transportul agenților etiologici.

Probele icterice, lipemice, hemolizate, vâscoase, tratate termic și contaminate pot duce la rezultate inexacte ale testului.

9. Procedura de testare

Aduceți testele, probele, soluția tampon și/sau controalele la temperatura camerei (15-30°C) înainte de testare.

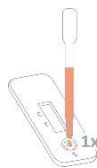
1. Scoateți caseta de testare din punga din folie și utilizați-o cât mai curând posibil. Cele mai bune rezultate se vor obține dacă testul este efectuat imediat după deschiderea

pungii din folie. Etichetați caseta de testare cu datele de identificare ale pacientului sau a controlului.

2. Așezați caseta de testare pe o suprafață curată și plană

3. a) Pentru probele de plasmă:

Ținând pipeta vertical, transferați 1 picătură (aproximativ 25 µL) de eșantion de plasmă în orificiul pentru eșantion (S) al casetei de testare.



b) Pentru probe de sânge integral prin puncție venoasă:

Ținând pipeta vertical, transferați 2 picături (aproximativ 50 µL) din eșantionul de sânge integral în orificiul pentru eșantion (S) al casetei de testare.



c) Pentru probele de sânge integral din deget:

Poziționați degetul pacientului astfel încât o picătură de sânge să fie exact deasupra orificiului de eșantion (S) a casetei de testare. Lăsați 1 picătură suspendată de sânge integral (aproximativ 50 µL) să cadă în centrul orificiului pentru eșantion (S) al casetei de testare. **Evitați să strângeți degetul, deoarece acest lucru poate duce la rezultate inexacte ale testului.**



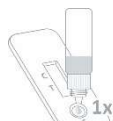
4. Deșurubați capacul galben mic și răsturnați sticla cu soluție tampon. Ținând-o vertical, transferați 1 picătură de soluție tampon în orificiul pentru eșantion (S).



Evitați să prindeți bule de aer în fosa probei (S) și nu adăugați nicio soluție în zona de rezultat.

5. Porniți cronometrul.

Pe măsură ce testul începe să funcționeze, veți observa un lichid colorat care migrează de-a lungul membranei.



6. Așteptați ca linia sau liniile colorate să apară. Citiți rezultatul testului după exact 10 minute.



10. Interpretarea rezultatelor

Pozitiv:

O linie colorată apare în zona liniei de control (C) și o altă linie colorată apare în zona liniei de testare (T).



Notă: Intensitatea culorii în zona liniei de testare (T) poate varia în funcție de concentrația analitului prezent în probă. Orice nuanță de culoare în regiunea liniei de testare (T) ar trebui considerată pozitivă. Rețineți că acesta este doar un test calitativ și nu poate determina concentrația substanței de analizat în probă.

Negativ:

O linie colorată apare în zona liniei de control (C). Nu apare nicio linie în zona liniei de testare (T).

**Invalid:**

Linia de control (C) nu apare. Rezultatele oricărui test care nu a produs o linie de control la timpul de citire specificat trebuie eliminate.

Vă rugăm să verificați procedura și să repetați testul cu o nouă casetă de testare. Dacă problema persistă, încetați imediat utilizarea kitului de test și contactați-vă distribuitorul.



Volumul insuficient al probei, procedura de operare incorectă sau teste expirate sunt cele mai probabile motive pentru absența liniei de control.

11. Controlul calității

În caseta de test este inclus un control procedural intern:

O linie colorată apărând în zona liniei de control (C) este considerată un control procedural intern. Confirmă volumul suficient al probei, tehnica procedurală corectă și absorbția adecvată a membranei.

Practica bună de laborator (GLP) recomandă utilizarea materialelor de control externe pentru a asigura performanța corespunzătoare a kitului de testare.

12. Limitări

- NADAL® D-Dimer Test este destinat utilizării profesionale doar pentru diagnosticare *in-vitro*. Testul trebuie folosit doar pentru detectarea calitativă a D-Dimerilor în probe de sânge integral sau plasmă umană.
- Nici valoarea cantitativă, nici rata de creștere/scădere a concentrației de D-Dimeri nu pot fi determinate folosind acest test calitativ.
- Precizia testului depinde de calitatea probei. Rezultate inexacte ale testului pot apărea din cauza colectării sau stocării incorecte a probei (a se vedea secțiunea 8 „Colectarea și pregătirea probei”).
- Unele probe care conțin niveluri neobișnuit de mari de anticorpi heterofili sau factori reumatoizi pot afecta rezultatele testului.
- Ca și în cazul celorlalte teste de diagnosticare, toate rezultatele trebuie interpretate de către un medic în conjuncție cu alte informații clinice disponibile, cum ar fi rezultatul scorului Wells sau Geneva pentru tromboza venoasă profundă sau embolia pulmonară. În contextul diagnosticului de coagulare intravasculară diseminată în special, rezultatul testului pentru D-dimeri este folosit pentru a determina scorul CID.
- Fiabilitatea (sensibilitatea) testelor rapide imunologice pentru D-Dimeri la pacienții cu o probabilitate clinică intermediară sau ridicată de tromboză (scor Wells ridicat; valoare predictivă negativă = 85,7%) este mai mică decât la pacienții cu o probabilitate clinică scăzută (scor Wells scăzut; valoare predictivă negativă = 99,5%). Prin urmare, în cazurile de probabilitate clinică intermediară și ridicată, se recomandă efectuarea unei examinări ecografice indiferent

de rezultatul testului rapid. La pacienții cu o probabilitate clinică scăzută (scor Wells scăzut), un rezultat negativ poate ajuta la excluderea coagulării intravasculare diseminate, a trombozei venoase profunde și a emboliei pulmonare cu o probabilitate foarte mare.

- NADAL® D-Dimer Test detectează numai prezența D-Dimerilor (≥ 500 ng/mL) în probe și nu trebuie utilizat ca singur criteriu pentru diagnosticarea coagulării intravasculare diseminate, a trombozei venoase profunde sau a emboliei pulmonare. Prin urmare, se recomandă utilizarea unor examinări de imagistică suplimentare pentru diagnostic, cum ar fi un ecograf. Alte condiții medicale asociate și ele cu valori crescute ale D-Dimerilor sunt enumerate în „Valori așteptate” (a se vedea secțiunea 2 „Introducere și semnificație clinică”).
- Din cauza anumitor factori, cum ar fi vârsta sau localizarea unui cheag sau urmarea unui tratament cu heparină, rezultatele negative ale testului de D-Dimeri pot apărea foarte rar chiar și în cazurile de tromboză venoasă profundă sau embolie pulmonară. Rezultatele fals negative pot apărea dacă specimenul a fost colectat prea devreme după formarea unui tromb, dacă testarea a fost întârziată timp de câteva zile sau dacă proba a fost colectată prea târziu după producerea infarctului tromboembolic.
- Tratamentul cu anticoagulante înainte de colectarea probei poate duce la un rezultat negativ al testului, deoarece previne mărirea cheagului. Nivelurile crescute ale D-Dimerilor în ciuda tratamentului cu anticoagulante indică, dimpotrivă, un risc continuu de tromboză.

13. Caracteristici de performanță**Performanța clinică****Sensibilitate și specificitate diagnostică**

NADAL® D-Dimer Test a fost evaluat folosind probe clinice de plasmă în comparație cu o metodă de laborator cantitativă (test imunoturbidimetric îmbunătățit cu particule).

Rezultatele sunt prezentate în tabelul următor:

NADAL® D-Dimer Test	Metodă de laborator cantitativă			
		Pozitiv	Negativ	Total
	Pozitiv	89	5	94
	Negativ	1	62	63
Total		90	67	157

Sensibilitate diagnostică: 98,9% (94,0% - 100%)*

Specificitate diagnostică: 92,5% (83,4% - 97,5%)*

Acord general: 96,2% (91,9% - 98,6%)*

*Interval de încredere de 95%

Performanță analitică**Limita de detecție**

Limita de detecție a NADAL® D-Dimer Test este de 500 ng/mL (unități echivalente de fibrinogen: FEU).

Interval de măsurare

Nu s-a observat niciun efect advers asupra formării liniei T (efect prozonă) la testarea controalelor care conțin o concentrație de D-Dimeri de până la 50.000 ng/mL. Prin urmare, gama de măsurare a testului este între 500 ng/mL și cel puțin 50.000 ng/mL.

Specificitatea analitică

Studiu de interferență

Probele negative și pozitive pentru D-Dimeri (500 ng/mL) care conțin următoarele substanțe potențial interferente la concentrațiile enumerate mai jos nu au prezentat interferențe cu NADAL® D-Dimer Test:

Bilirubina până la 0,2 g/L, lipide totale până la 15 g/L (inclusiv aproximativ 6 g/L colesterol total și 4,5 g/L trigliceride), total proteine serice până la 100 g/L (inclusiv aproximativ 55 g/L albumină, 35 g/L imunoglobuline), hemoglobina până la 1 g/L, factori reumatoizi (RF) până la 200 UI/mL.

Precizie

Repetabilitate

Repetabilitatea a fost stabilită prin testarea a 10 replici de probe negative și pozitive pentru D-Dimeri (0 ng/mL, 500 ng/mL și 1000 ng/mL). Testarea a fost efectuată de un operator folosind un singur lot de teste NADAL® D-Dimer. Peste 99% dintre probe au fost identificate corect (10/10 teste corecte pentru fiecare concentrație, interval de încredere de 95%: 88,4%-100%). NADAL® D-Dimer Test a demonstrat o repetabilitate acceptabilă.

Reproductibilitate

Reproductibilitatea a fost stabilită prin testarea a 10 replici de probe negative și pozitive pentru D-Dimeri (0 ng/mL, 500 ng/mL și 1000 ng/mL). Testarea s-a efectuat folosind 3 loturi independente de teste NADAL® D-Dimer. Peste 99% dintre probe au fost identificate corect (30/30 teste corecte pentru fiecare concentrație, interval de încredere de 95%: 96,0%-100%). NADAL® D-Dimer Test a demonstrat o reproductibilitate acceptabilă.

14. Raportarea incidentelor serioase

În cazul oricăror incidente grave legate de performanțele NADAL® D-Dimer Test, vă rugăm să informați imediat nal von minden GmbH și autoritatea competentă. Dacă este posibil, vă rugăm să **nu** eliminați testul utilizat și componentele corespunzătoare ale kitului de testare.

15. Referințe

- Dempfle, Carl-Erik (2005): Bestimmung des D-dimer-Antigens in der klinischen Routine, Deutsches Ärzteblatt Jg. 102, Heft 7, 18. Februar 2005: A428-A432.
- Fritscher, Claudia (2007): Bedeutung der D-dimer Untersuchung in der Diagnostik der tiefen Beinvenenthrombose, Labor Aktuell Nr. 7/2007, 1-8.
- Brill-Edwards P, Lee A. D-dimer testing in the diagnosis of acute venous thromboembolism. Thromb Haemost. 1999 Aug; 82(2):688-94.
- Blackwell Publishing Ltd. (2004): The diagnosis of deep vein thrombosis in symptomatic outpatients and the potential for clinical assessment and D-dimer assays to reduce the need for diagnostic imaging, British Journal of Haematology, 124, 15-25.
- Thomas, Lothar (2008): Labor und Diagnose: Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik, TH-Books Verlagsgesellschaft mbH, Frankfurt/Main, 7. Auflage, 2008.
- Chapin JC, Hajjar KA. Fibrinolysis and the control of blood coagulation. Blood Rev. 2015 Jan;29(1):17-24.
- Scarvelis D, Wells PS. Diagnosis and treatment of deep-vein thrombosis. CMAJ. 2006 Oct 24;175(9):1087-92.
- Keeling DM, Mackie IJ, Moody A, Watson HG; Haemostasis and Thrombosis Task Force of the British Committee for Standards in Haematology. The diagnosis of deep vein thrombosis in symptomatic outpatients and the potential for clinical assessment and D-dimer assays to reduce the need for diagnostic imaging. Br J Haematol. 2004 Jan;124(1):15-25.
- Crawford F, Andras A, Welch K, Sheares K, Keeling D, Chappell FM. D-dimer test for excluding the diagnosis of pulmonary embolism. Cochrane Database Syst Rev. 2016 Aug 5;2016(8):CD010864.
- Bounameaux H, Cirafici P, de Moerloose P, Schneider PA, Slosman D, Reber G, Unger PF. Measurement of D-dimer in plasma as diagnostic aid in suspected pulmonary embolism. Lancet. 1991 Jan 26;337(8735):196-200.

- Levi M, Toh CH, Thachil J, Watson HG. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. British Committee for Standards in Haematology. Br J Haematol. 2009 Apr; 145(1):24-33.
- Schutte T, Thijs A, Smulders YM. Never ignore extremely elevated D-dimer levels: they are specific for serious illness. Neth J Med. 2016 Dec;74(10):443-448.
- Hunt FA, Rylatt DB, Hart RA, Bundesen PG. Serum crosslinked fibrin (XDP) and fibrinogen/fibrin degradation products (FDP) in disorders associated with activation of the coagulation or fibrinolytic systems. Br J Haematol. 1985 Aug;60(4):715-22.
- Francis RB Jr. Elevated fibrin D-dimer fragment in sickle cell anemia: evidence for activation of coagulation during the steady state as well as in painful crisis. Haemostasis. 1989;19(2):105-11.
- Tita-Nwa F, Bos A, Adjei A, Ershler WB, Longo DL, Ferrucci L. Correlates of D-dimer in older persons. Aging Clin Exp Res. 2010 Feb;22(1):20-3.
- Nolan TE, Smith RP, Devoe LD. Maternal plasma D-dimer levels in normal and complicated pregnancies. Obstet Gynecol. 1993 Feb;81(2):235-8.

Rev. 0, 2024-01-26 Tr. ag

1. Προοριζόμενη Χρήση

Το NADAL® D-Dimer Test είναι ένας χρωματογραφικός ανοσολογικός έλεγχος πλευρικής ροής για την ποιοτική ανίχνευση του D-διμερούς σε ανθρώπινα δείγματα ολικού αίματος ή πλάσματος. Η εξέταση προορίζεται για χρήση ως βοήθημα στη διάγνωση υποψίας διάχυτης ενδοαγγειακής πήξης (DIC), εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (φλεβοθρόμβωση ή DVT) και πνευμονικής εμβολής (PE) (βλέπε τμήμα 12 «Περιορισμοί»). Η διαδικασία της εξέτασης δεν είναι αυτοματοποιημένη και δεν απαιτεί ειδική εκπαίδευση ή εξειδίκευση. Το NADAL® D-Dimer Test είναι σχεδιασμένο αποκλειστικά για επαγγελματική χρήση.

2. Εισαγωγή και Κλινική Σημασία

Κατά τη διάρκεια της διαδικασίας πήξης του αίματος, το ινωδογόνο μετατρέπεται σε ινική με την ενεργοποίηση της θρομβίνης. Τα μονομερή ινικής που προκύπτουν πολυμερίζονται για να σχηματίσουν μια διαλυτή γέλη μη διασυνδεδεμένης ινικής. Η γέλη ινικής αυτή μετατρέπεται στη συνέχεια σε διασυνδεδεμένη ινική από τον ενεργοποιημένο με θρομβίνη παράγοντα XIII για να σχηματιστεί ένας αδιάλυτος θρόμβος ινικής. Η παραγωγή πλάσμινης, του κύριου ενζύμου που λύνει τους θρόμβους, ενεργοποιείται όταν σχηματίζεται θρόμβος ινικής. Παρότι το ινωδογόνο και η ινική διασπώνται και τα δύο από το ινωδολυτικό ένζυμο (πλάσμινη) σε προϊόντα αποικοδόμησης, μόνο εκείνα από τη διασυνδεδεμένη ινική περιέχουν D-διμερή. Αυτά είναι γνωστά ως προϊόντα αποικοδόμησης της διασυνδεδεμένης ινικής. Επομένως, τα παράγωγα ινικής που περιέχουν D-διμερή στο ανθρώπινο αίμα ή πλάσμα αποτελούν ειδικό δείκτη της ινωδολύσης.

Προβλεπόμενες τιμές

Τα αυξημένα επίπεδα D-διμερών (≥ 500 ng/mL) αποτελούν ένδειξη ενεργούς ινωδολύσης και ανιχνεύονται σε ασθενείς με διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη, εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση και πνευμονική εμβολή. Αυξημένα επίπεδα D-διμερών μπορούν επίσης να ανιχνευθούν σε όσους έχουν υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση ή έχουν υποστεί τραύμα, καθώς και σε όσους πάσχουν από δρεπανοκυτταρική νόσο, ηπατική νόσο, σοβαρή λοίμωξη, σήψη, φλεγμονή, κακοήθεια και σε ηλικιωμένους. Τα επίπεδα D-διμερών αυξάνονται επίσης κατά τη διάρκεια μιας φυσιολογικής εγκυμοσύνης, αν και τα πολύ υψηλά επίπεδα συνδέονται με επιπλοκές.

3. Βασική Αρχή Εξέτασης

Το NADAL® D-Dimer Test επιτρέπει την ανίχνευση του D-διμερούς μέσω της οπτικής ερμηνείας της εξέλιξης του χρώματος στην εσωτερική ταινία εξέτασης. Τα αντισώματα αντι-D-διμερών είναι ακινητοποιημένα στην περιοχή της γραμμής εξέτασης (T) της μεμβράνης. Κατά τη διάρκεια της εξέτασης, το δείγμα αντιδρά με τα αντισώματα αντι-D-διμερή τα οποία είναι συζευγμένα με έγχρωμα σωματίδια και έχουν προεπιλαμφθεί στο συζευγμένο επίθεμα της κασέτας εξέτασης. Στη συνέχεια, το μείγμα μεταναστεύει κατά μήκος της μεμβράνης με τριχοειδή δράση και αλληλεπιδρά με τα αντιδραστήρια στη μεμβράνη. Εάν υπάρχει επαρκής ποσότητα D-Dimer στο δείγμα, θα αναπτυχθεί μια έγχρωμη γραμμή στην περιοχή της γραμμής εξέτασης (T) της μεμβράνης. Η παρουσία αυτής της έγχρωμης γραμμής

υποδηλώνει θετικό αποτέλεσμα, ενώ η απουσία της υποδηλώνει αρνητικό αποτέλεσμα. Ο οχηματισμός έγχρωμης γραμμής στην περιοχή της γραμμής ελέγχου (C) χρησιμεύει ως διαδικαστικός έλεγχος, υποδεικνύοντας ότι έχει προστεθεί ο κατάλληλος όγκος δείγματος και ότι έχει πραγματοποιηθεί η διαβροχή της μεμβράνης.

4. Αντιδραστήρια και Παρεχόμενα Υλικά

- Κασέτες 5/10 NADAL® D-Dimer test, συμπεριλαμβανομένων πιπτετών μίας χρήσης (25 μl)
- 1 ρυθμιστικό διάλυμα (3 mL)*
- 1 ένθετο συσκευασίας

* Ο φυσιολογικός ορός ρυθμισμένος με φωσφορικά άλατα (PBS) περιέχει το ακόλουθο συντηρητικό: αζίδιο του νατρίου: $<0,1\%$

5. Απαιτούμενα Πρόσθετα Υλικά

- Δοχεία συλλογής δειγμάτων (κατάλληλα για το προς εξέταση υλικό δαίλυμα)
- Φυγοκεντρωτής (μόνο για δείγματα πλάσματος)
- Επιθέματα αλκοόλης
- Λανσέτες (μόνο για δείγματα ολικού αίματος από το δάκτυλο)
- Χρονόμετρο

6. Αποθήκευση και Σταθερότητα

Τα σετ εξέτασης πρέπει να φυλάσσονται σε θερμοκρασία 2-30°C μέχρι την αναγραφόμενη ημερομηνία λήξης. Οι κασέτες εξέτασης παραμένουν σταθερές μέχρι την ημερομηνία λήξης που αναγράφεται στις θήκες από φύλλο αλουμινίου. Οι κασέτες εξέτασης πρέπει να παραμένουν στις σφραγισμένες θήκες από φύλλο αλουμινίου μέχρι τη χρήση. Μην καταψύχετε τα σετ εξετάσεων. Μην χρησιμοποιείτε τα τεστ πέραν της ημερομηνίας λήξης που αναγράφεται στη συσκευασία. Πρέπει να λαμβάνεται μέριμνα για την προστασία των συστατικών των σετ εξετάσεων από τη μόλυνση. Μην χρησιμοποιείτε τα εξαρτήματα του σετ εξετάσεων εάν υπάρχουν ενδείξεις μικροβιακής μόλυνσης ή κατακρήμνισης. Η βιολογική μόλυνση του εξοπλισμού χορήγησης, των δοχείων ή των αντιδραστηρίων μπορεί να οδηγήσει σε ανακριβή αποτελέσματα.

7. Προειδοποιήσεις και Προφυλάξεις

- Μόνο για επαγγελματική *in-vitro* διαγνωστική χρήση.
- Διαβάστε προσεκτικά όλες τις οδηγίες χρήσης πριν από την εξέταση.
- Μην χρησιμοποιείτε το τεστ πέραν της ημερομηνίας λήξης που αναγράφεται στη συσκευασία.
- Μην χρησιμοποιείτε τα συστατικά του σετ εξέτασης εάν η αρχική συσκευασία έχει υποστεί ζημιά.
- Τα τεστ προορίζονται μόνο για μία χρήση.
- Μην προσθέτετε δείγματα στην περιοχή αντίδρασης (περιοχή αποτελεσμάτων).
- Για να αποφύγετε τη μόλυνση, μην αγγίζετε την περιοχή αντίδρασης (περιοχή αποτελέσματος).
- Αποφύγετε τη διασυνδεδεμένη μόλυνση των δειγμάτων χρησιμοποιώντας ένα νέο δοχείο συλλογής δειγμάτων για κάθε λαμβανόμενο δείγμα.
- Μην αντικαθιστάτε ή αναμειγνύετε συστατικά από διαφορετικά σετ εξετάσεων.

- Μην χρησιμοποιείτε το ρυθμιστικό διάλυμα εάν είναι αποχρωματισμένο ή θολό. Ο αποχρωματισμός ή η θολερότητα μπορεί να αποτελεί ένδειξη μικροβιακής μόλυνσης.
- Μην τρώτε, πίνετε ή καπνίζετε στο χώρο όπου γίνεται ο χειρισμός των δειγμάτων και των σετ εξετάσεων.
- Φοράτε προστατευτική ενδυμασία, όπως εργαστηριακές παδιές, γάντια μιας χρήσης και προστασία των ματιών κατά την εξέταση των δειγμάτων.
- Να χειρίζεστε όλα τα δείγματα σαν να περιέχουν μολυσματικούς παράγοντες. Τηρείτε τις καθιερωμένες προφυλάξεις για μικροβιολογικούς κινδύνους σε όλες τις διαδικασίες και τις τυποποιημένες οδηγίες για την κατάλληλη απόρριψη των δειγμάτων.
- Το σετ εξέτασης περιέχει προϊόντα ζωικής προέλευσης. Η πιστοποιημένη γνώση της προέλευσης ή/και της υγειονομικής κατάστασης των ζώων δεν εγγυάται πλήρως την απουσία μεταδοτικών παθολογικών παραγόντων. Συνιστάται, επομένως, τα προϊόντα αυτά να αντιμετωπίζονται ως δυνητικά μολυσματικά και η διαχείρισή τους να γίνεται σύμφωνα με τις συνήθειες προφυλάξης ασφαλείας (π.χ., μην τα καταπίνετε ή τα εισπνέετε).
- Η θερμοκρασία μπορεί να επηρεάσει αρνητικά τα αποτελέσματα της εξέτασης.
- Τα χρησιμοποιούμενα υλικά εξέτασης οφείλουν να απορρίπτονται σύμφωνα με τους τοπικούς κανονισμούς.

8. Συλλογή και Προετοιμασία Δειγμάτων

Η εξέταση NADAL® D-Dimer Test μπορεί να πραγματοποιηθεί με τη χρήση ολικού αίματος (από φλεβοκέντηση ή δακτυλική παρακέντηση) ή πλάσματος.

Για τη συλλογή δειγμάτων ολικού αίματος από το δάκτυλο:

- Πλύνετε το χέρι του ασθενούς με σαπούνι και ζεστό νερό ή καθαρίστε το με ένα επίθεμα με ιονόπνευμα. Αφήστε το να στεγνώσει.
- Κάντε μασάζ στο χέρι, χωρίς να αγγίξετε το σημείο της παρακέντησης, τρίβοντας κατά μήκος του χεριού προς το άκρο του μέσου ή του παράμεσου δακτύλου.
- Τρυπήστε το δέρμα με αποστειρωμένη λανσέτα. Σκουπίστε την πρώτη σταγόνα αίματος.
- Τρίψτε απαλά το χέρι από τον καρπό προς την παλάμη και στη συνέχεια προς το δάκτυλο για να σχηματίσετε μια στρογγυλεμένη σταγόνα αίματος πάνω από το σημείο της παρακέντησης.

Το ολικό αίμα από παρακέντηση δακτύλου πρέπει να εξετάζεται αμέσως.

Δείγματα ολικού αίματος με φλεβοκέντηση

Για την προετοιμασία των δειγμάτων φλεβικού ολικού αίματος ή πλάσματος πρέπει να χρησιμοποιούνται δοχεία που περιέχουν κεντρικό αντιπηκτικό.

Η εξέταση πρέπει να διενεργείται αμέσως μετά τη συλλογή του δείγματος. Μην αφήνετε τα δείγματα σε θερμοκρασία δωματίου για παρατεταμένες χρονικές περιόδους.

Εάν η εξέταση πρόκειται να διεξαχθεί εντός 24 ωρών από τη συλλογή του δείγματος, το ολικό αίμα που συλλέγεται με φλεβοκέντηση πρέπει να φυλάσσεται στους 2-8°C.

Μην καταψύχετε δείγματα ολικού αίματος.

Δείγματα πλάσματος

Διαχωρίστε το πλάσμα από το αίμα το συντομότερο δυνατό για να αποφύγετε την αιμόλυση. Χρησιμοποιείτε μόνο διαιυρή, μη αιμολυμένα δείγματα. Η εξέταση πρέπει να πραγματοποιείται αμέσως μετά τη συλλογή του δείγματος. Μην αφήνετε τα δείγματα σε θερμοκρασία δωματίου για παρατεταμένες χρονικές περιόδους. Τα δείγματα πλάσματος μπορούν να αποθηκευτούν στους 2-8°C για έως και 24 ώρες. Για μακροχρόνια αποθήκευση, τα δείγματα πρέπει να διατηρούνται στους -20°C.

Φέρτε τα δείγματα σε θερμοκρασία δωματίου πριν από την εξέταση. Τα κατεψυγμένα δείγματα πρέπει να αποψυχθούν πλήρως και να αναμειχθούν καλά πριν από την εξέταση. Τα δείγματα δεν πρέπει να καταψύχονται και να αποψύχονται επανειλημμένα.

Εάν τα δείγματα πρόκειται να αποσταλούν, θα πρέπει να συσκευάζονται σύμφωνα με όλους τους ισχύοντες κανονισμούς για τη μεταφορά αιτιολογικών παραγόντων.

Ικτερικά, λιπώδη, αιμολυμένα, παχύρρευστα, θερμικά επεξεργασμένα και μολυσμένα δείγματα ενδέχεται να οδηγήσουν σε ανακριβή αποτελέσματα εξετάσεων.

9. Διαδικασία Εξέτασης

Φέρτε τα τεστ, τα δείγματα, το ρυθμιστικό διάλυμα ή/και τους μάρτυρες σε θερμοκρασία δωματίου (15-30°C) πριν από την εξέταση.

1. Αφαιρέστε την κασέτα εξέτασης από τη θήκη με το αλουμινόχαρτο και χρησιμοποιήστε την το συντομότερο δυνατό. Τα καλύτερα αποτελέσματα θα επιτευχθούν εάν η εξέταση εκτελεστεί αμέσως μετά το άνοιγμα της θήκης από αλουμινόχαρτο. Σημειώστε την κασέτα εξέτασης με την ταυτοποίηση του ασθενούς ή του μάρτυρα.
2. Τοποθετήστε την κασέτα εξέτασης σε μια καθαρή και επίπεδη επιφάνεια.
3. **α) Για δείγματα πλάσματος:**
Κρατώντας την πιπέτα κάθετα, μεταφέρετε 1 σταγόνα (περίπου 25 μl) του δείγματος πλάσματος στον υποδοχέα δείγματος (S) της κασέτας εξέτασης.



β) Για δείγματα ολικού αίματος με φλεβοκέντηση:

Κρατώντας την πιπέτα κάθετα, μεταφέρετε 2 σταγόνες (περίπου 50 μl) δείγματος ολικού αίματος στον υποδοχέα δείγματος (S) της κασέτας εξέτασης.



γ) Για δείγματα ολικού αίματος από το δάκτυλο:

Τοποθετήστε το δάκτυλο του ασθενούς έτσι ώστε μια σταγόνα αίματος να βρίσκεται ακριβώς πάνω από το φρέατο δείγματος (S) της κασέτας εξέτασης. Αφήστε να πέσει 1 αιωρούμενη σταγόνα ολικού αίματος (περίπου 50 μl) στο κέντρο του υποδοχέα δείγματος (S) της κασέτας



εξέτασης. Αποφύγετε τη συμπίεση του δακτύλου, καθώς αυτό μπορεί να οδηγήσει σε ανακριβή αποτελέσματα της εξέτασης.

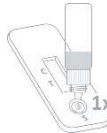
4. Ξεβιδώστε το μικρό κίτρινο καπάκι και αναποδογυρίστε τη φιάλη ρυθμιστικού διαλύματος. Κρατώντας το κάθετα, μεταφέρετε 1 σταγόνα ρυθμιστικού διαλύματος στον υποδοχέα δείγματος (S).

Αποφύγετε την παγίδευση φυσαλίδων αέρα στον υποδοχέα του δείγματος (S) και μην προσθέτετε διάλυμα στην περιοχή του αποτελέσματος.

5. Ξεκινήστε το χρονόμετρο.

Καθώς η εξέταση αρχίζει να εκτελείται, θα παρατηρήσετε ένα έγχρωμο υγρό να μετακινείται κατά μήκος της μεμβράνης.

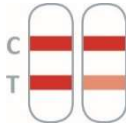
6. Περιμένετε να εμφανιστούν η/οι χρωματιστή/ές γραμμή/ες. Διαβάστε το αποτέλεσμα της εξέτασης μετά από ακριβώς 10 λεπτά.



10. Ερμηνεία Αποτελεσμάτων

Θετικό:

Μια έγχρωμη γραμμή αναπτύσσεται στην περιοχή της γραμμής ελέγχου (C) και μια άλλη έγχρωμη γραμμή αναπτύσσεται στην περιοχή της γραμμής εξέτασης (T).



Σημείωση: Η ένταση του χρώματος στην περιοχή της γραμμής εξέτασης (T) μπορεί να ποικίλλει ανάλογα με τη συγκέντρωση του αναλύτη που υπάρχει στο δείγμα. Οποιαδήποτε απόχρωση χρώματος στην περιοχή της γραμμής εξέτασης (T) πρέπει να θεωρείται θετική. Σημειώστε ότι πρόκειται για ποιοτική μόνο εξέταση και δεν μπορεί να προσδιορίσει τη συγκέντρωση του αναλύτη στο δείγμα.

Αρνητικό:

Μια έγχρωμη γραμμή αναπτύσσεται στην περιοχή της γραμμής ελέγχου (C). Καμία γραμμή δεν αναπτύσσεται στην περιοχή της γραμμής εξέτασης (T).



Μη έγκυρο:

Η γραμμή ελέγχου (C) δεν εμφανίζεται. Τα αποτελέσματα κάθε εξέτασης που δεν εμφάνισε γραμμή ελέγχου στον καθορισμένο χρόνο ανάγνωσης πρέπει να απορρίπτονται.

Παρακαλούμε επανεξετάστε τη διαδικασία και επαναλάβετε την εξέταση με μια νέα κασέτα εξέτασης. Εάν το πρόβλημα παραμένει, διακόψτε αμέσως τη χρήση του σετ εξέτασης και επικοινωνήστε με τον διανομέα σας.

Ανεπαρκής όγκος δείγματος, λανθασμένη διαδικασία λειτουργίας ή ληγμένα τεστ είναι οι πιο πιθανοί λόγοι αποτυχίας της γραμμής ελέγχου.



11. Ποιοτικός Έλεγχος

Ένας εσωτερικός διαδικαστικός έλεγχος περιλαμβάνεται στην κασέτα εξέτασης:

Μια έγχρωμη γραμμή που εμφανίζεται στην περιοχή γραμμής ελέγχου (C) θεωρείται εσωτερικός διαδικαστικός έλεγχος. Επιβεβαιώνει τον επαρκή όγκο του δείγματος, τη σωστή διαδικαστική τεχνική και την επαρκή διαβροχή της μεμβράνης.

Η *ορθή εργαστηριακή πρακτική (GLP)* συνιστά τη χρήση εξωτερικών υλικών ελέγχου για τη διασφάλιση της σωστής επίδοσης του σετ εξέτασης.

12. Περιορισμοί

- Η εξέταση NADAL® D-Dimer Test προορίζεται μόνο για επαγγελματική *in-vitro* διαγνωστική χρήση. Η εξέταση πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο για την ποιοτική ανίχνευση του D-διμερούς σε ανθρώπινα δείγματα ολικού αίματος ή πλάσματος.
- Ούτε η ποσοτική τιμή ούτε ο ρυθμός αύξησης/μείωσης της συγκέντρωσης του D-διμερούς μπορούν να προσδιοριστούν με τη χρήση αυτής της ποιοτικής εξέτασης.
- Η ακρίβεια της εξέτασης εξαρτάται από την ποιότητα του δείγματος. Ανακριβή αποτελέσματα της εξέτασης μπορεί να προκύψουν λόγω ακατάλληλης συλλογής ή αποθήκευσης του δείγματος (βλ. ενότητα 8 «Συλλογή και Προετοιμασία Δειγμάτων»).
- Ορισμένα δείγματα που περιέχουν ασυνήθιστα υψηλές συγκεντρώσεις ετερόφιλων αντισωμάτων ή ρευματοειδών παραγόντων μπορεί να επηρεάσουν τα αποτελέσματα της εξέτασης.
- Όπως συμβαίνει με όλες τις διαγνωστικές εξετάσεις, όλα τα αποτελέσματα πρέπει να ερμηνεύονται από τον ιατρό σε συνδυασμό με άλλες διαθέσιμες κλινικές πληροφορίες, όπως η βαθμολογία στην κλίμακα Wells ή στην κλίμακα Geneva για την εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση ή την πνευμονική εμβολή. Ειδικότερα, στο πλαίσιο της διάγνωσης της διάχυτης ενδοαγγειακής πήξης, το αποτέλεσμα της εξέτασης για D-διμερή χρησιμοποιείται για τον προσδιορισμό της βαθμολογίας DIC.
- Η αξιοπιστία (ευαισθησία) των ανοσολογικών ταχέων εξετάσεων D-Dimer σε ασθενείς με ενδιάμεση ή υψηλή κλινική πιθανότητα θρόμβωσης (υψηλή βαθμολογία στην κλίμακα Wells, αρνητική προγνωστική αξία = 85,7%) είναι χαμηλότερη από ότι σε ασθενείς με χαμηλή κλινική πιθανότητα (χαμηλή βαθμολογία στην κλίμακα Wells, αρνητική προγνωστική αξία = 99,5%). Επομένως, σε περιπτώσεις ενδιάμεσης και υψηλής κλινικής πιθανότητας, συνιστάται η υπερηχογραφική εξέταση ανεξάρτητα από το αποτέλεσμα της ταχείας εξέτασης. Σε ασθενείς με χαμηλή κλινική πιθανότητα (χαμηλή βαθμολογία κατά Wells), ένα αρνητικό αποτέλεσμα μπορεί να βοηθήσει στον αποκλεισμό της διάχυτης ενδοαγγειακής πήξης, της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης και της πνευμονικής εμβολής με πολύ υψηλή πιθανότητα.
- Το NADAL® D-Dimer Test ανιχνεύει μόνο την παρουσία D-διμερούς (≥500 ng/mL) σε δείγματα και δεν πρέπει να χρησιμοποιείται ως μοναδικό κριτήριο για τη διάγνωση διάχυτης ενδοαγγειακής πήξης, εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης ή πνευμονικής εμβολής. Συνεπώς, συνιστάται

η χρήση περαιτέρω διαγνωστικών απεικονιστικών εξετάσεων, όπως υπερηχογράφημα, για τη διάγνωση. Άλλες ιατρικές καταστάσεις που σχετίζονται επίσης με αυξημένες τιμές D-διμερών παρατίθενται στην ενότητα «Προβλεπόμενες τιμές» (βλ. ενότητα 2 «Εισαγωγή και Κλινική Σημασία»).

- Λόγω ορισμένων παραγόντων, όπως η ηλικία ή η θέση του θρόμβου ή μετά από θεραπεία με ηπαρίνη, αρνητικά αποτελέσματα της εξέτασης D-διμερών μπορεί να εμφανιστούν πολύ περιστασιακά, ακόμη και σε περιπτώσεις εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης ή πνευμονικής εμβολής. Λανθασμένα αρνητικά αποτελέσματα μπορεί να προκύψουν εάν το δείγμα έχει συλλεχθεί είτε πολύ νωρίς μετά το σχηματισμό θρόμβου, εάν η εξέταση έχει καθυστερήσει για αρκετές ημέρες ή εάν το δείγμα έχει συλλεχθεί πολύ αργά μετά την εμφάνιση του θρομβοεμβολικού εμφράγματος.
- Η θεραπεία με αντιπηκτικά πριν από τη συλλογή του δείγματος μπορεί να προκαλέσει αρνητικό αποτέλεσμα της εξέτασης, επειδή εμποδίζει τη διεύρυνση του θρόμβου. Αντίθετα, τα αυξημένα επίπεδα D-διμερών, παρά τη θεραπεία με αντιπηκτικά, υποδηλώνουν συνεχή κίνδυνο θρόμβωσης.

13. Χαρακτηριστικά Απόδοσης

Κλινική Απόδοση

Διαγνωστική ευαισθησία και ειδικότητα

Το NADAL® D-Dimer Test αξιολογήθηκε με τη χρήση κλινικών δειγμάτων πλάσματος σε σύγκριση με μια ποσοτική εργαστηριακή μέθοδο (ενσχυμένη ανοσοτυμπίμετρική ανάλυση σωματιδίων).

Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στον ακόλουθο πίνακα:

		Ποσοτική εργαστηριακή μέθοδος		
NADAL® D-Dimer Test		Θετικό	Αρνητικό	Σύνολο
	Θετικό	89	5	94
	Αρνητικό	1	62	63
	Σύνολο	90	67	157

Διαγνωστική ευαισθησία: 98,9% (94,0% - 100%)*

Διαγνωστική ειδικότητα: 92,5% (83,4% - 97,5%)*

Συνολική συμφωνία: 96,2% (91,9% - 98,6%)*

*95% διάστημα εμπιστοσύνης

Αναλυτική απόδοση

Όριο ανίχνευσης

Το όριο ανίχνευσης της εξέτασης NADAL® D-Dimer Test είναι 500 ng/mL (ισοδύναμες μονάδες ινωδογόνου: FEU).

Εύρος μέτρησης

Δεν παρατηρήθηκε καμία δυσμενής επίδραση στο σχηματισμό της γραμμής T (φαινόμενο προζώνης) με μάρτυρες εξέτασης που περιείχαν συγκέντρωση D-διμερών σε υψηλά επίπεδα της τάξης των 50.000 ng/mL. Επομένως, το εύρος μέτρησης της εξέτασης κυμαίνεται μεταξύ 500 ng/mL και τουλάχιστον 50.000 ng/mL.

Αναλυτική ειδικότητα

Μελέτη παρεμβολής

Αρνητικά και θετικά δείγματα D-διμερών (500 ng/mL) που περιείχαν τις ακόλουθες δυναμικά παρεμβατικές ουσίες στις συγκεντρώσεις που αναφέρονται παρακάτω, δεν

παρουσίασαν καμία παρεμβολή με την εξέταση NADAL® D-Dimer Test:

Χολερυθρίνη έως 0,2 g/L, ολικά λιπίδια έως 15 g/L (συμπεριλαμβανομένων περίπου 6 g/L ολικής χοληστερόλης και 4,5 g/L τριγλυκεριδίων), ολικές πρωτεΐνες ορού έως 100 g/L (συμπεριλαμβανομένων περίπου 55 g/L λευκωματίνης, 35 g/L ανοσοσφαιρινών), αιμοσφαιρίνη έως 1 g/L, ρευματοειδείς παράγοντες (RF) έως 200 IU/mL.

Ακρίβεια

Επαναληψιμότητα

Η επαναληψιμότητα καθορίστηκε με την εξέταση 10 αντιγράφων αρνητικών και θετικών δειγμάτων D-διμερών (0 ng/mL, 500 ng/mL και 1000 ng/mL). Η εξέταση διενεργήθηκε από έναν χειριστή χρησιμοποιώντας μία παρτίδα εξέτασης NADAL® D-Dimer. >99% των δειγμάτων αναγνωρίστηκαν σωστά (10/10 σωστές εξετάσεις ανά συγκέντρωση, 95% διάστημα εμπιστοσύνης: 88,4%-100%). Το NADAL® D-Dimer Test επέδειξε αποδεκτή επαναληψιμότητα.

Αναπαραγωγιμότητα

Η αναπαραγωγιμότητα καθορίστηκε με την εξέταση 10 αντιγράφων αρνητικών και θετικών δειγμάτων D-διμερών (0 ng/mL, 500 ng/mL και 1000 ng/mL). Η δοκιμή πραγματοποιήθηκε με τη χρήση 3 ανεξάρτητων παρτίδων εξέτασης NADAL® D-Dimer. >99% των δειγμάτων αναγνωρίστηκαν σωστά (30/30 σωστές δοκιμές ανά συγκέντρωση, 95% διάστημα εμπιστοσύνης: 96,0%-100%). Το NADAL® D-Dimer Test επέδειξε αποδεκτή αναπαραγωγιμότητα.

14. Αναφορά σοβαρών περιστατικών

Σε περίπτωση οποιουδήποτε σοβαρού περιστατικού που σχετίζεται με την εκτέλεση του NADAL® D-Dimer Test, παρακαλούμε ενημερώστε αμέσως την nal von minden GmbH και την αρμόδια αρχή. Εάν είναι ακόμα δυνατό, **μην** απορρίπτετε το χρησιμοποιούμενο τεστ και τα αντίστοιχα εξαρτήματα του σετ εξέτασης.

15. Βιβλιογραφία

- Dempfle, Carl-Erik (2005): Bestimmung des D-dimer-Antigens in der klinischen Routine, Deutsches Ärzteblatt Jg. 102, Heft 7, 18. Februar 2005: A428-A432.
- Fritscher, Claudia (2007): Bedeutung der D-dimer Untersuchung in der Diagnostik der tiefen Beinvenenthrombose, Labor Aktuell Nr. 7/2007, 1-8.
- Brill-Edwards P, Lee A. D-dimer testing in the diagnosis of acute venous thromboembolism. Thromb Haemost. 1999 Aug; 82(2):688-94.
- Blackwell Publishing Ltd. (2004): The diagnosis of deep vein thrombosis in symptomatic outpatients and the potential for clinical assessment and D-dimer assays to reduce the need for diagnostic imaging, British Journal of Haematology, 124, 15-25.
- Thomas, Lothar (2008): Labor und Diagnose: Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik, TH-Books Verlagsgesellschaft mbH, Frankfurt/Main, 7. Auflage, 2008.
- Chapin JC, Hajjar KA. Fibrinolysis and the control of blood coagulation. Blood Rev. 2015 Jan;29(1):17-24.
- Scavell D, Wells PS. Diagnosis and treatment of deep-vein thrombosis. CMAJ. 2006 Oct 24;175(9):1087-92.
- Keeling DM, Mackie IL, Moody A, Watson JG; Haemostasis and Thrombosis Task Force of the British Committee for Standards in Haematology. The diagnosis of deep vein thrombosis in symptomatic outpatients and the potential for clinical assessment and D-dimer assays to reduce the need for diagnostic imaging. Br J Haematol. 2004 Jan;124(1):15-25.
- Crawford F, Andras A, Welch K, Sheares K, Keeling D, Chappell FM. D-dimer test for excluding the diagnosis of pulmonary embolism. Cochrane Database Syst Rev. 2016 Aug 5;2016(8):CD010864.
- Bounameaux H, Cirafici P, de Moerloose P, Schneider PA, Slosman D, Reber G, Unger PF. Measurement of D-dimer in plasma as diagnostic aid in suspected pulmonary embolism. Lancet. 1991 Jan 26;337(8735):196-200.

11. Levi M, Toh CH, Thachil J, Watson HG. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. British Committee for Standards in Haematology. Br J Haematol. 2009 Apr; 145(1):24-33.
12. Schutte T, Thijs A, Smulders YM. Never ignore extremely elevated D-dimer levels: they are specific for serious illness. Neth J Med. 2016 Dec;74(10):443-448.
13. Hunt FA, Rylatt DB, Hart RA, Bundesen PG. Serum crosslinked fibrin (XDP) and fibrinogen/fibrin degradation products (FDP) in disorders associated with activation of the coagulation or fibrinolytic systems. Br J Haematol. 1985 Aug;60(4):715-22.
14. Francis RB Jr. Elevated fibrin D-dimer fragment in sickle cell anemia: evidence for activation of coagulation during the steady state as well as in painful crisis. Haemostasis. 1989;19(2):105-11.
15. Tita-Nwa F, Bos A, Adjei A, Ershler WB, Longo DL, Ferrucci L. Correlates of D-dimer in older persons. Aging Clin Exp Res. 2010 Feb;22(1):20-3.
16. Nolan TE, Smith RP, Devoe LD. Maternal plasma D-dimer levels in normal and complicated pregnancies. Obstet Gynecol. 1993 Feb;81(2):235-8.

Rev. 0, 2024-01-26 Tr. ag

1. Účel použitia

NADAL® D-Dimer Test je chromatografická imunoanalýza s laterálnym prietokom na kvalitatívnu detekciu D-Diméru v ľudskej kompletnej krvi alebo plazme. Test je určený na použitie ako pomôcka pri diagnostike podozrenia na diseminovanú intravaskulárnu koaguláciu (DIC), hlbokú žilovú trombózu (DVT) a pľúcnu embóliu (PE) (pozri Časť 12 „Obmedzenia“). Postup testu nie je automatizovaný a nevyžaduje si žiadne špeciálne školenie ani kvalifikáciu. NADAL® D-Dimer Test je určený len na profesionálne použitie.

2. Úvod a klinický význam

Počas procesu zrážania krvi sa fibrinogén aktiváciou trombínu premieňa na fibrín. Vzniknuté fibrínové monoméry polymerizujú a vytvárajú rozpustný gél nesieťovaného fibrínu. Tento fibrínový gél sa potom trombínom aktivovaným faktorom XIII premení na zosieťovaný fibrín a vytvorí nerozpustnú fibrínovú zrazeninu. Po vytvorení fibrínovej zrazeniny sa spustí produkcia plazmínu, hlavného enzýmu, ktorý rozpúšťa zrazeninu. Hoci fibrinogén aj fibrín sú štiepené fibrinolytickými enzýmami (plazmínom) na degradačné produkty, iba tie zo zosieťovaného fibrínu obsahujú D-dimér. Tieto produkty sa nazývajú degradačné produkty zosieťovaného fibrínu. Preto sú deriváty fibrínu obsahujúce D-Dimér v ľudskej krvi alebo plazme špecifickým markerom fibrinolýzy.

Očakávané hodnoty

Zvýšené hladiny D-Diméru (≥ 500 ng/mL) sú známkou aktívnej fibrinolýzy a zisťujú sa u pacientov s diseminovanou intravaskulárnou koaguláciou, hlbokou žilovou trombózou a pľúcnu embóliou. Zvýšené hladiny D-Diméru sa môžu zistiť aj u osôb, ktoré podstúpili chirurgický zákrok alebo prežili úraz, ako aj u osôb s kosáčikovitou chorobou, ochorením pečene, ťažkou infekciou, sepsou, zápalom, malignitou a u starších osôb. Hladina D-Diméru sa zvyšuje aj počas štandardného tehotenstva, hoci veľmi vysoké hladiny sú spojené s komplikáciami.

3. Princíp testu

NADAL® D-Dimer Test umožňuje detekciu D-Diméru prostredníctvom vizuálnej interpretácie vývoja farby na vnútornom testovacom prúžku. Protilátky proti Dimeru sú imobilizované v oblasti testovacej línie (T) membrány. Počas testu vzorka reaguje s anti-Dimerovými protilátkami, ktoré sú konjugované s farebnými časticami a predpripravené na konjugovanej podložke testovacej kazety. Zmes potom migruje pozdĺž membrány kapilárnym pôsobením a interaguje s činidlami na membráne. Ak sa vo vzorke nachádza dostatočné množstvo D-Diméru, v oblasti testovacej línie (T) membrány sa vytvorí farebná čiara. Prítomnosť tejto farebnej čiar znamená pozitívny výsledok, zatiaľ čo jej neprítomnosť znamená negatívny výsledok. Vytvorenie farebnej čiar v oblasti kontrolnej čiar (C) slúži ako procedurálna kontrola. Tá naznačuje, že bol pridaný správny objem vzorky a došlo k prevzdušneniu membrány.

4. Dodávané činidlá a materiály

- 5/10 NADAL® D-Dimer kaziet vrátane jednorazových pipiet (25 µL)
- 1 pufrový roztok „Buffer“ (3 mL)*
- 1 príbalový leták

* Fosfátový roztok (PBS) obsahuje túto konzervačnú látku: azid sodný: $<0,1\%$

5. Ďalšie požadované materiály

- Nádoby na odber vzoriek (vhodné pre testovaný materiál)
- Centrifúga (len pre vzorky plazmy)
- Alkoholové tampóny
- Lancety (len pre vzorky plnej krvi z prsta)
- Časovač

6. Skladovanie a trvanlivosť

Testovacie súpravy by sa mali skladovať pri teplote 2-30°C až do uvedeného dátumu expirácie. Testovacie kazety sú stabilné do dátumu expirácie vytlačeného na fóliových vreckách. Testovacie kazety musia zostať v zapečatených fóliových vreckách až do použitia. Testovacie súpravy nezmrazujte. Nepoužívajte testy po dátume expirácie uvedenom na obale. Je potrebné dbať na ochranu komponentov testovacej súpravy pred kontamináciou. Nepoužívajte súčasti testovacej súpravy, ak sú na nich známky mikrobiálnej kontaminácie alebo vyzrážania. Biologická kontaminácia dávkovacieho zariadenia, nádob alebo reagentií môže viesť k nepresným výsledkom.

7. Varovania a bezpečnostné opatrenia

- Len na profesionálne použitie pri diagnostike *in-vitro*.
- Pred testovaním si pozorne prečítajte celý návod na použitie.
- Nepoužívajte test po dátume expirácie uvedenom na obale.
- Nepoužívajte súčasti testu, ak je poškodený primárny obal.
- Testy sú určené len na jedno použitie.
- Neprikladajte vzorky do reakčnej oblasti (oblasť výsledkov).
- Aby ste zabránili kontaminácii, nedotýkajte sa reakčnej oblasti (oblasť výsledkov).
- Zabráňte krížovej kontaminácii vzoriek tým, že pre každú získanú vzorku použijete na odber vzoriek novú nádobu.
- Nezamieňajte ani nemiešajte komponenty z rôznych testovacích súprav.
- Nepoužívajte pufer, ak je odfarbený alebo zakalený. Zmena farby alebo zakalenie môže byť znakom mikrobiálnej kontaminácie.
- Nejedzte, nepite a nefajčite v priestore, kde sa manipuluje so vzorkami a testovacími súpravami.
- Pri testovaní vzoriek noste ochranný odev, ako sú laboratórne plášte, jednorazové rukavice a ochrana očí.
- So všetkými vzorkami zaobchádzajte, ako keby obsahovali infekčné agensy. Počas všetkých postupov dodržiavajte zavedené preventívne opatrenia, týkajúce sa mikrobiologických rizík a štandardné pokyny na vhodnú likvidáciu vzoriek.
- Testovacia súprava obsahuje produkty živočíšneho pôvodu. Certifikovaná znalosť pôvodu a/alebo hygienického stavu zvierat úplne nezaručuje neprítomnosť prenosných patogénnych agensov. Preto sa odporúča, aby sa s týmito produktmi zaobchádzalo ako s potenciálne infekčnými a aby sa s nimi zaobchádzalo v súlade s bežnými bezpečnostnými opatreniami (napr. neprehíťať alebo nevdychnuť).
- Teplota môže nepriaznivo ovplyvniť výsledky testov.

- Použité testovacie materiály by sa mali zlikvidovať v súlade s miestnymi predpismi.

8. Odber a príprava vzoriek

NADAL® D-Dimer Test sa môže vykonať z plnej krvi (z venepunkcie alebo z prstovej skúmavky) či z plazmy.

Na odber vzoriek plnej krvi z prstovej skúmavky:

- Umyte ruku pacienta mydlom a teplou vodou alebo ju očistite alkoholovým tampónom. Nechajte vyschnúť.
- Masírujte ruku bez toho, aby ste sa dotkli miesta vpichu, trením pozdĺž ruky smerom ku končeku prostredníka alebo prstenníka.
- Prepichnete kožu sterilnou lancetou. Zotrite prvú kvapku krvi.
- Jemne trite ruku od zápästia k dlani a potom k prstu, aby sa nad miestom vpichu vytvorila okrúhla kvapka krvi.

Krv z prsta by sa mala testovať okamžite.

Venipunkcia vzoriek krvi

Na prípravu vzoriek venózne plnej krvi alebo plazmy by sa mali používať nádoby obsahujúce antikoagulačný citrát.

Testovanie by sa malo vykonať okamžite po odbere vzorky. Vzorky nenechávajte pri izbovej teplote po dlhší čas.

Ak sa má test vykonať do 24 hodín od odboru vzorky, krv odobratá vénovou punkciou by sa mala skladovať pri teplote 2-8°C.

Vzorky krvi nezmrazujte.

Vzorky plazmy

Plazmu oddelíte od krvi čo najskôr, aby ste zabránili hemolýze. Používajte len číre, nehemolyzované vzorky.

Testovanie by sa malo vykonať okamžite po odbere vzorky. Vzorky nenechávajte pri izbovej teplote dlhší čas. Vzorky plazmy sa môžu skladovať pri teplote 2 - 8°C až 24 hodín. Pri dlhodobom skladovaní by sa vzorky mali uchovávať pri teplote -20°C.

Vzorky pred testovaním uveďte do izbovej teploty. Zmrazené vzorky by sa mali pred testovaním úplne rozmraziť a dobre premiešať. Vzorky by sa nemali opakovanne zmrazovať a rozmrazovať.

Ak sa majú vzorky prepravovať, mali by byť zabalené v súlade so všetkými platnými predpismi pre prepravu etiologických agensov.

Ikterické, lipemické, hemolyzované, viskózne, tepelne spracované a kontaminované vzorky môžu viesť k nepresným výsledkom testov.

9. Postup testovania

Testy, vzorky, pufre a/alebo kontroly pred testovaním zahrejte na izbovú teplotu (15-30°C).

1. Vyberte testovaciu kazetu z fóliového vrečka a použite ju čo najskôr. Najlepšie výsledky dosiahnete, ak sa test vykoná ihneď po otvorení fóliového vrečka. Označte testovaciu kazetu identifikačnými údajmi pacienta alebo kontroly.
2. Umiestnite testovaciu kazetu na čistý a rovný povrch.

3. a) Pre vzorky plazmy:

Držiac pipetu vo zvislej polohe, preneste 1 kvapku (približne 25 µL) vzorky plazmy do jamky na vzorku (S) testovacej kazety.

b) V prípade venepunkčných vzoriek krvi:

Držiac pipetu vo zvislej polohe, preneste 2 kvapky (približne 50 µL) vzorky plnej krvi do jamky pre vzorku (S) testovacej kazety.

c) Pre vzorky krvi z prsta:

Umiestnite prst pacienta tak, aby sa kvapka krvi nachádzala presne nad jamkou pre vzorku (S) testovacej kazety. Nechajte 1 kvapku krvi z prsta (približne 50 µL) dopadnúť do stredu jamky na vzorku (S) testovacej kazety. **Vyhňte sa stláčaniu prsta, pretože to môže viesť k nepresným výsledkom testu.**

4. Odskrutkujte malý žltý uzáver a obráťte fľaštičku s pufrovým roztokom. Držiac ju vo zvislej polohe, preneste 1 kvapku tmavého roztoku do jamky so vzorkou (S).

Vyhňte sa zachytávaniu vzduchových bublín v jamke pre vzorku (S) a do výslednej oblasti nepridávajte žiadny roztok.

5. Spustíte časovač.

Keď test začne prebiehať, budete pozorovať, ako farebná kvapalina postupuje pozdĺž membrány.

6. Počkajte, kým sa objaví farebná čiara (čiary). Výsledok testu odčítajte presne po 10 minútach.



10. Interpretácia výsledkov

Pozitívny:

V oblasti kontrolnej čiary (C) sa vytvorí farebná čiara a v oblasti testovacej čiary (T) sa vytvorí ďalšia farebná čiara.



Poznámka: Intenzita farby v oblasti testovacej čiary (T) sa môže líšiť v závislosti od koncentrácie analytu prítomného vo vzorke. Akýkoľvek odtieň farby v oblasti testovacej čiary (T) by sa mal považovať za pozitívny. Upozorňujeme, že ide len o kvalitatívny test, ktorý nedokáže určiť koncentráciu analytu vo vzorke.

Negatívny:

V oblasti kontrolnej čiary (C) sa vytvorí farebná čiara. V oblasti testovacej čiary (T) sa nevytvorí žiadna čiara.



Neplatný:

Kontrolná čiara (C) sa vôbec neobjaví. Výsledky akéhokoľvek testu, pri ktorom sa v určenom čase čítania nevytvorila kontrolná čiara, sa musia vyvrátiť.



Skontrolujte postup a zopakujte test s novou testovacou kazetou. Ak problém pretrváva, okamžite prestaňte testovaciu súpravu používať a kontaktujte vášho distribútora.

Najpravdepodobnejšími príčinami zlyhania kontrolnej čiary sú nedostatočný objem vzorky, nesprávny pracovný postup alebo uplynutie platnosti testov.

11. Kontrola kvality

Súčasťou testovacej kazety je interná kontrola postupu:

Farebná čiara, ktorá sa objaví v oblasti kontrolnej čiary (C), sa považuje za internú procedurálnu kontrolu. Potvrzuje dostatočný objem vzorky, správnu procedurálnu techniku a adekvátny odvod membrány.

Správna laboratórna prax (SLP) odporúča používať externé kontrolné materiály na zabezpečenie správneho fungovania testovacej súpravy.

12. Obmedzenia

- NADAL® D-Dimer Test je určený len na profesionálnu diagnostiku *in-vitro*. Test by sa mal používať len na kvalitatívnu detekciu D-Diméru v ľudskej plnej krvi alebo plazme.
- Pomocou tohto kvalitatívneho testu nie je možné určiť kvantitatívnu hodnotu ani rýchlosť zvyšovania/znižovania koncentrácie D-Diméru.
- Presnosť testu závisí od kvality vzorky. K nepresným výsledkom testu môže dôjsť v dôsledku nesprávneho odberu alebo skladovania vzorky (pozri Časť 8 „Odber a príprava vzorky“).
- Niektoré vzorky, obsahujúce nezvyčajne vysoké titre heterofilných protilátok alebo reumatoidných faktorov, môžu ovplyvniť výsledky testu.
- Tak ako pri všetkých diagnostických testoch, všetky výsledky by mal interpretovať lekár v spojení s ďalšími dostupnými klinickými informáciami, ako je výsledok Wellsovo skóre alebo Genevovho skóre pre hlbokú žilovú trombózu alebo pľúcnu embóliu. V súvislosti s diagnostikou diseminovanej intravaskulárnej koagulácie sa na stanovenie DIC skóre používa najmä výsledok D-dimérového testu.
- Spôľahlivosť (citlivosť) imunologických rýchlostestov D-Dimer u pacientov so strednou alebo vysokou klinickou pravdepodobnosťou trombózy (vysoké Wellsovo skóre; negatívna prediktívna hodnota = 85,7 %) je nižšia ako u pacientov s nízkou klinickou pravdepodobnosťou (nízke Wellsovo skóre; negatívna prediktívna hodnota = 99,5 %). Preto sa v prípadoch strednej a vysokej klinickej pravdepodobnosti odporúča sonografické vyšetrenie bez ohľadu na výsledok rýchleho testu. U pacientov s nízkou klinickou pravdepodobnosťou (nízke Wellsovo skóre) môže negatívny výsledok pomôcť vylúčiť s veľmi vysokou pravdepodobnosťou diseminovanú intravaskulárnu koaguláciu, hlbokú žilovú trombózu a pľúcnu embóliu.

- NADAL® D-Dimer Test zisťuje iba prítomnosť D-Dimerov (≥ 500 ng/mL) vo vzorkách a nemá by sa používať ako jediné kritérium na stanovenie diagnózy diseminovanej intravaskulárnej koagulácie, hlbokoj žilovej trombózy alebo pľúcnej embólie. Preto sa na stanovenie diagnózy odporúča použiť ďalšie diagnostické zobrazovacie vyšetrenia, napríklad ultrazvuk. Ďalšie zdravotné stavy, ktoré sa tiež spájajú so zvýšenými hodnotami D-Dimeru, sú uvedené v časti „Očakávané hodnoty“ (pozri Časť 2 „Úvod a klinický význam“).
- V dôsledku určitých faktorov, ako je vek alebo umiestnenie zranení či po liečbe heparínom, sa môžu veľmi zriedkavo vyskytnúť negatívne výsledky testu D-Dimer aj v prípade hlbokoj žilovej trombózy alebo pľúcnej embólie. Falošne negatívne výsledky sa môžu vyskytnúť, ak bola vzorka odobratá buď príliš skoro po vzniku trombu, ak sa testovanie oneskorilo o niekoľko dní alebo ak bola vzorka odobratá príliš neskoro po vzniku tromboembolickeho infarktu.
- Liečba antikoagulantami pred odberom vzorky môže spôsobiť negatívny výsledok testu, pretože zabraňuje zväčšovaniu trombu. Zvýšené hladiny D-Dimeru napriek liečbe antikoagulantami, naopak, naznačujú pretrvávajúce riziko trombózy.

13. Výkonnostné charakteristiky**Klinický výkon****Diagnostická citlivosť a špecifickosť**

NADAL® D-Dimer Test sa hodnotil s použitím klinických vzoriek plazmy v porovnaní s kvantitatívnou laboratórnou metódou (imunoturbidimetrický test so zvýšenou koncentráciou častíc).

Výsledky sú uvedené v nasledujúcej tabuľke:

		Kvantitatívna laboratórna metóda		
NADAL® D-Dimer Test		Positívny	Negatívny	Celkom
	Positívny	89	5	94
	Negatívny	1	62	63
	Celkom	90	67	157

Diagnostická citlivosť: 98,9% (94,0% - 100%)*

Diagnostická špecifita: 92,5% (83,4% - 97,5%)*

Celková zhoda: 96,2% (91,9% - 98,6%)*

*95% interval spoľahlivosti

Analytický výkon**Limit detekcie**

Detekčný limit NADAL® D-Dimer Testu je 500 ng/mL (fibrinogénový ekvivalent: FEU).

Rozsah merania

Pri testovaní kontrol, obsahujúcich koncentráciu D-Dimeru až 50 000 ng/mL, sa nepozoroval žiadny nepriaznivý vplyv na tvorbu T-línie (prozónový efekt). Rozsah merania testu je preto od 500 ng/mL do najmenej 50 000 ng/mL.

Analytická špecifickosť**Štúdie interferencie**

Negatívne a D-Dimer pozitívne (500 ng/mL) vzorky, obsahujúce nasledujúce potenciálne interferujúce látky v nižšie uvedených koncentráciách, nepreukázali žiadnu interferenciu s NADAL® D-Dimer Test:

Bilirubin do 0,2 g/L, celkové lipidy do 15 g/L (zahŕňajúce približne 6 g/L celkového cholesterolu a 4,5 g/L triglyceridov), celkové sérové bielkoviny do 100 g/L (zahŕňajúce približne 55 g/L albumínu, 35 g/L imunoglobulínov), hemoglobín do 1 g/L, reumatoidné faktory (RF) do 200 IU/mL.

15. Tita-Nwa F, Bos A, Adjei A, Ershler WB, Longo DL, Ferrucci L. Correlates of D-dimer in older persons. *Aging Clin Exp Res.* 2010 Feb;22(1):20-3.
 16. Nolan TE, Smith RP, Devoe LD. Maternal plasma D-dimer levels in normal and complicated pregnancies. *Obstet Gynecol.* 1993 Feb;81(2):235-8.

Rev. 0, 2024-01-26 Tr. ag

Presnosť

Opakovateľnosť

Opakovateľnosť bola stanovená testovaním 10 opakovaní negatívnych a D-Dimer pozitívnych vzoriek (0 ng/mL, 500 ng/mL a 1000 ng/mL). Testovanie vykonal jeden operátor s použitím jednej šarže NADAL® D-Dimer Test. >99 % vzoriek bolo správne identifikovaných (10/10 správnych testov na koncentráciu, 95 % interval spoľahlivosti: 88,4 % - 100 %). NADAL® D-Dimer Test preukázal prijateľnú opakovateľnosť.

Reprodukovateľnosť

Reprodukovateľnosť bola stanovená testovaním 10 opakovaní negatívnych a D-Dimer pozitívnych vzoriek (0 ng/mL, 500 ng/mL a 1000 ng/mL). Testovanie sa vykonalo s použitím 3 nezávislých šarží NADAL® D-Dimer Test. Správne bolo identifikovaných >99% vzoriek (30/30 správnych testov na koncentráciu, 95 % interval spoľahlivosti: 96,0 % - 100 %). NADAL® D-Dimer Test preukázal prijateľnú reprodukovateľnosť.

14. Hlásenie závažných udalostí

V prípade akýchkoľvek závažných udalostí, súvisiacich s vykonávaním NADAL® D-Dimer Test, prosím, okamžite informujte spoločnosť nal von minden GmbH a príslušný orgán. Ak je to ešte možné, použitý test a príslušné komponenty testovacej súpravy **nelikvidujte**.

15. Referencie

- Dempfle, Carl-Erik (2005): Bestimmung des D-dimer-Antigens in der klinischen Routine, *Deutsches Ärzteblatt* Jg. 102, Heft 7, 18. Februar 2005: A428-A432.
- Fritscher, Claudia (2007): Bedeutung der D-dimer Untersuchung in der Diagnostik der tiefen Beinvenenthrombose, *Labor Aktuell* Nr. 7/2007, 1-8.
- Brill-Edwards P, Lee A. D-dimer testing in the diagnosis of acute venous thromboembolism. *Thromb Haemost.* 1999 Aug; 82(2):688-94.
- Blackwell Publishing Ltd. (2004): The diagnosis of deep vein thrombosis in symptomatic outpatients and the potential for clinical assessment and D-dimer assays to reduce the need for diagnostic imaging, *British Journal of Haematology*, 124, 15-25.
- Thomas, Lothar (2008): Labor und Diagnose: Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik, TH-Books Verlagsgesellschaft mbH, Frankfurt/Main, 7. Auflage, 2008.
- Chapin JC, Hajjar KA. Fibrinolysis and the control of blood coagulation. *Blood Rev.* 2015 Jan;29(1):17-24.
- Scarvelis D, Wells PS. Diagnosis and treatment of deep-vein thrombosis. *CMAJ.* 2006 Oct 24;175(9):1087-92.
- Keeling DM, Mackie IJ, Moody A, Watson HG; Haemostasis and Thrombosis Task Force of the British Committee for Standards in Haematology. The diagnosis of deep vein thrombosis in symptomatic outpatients and the potential for clinical assessment and D-dimer assays to reduce the need for diagnostic imaging. *Br J Haematol.* 2004 Jan;124(1):15-25.
- Crawford F, Andras A, Welch K, Sheares K, Keeling D, Chappell FM. D-dimer test for excluding the diagnosis of pulmonary embolism. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Aug 5;2016(8):CD010864.
- Bounameaux H, Cirafici P, de Moerloose P, Schneider PA, Slosman D, Reber G, Unger PF. Measurement of D-dimer in plasma as diagnostic aid in suspected pulmonary embolism. *Lancet.* 1991 Jan 26;337(8735):196-200.
- Levi M, Toh CH, Thachil J, Watson HG. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. *British Committee for Standards in Haematology. Br J Haematol.* 2009 Apr; 145(1):24-33.
- Schutte T, Thijs A, Smulders YM. Never ignore extremely elevated D-dimer levels: they are specific for serious illness. *Neth J Med.* 2016 Dec;74(10):443-448.
- Hunt FA, Rylatt DB, Hart RA, Bundesen PG. Serum crosslinked fibrin (XDP) and fibrinogen/fibrin degradation products (FDP) in disorders associated with activation of the coagulation or fibrinolytic systems. *Br J Haematol.* 1985 Aug;60(4):715-22.
- Francis RB Jr. Elevated fibrin D-dimer fragment in sickle cell anemia: evidence for activation of coagulation during the steady state as well as in painful crisis. *Haemostasis.* 1989;19(2):105-11.

Symbol	Deutsch	English	Français	Español	Italiano	Polski
	CE Konformitätszeichen	CE marking of conformity	Conformité aux normes européennes	Conformidad europea	Conformità europea	Znak zgodności CE
	Gebrauchsanweisung beachten	Consult instructions for use	Consulter la notice d'utilisation	Consúltense las instrucciones de uso	Consultare le istruzioni per l'uso	Przestrzegać instrukcji obsługi
	<i>in-vitro</i> -Diagnostika	<i>in-vitro</i> diagnostic medical device	Dispositif médical de diagnostic <i>in vitro</i>	Producto sanitario para diagnóstico <i>in-vitro</i>	Dispositivo medico- diagnostico <i>in-vitro</i>	Tylko do diagnostyki <i>in-vitro</i>
	Temperaturbegrenzung	Temperature limitation	Limites de température	Limite de temperatura	Limiti di temperatura	Temperatura przechowywania
	Chargenbezeichnung	Batch code	Code du lot	Código de lote	Codice lotto	Numer serii
	Nicht zur Wiederverwendung	Do not reuse	Ne pas réutiliser	No reutilizar	Non riutilizzare	Tylko do jednorazowego użytku
	Verwendbar bis	Use by	Utiliser jusqu'au	Fecha de caducidad	Utilizzare entro	Data ważności
	Bestellnummer	Catalogue Number	Référence du catalogue	Número de catálogo	Riferimento di Catalogo	Numer katalogowy
	Hersteller	Manufacturer	Fabricant	Fabricante	Fabbricante	Producent
	Ausreichend für <n> Ansätze	Sufficient for <n> tests	Suffisant pour "n" tests	Suficiente para <n> utilizaciones	Sufficiente per "n" saggi	Wystarczający na <n> Powtórzeń

Symbol	Português	Český	Suomi	Svenskt	Nederlands	Dansk	Norsk
	Conformidade com as normas europeias	CE certifikát	CE-merkitty	CE-märkning	CE-markering	CE-mærkning	CE standardisert
	Consultar as instruções de utilização	Viz návod k použití	Katso käyttöohjetta	Läs bruksanvisningen	Raadpleeg de gebruiksaanwijzing	Se bruksanvisningen	Les bruksanvisning nøye
	Dispositivo médico para diagnóstico <i>in-vitro</i>	Diagnostický zdravotnický prostředek <i>in-vitro</i>	<i>in-vitro</i> - diagnostiikkaan tarkoitettu lääkinnällinen laite	Medicinteknisk produkt avsedd för <i>in-vitro</i> -diagnostik	Medisch hulpmiddel voor <i>in-vitro</i> - diagnostiek	Medicinsk udstyr til <i>in-vitro</i> -diagnostik	<i>in-vitro</i> diagnostic medisinsk enhet
	Limites de temperatura	Teplotní omezení	Lämpötilarajat	Temperatur- begränsning	Temperatuurlimiet	Temperatur- begrænsning	Temperatur begrænsning
	Código do lote	Kód šarže	Eräkoodi	Satsnummer	Code van de partij	Batchkode	Merkning
	Não reutilizar	Pro jednorázové použití	Kertakäyttöinen	Får inte återanvändas	Niet opnieuw gebruiken	Må ikke genbruges	Må ikke brukes om igen
	Prazo de validade	Spotřebujete do	Käytettävä viimeistään	Används före	Houdbaar tot	Udløbsdato	Tidtaking
	Número de catálogo	Katalogov číslo	Luettelonumero	Listnummer	Catalogus nummer	Best il lingsnummer	Katalog nummer
	Fabricante	Výrobce	Valmistaja	Tillverkare	Fabrikant	Fabrikant	Produsent
	Suficiente para <n> test	Dostačuje pro <n> testů	Lukumäärä <n> test	Räcker till <n> test	Voldoende voor <n> test	Tilstrækkeligt til <n> test	Tilstrækkelig for<n> tester

Symbol	Română	Ελληνικά	Slovensky
	Marcaj conformitate CE	Σήμανση συμμόρφωσης CE	CE certifikát
	Consultați instrucțiunile de utilizare	Ανατρέξτε στις οδηγίες χρήσης	Vid' návod na použitie
	Teste medicale pentru diagnostic <i>in-vitro</i>	διαγνωστική ιατρική συσκευή <i>in-vitro</i>	Diagnostický zdravotný prostriedok <i>in-vitro</i>
	Condiții de păstrare	Περιορισμός θερμοκρασίας	Teplotné obmedzenie
	Lot	Κωδικός παρτίδας	Kód šarže
	A nu se reutiliza	Να μην επαναχρησιμοποιείται	Pre jednorázové použitie
	A se utiliza până la	Χρήση από	Spotrebujte do
	Număr catalog	Αριθμός καταλόγου	Katalógové číslo
	Producător	Κατασκευαστής	Výroba
	Suficient pentru <n> teste	Επαρκές για <n> test	Dostačujúce pre <n> testov

Our Teams

Germany:**Regensburg**

Tel: +49 941 290 10-0

Fax: +49 941 290 10-50

Moers

Tel: +49 2841 99820-0

Fax: +49 2841 99820-1

Austria:

Tel: +49 941 290 10-29

Free Tel: 0800 291 565

Fax: +49 290 10-50

Free Fax: 0800 298 197

UK & Ireland:

Tel: +49 941 290 10-18

Free Tel –UK: 0808 234 1237

Free Tel – IRE: 1800 555 080

Fax: +49 290 10-50

France:

France Tel: 0800 915 240

France Fax: 0800 909 493

Switzerland

Swiss Tel: 0800 564 720

Swiss Fax: 0800 837 476

Belgium

Belgium Tel: 0800 718 82

Belgium Fax: 0800 747 07

Luxembourg

Lux, Tel: 800 211 16

Lux, Fax: 800 261 79

Spain:

Tel: +49 941 290 10-759

Free Tel: 900 938 315

Fax: +49 941 290 10-50

Free Fax: 900 984 992

Italy:

Tel: +49 941 290 10-34

Fax: +49 941 290 10-50

Poland:

Tel: +49 941 290 10-44

Free Tel: 00 800 491 15 95

Fax: +49 941 290 10-50

Free Fax: 00 800 491 15 94

Portugal:

Tel: +49 941 290 10-735

Tel, Verde: 800 849 230

Fax: +49 941 290 10-50

Fax Verde: 800 849 229

Netherlands:

Tel: +31 30 75 600

Free Tel: 0800 0222 890

Fax: +31 70 30 30 775

Free Fax: 0800 024 9519

Nordic countries:**Denmark**

Tel: +31 703075 605

Free Tel: 808 887 53

Finland

Tel: +31 703075 606

Free Tel: 0800 918 263

Free Fax: 0800 918 262

Norway

Tel: +31 703075 605

Free Tel: 800 16 731

Sweden

Tel: +31 703075 605

Free Tel: 020 79 09 06



nal von minden GmbH

Carl-Zeiss-Strasse 12 • 47445 Moers • Germany

www.nal-vonminden.com • info@nal-vonminden.com

Tel: +49 2841 99820-0 • Fax: +49 2841 99820-1