

English

IB10 sphingotest® D-Dimer

For the Quantitative Determination of D-Dimer in
Lithium Heparin and Citrated Human Whole Blood and Plasma

Explanation of Symbols

	CE Mark of Conformity
	Manufacturer
	Catalog Number
	Expiry date/Use by
	Lot number
	<i>In Vitro</i> Diagnostic medical device
	Consult instructions for use
	Store between 2 °C and 8 °C
	European Authorized Representative
	Contains sufficient for <n> tests
	Do not reuse
	Serial Number
	Insert disc label side up



Nexus Dx, Inc.,
6759 Mesa Ridge Road
San Diego, California 92121 USA
Telephone: 1 (858) 410 4600
Fax: 1 (858) 410 4700



TheraGenesis GmbH
Bahnhofstrasse 5
55276 Oppenheim, Germany
Tel: +49 (0) 151 506 403 14



022-00068 REV B

IB10 sphingotest® D-Dimer

For *In Vitro* Diagnostic Use

INTENDED USE

The IB10 sphingotest® D-Dimer is a rapid point-of-care (POC) immunoassay for the *in vitro* quantitative determination of cross-linked fibrin degradation products containing D-dimer, in human whole blood or plasma, using lithium heparin or sodium citrate as the anticoagulant. The D-Dimer Test is intended for use in conjunction with the Nexus IB10 Analyzer and provides quantitative results in 20 minutes.

This Test is designed for professional use only and may be used in hospital central laboratories and in alternate care settings such as emergency departments, critical care units, and other sites where near patient testing is practiced.

D-dimer determinations aid in the quantitative assessment and evaluation of patients presenting with clinical symptoms of Venous Thromboembolism (VTE) including severely evolving Disseminated Intravascular Coagulation (DIC), pulmonary embolism (PE) and deep vein thrombosis (DVT). Values at or below the upper limit of a healthy reference population are highly predictive of exclusion of VTE as a cause of symptoms.

SUMMARY AND EXPLANATION OF THE TEST

Disease Summary

VTE is a disease that includes DVT and PE and is associated with significant morbidity and mortality.¹ However, more than 75% of the patients in whom DVT is suspected and who are referred for standard clinical testing, including leg-compression ultrasonography, do not have DVT.²

PE commonly results from lower extremity DVT's and approximately 300,000 Americans have a fatal PE each year, the majority of whom die as a failure to be diagnosed properly and quickly.³ As with DVT, the problem remains that most patients presenting with symptoms do not ultimately have a thromboembolic disorder. Also, definitive diagnosis of PE may require costly and invasive procedures including angiography.⁴ A rapid and low cost test to rule out these disorders (with a high negative predictive value) is desirable in order to exclude VTE from the majority of patients presenting with such symptoms.

D-Dimer – A Biomarker of Thrombotic/Fibrinolytic Activity

D-dimers are cross linked fibrin degradation products (FDPs) and their presence in human blood is an indicator of fibrinolytic activity.⁵ Under normal physiologic conditions the hemostatic system maintains a balance between clot formation and clot breakdown (dissolution). Hemostasis requires the interaction of platelets, coagulation and fibrinolytic factors, endothelium, proinflammatory and anti-inflammatory mediators, and leukocytes.

The coagulation pathway resulting in clot formation initiates via a cascade process involving multiple enzymatic conversions of inactive precursor molecules into activated enzymes. The final step in this amplification cascade results in thrombin converting fibrinogen to soluble fibrin monomers.

Fibrin monomers polymerize spontaneously and the D domains are covalently cross linked by activated factor XIII (XIIIa).⁶

Clot formation is balanced by plasmin-mediated fibrinolysis. One of the terminal products of cross linked fibrin degradation is the covalently linked D Domain called the D-dimer fibrin fragment. These dimers are found in both freshly formed fibrin clots as well as the products of fibrinolysis.⁷

PRINCIPLE

The Nexus Dx immunochemistry system combines chemistry with microfluidics and centrifugal flow to rapidly prepare a cell free plasma from whole blood that can then be moved through a channel to rehydrate, solubilize and mix with freeze dried immunoconjugates. Using a combination of active flow and capillary action, the test sample is quantitatively measured in 20 minutes with an optical signal level proportional to the analyte(s) concentration.

After addition of the patient sample, the entire test is performed within the Nexus IB10 Analyzer which provides control of the temperature of the disc, as well as the sequence, centrifugal flow, mixing, incubation time, final signal measurement, quantitation and reporting of results. The Test disc includes a positive internal control to ensure that the Test has performed properly. Each lot is calibrated to ensure that lot-to-lot variability is minimized. Lot specific calibration, along with additional information such as the lot expiration date, is included on a QR code label affixed to each disc. It is recommended that external controls be tested at appropriate time intervals to confirm that the system and test lot are performing within acceptable limits.

REAGENTS

The IB10 sphingotest® D-Dimer contains all required reagents to evaluate the level of D-dimer including a dye conjugated monoclonal anti-D-dimer antibody, a biotin conjugated monoclonal anti-D-dimer antibody and streptavidin immobilized at the detection area on the disc.

MATERIALS PROVIDED

Each box contains the following:

- 10 IB10 sphingotest® D-Dimer discs, each individually sealed in a foil pouch with a desiccant.
- 1 Instructions for Use (IFU).

MATERIALS/EQUIPMENT REQUIRED BUT NOT PROVIDED

1. Nexus IB10 Analyzer - Model #BCA-IB10.
2. Commercially available D-dimer Controls for external Quality Control (QC). **Contact the Distributor in your area** for recommended external QC materials or related technical assistance.
3. Calibrated reusable fixed or variable volume pipette gun with high precision and accuracy capable of delivering 500 µL of whole blood or plasma.
4. Disposable pipette tips capable of accepting and delivering 500 µL of whole blood or plasma.

PRECAUTIONS AND WARNINGS

- For *in vitro* diagnostic use only.
- Carefully follow the Instructions for Use.
- Prior to testing controls or patient samples, ensure that the Analyzer software is updated to the latest version. Refer to the Nexus IB10 manual for specific instructions.
- Wear disposable gloves while handling samples.
- Handle samples with care. Samples and used Test discs should be treated as potentially infectious and should be discarded as biohazardous material according to local regulations.
- Thoroughly wash hands following handling.
- The result obtained from the IB10 sphingotest® D-Dimer does not provide a definitive diagnosis and should be interpreted by a physician in conjunction with other laboratory test results according to current medical Guidelines and patient clinical findings.
- Keep the Test in the sealed pouch until ready for use.
- Do not use the Test if the pouch is damaged or the seal is broken.
- Do not use the Test after the expiration date printed on the pouch.
- Prior to use, place the unopened pouch at room temperature (19 to 25 °C/66 to 77 °F) for at least 15 minutes.
- Always pay attention to cleanliness when handling the Test. Avoid any contamination from fingerprints or foreign substances. Do not contaminate the sample channel inlet.
- Do not drop or damage the Test disc.
- The Test disc should be inserted with the label side up, into the Nexus IB10 Analyzer tray immediately after injecting the sample into the disc.
- Do not turn the disc upside down.
- This is a quantitative test; therefore no visual interpretation of the results should be made.

STORAGE AND STABILITY

- Store the IB10 sphingotest® D-Dimer between 2 and 8 °C (35 to 46 °F) until the expiration date printed on the pouch is reached.
- The IB10 sphingotest® D-Dimer in its sealed pouch is stable at 18 to 30 °C/64 to 86 °F for 30 days, provided the expiration date printed on the pouch is not exceeded.

SAMPLE COLLECTION AND PREPARATION

- The IB10 sphingotest® D-Dimer is to be run using lithium heparin or citrated whole blood and plasma samples.
- It is recommended that samples be tested as soon as possible.
- Whole blood must be tested within 24 hours of collection.
- Whole blood and plasma samples can be transported and stored up to 24 hours at ambient temperature.
- Plasma samples should be kept frozen at -20 °C (-4 °F) or lower if longer storage is required.
- Allow samples to equilibrate to room temperature (19 to 25 °C/66 to 77 °F) prior to testing.
- For serial testing of the same patient, the same sample type (lithium heparin or citrated whole blood or plasma) should be used.

PROCEDURE

Nexus IB10 Analyzer

Consult the Nexus IB10 Analyzer User Manual

For Analyzer installation, start up and complete instructions for use refer to the **Nexus IB10 Analyzer User Manual**. Operator must consult the User Manual prior to use to become familiar with the proper operation and quality control procedures.

PERFORMING SYSTEM CHECK AND DISC CALIBRATION

Each time the Nexus IB10 Analyzer is turned on, a Self Check is automatically performed. The QR code on each Test disc contains information for disc calibration which the Analyzer automatically reads when running a test.

RUNNING QC WITH EXTERNAL CONTROLS

The manufacturer recommends the use of commercially available D-dimer Controls (please refer to section **Materials/Equipment Required But Not Provided**). Ensure that the D-dimer Controls are handled and prepared according to the corresponding Instructions for Use (IFU).

1. Remove an unopened Test pouch from refrigeration and place it at room temperature (19 to 25 °C/66 to 77 °F) for at least 15 minutes prior to testing.
2. Open the pouch and remove the Test disc.
3. Place the Test disc on a level surface.
4. On the Nexus IB10 Analyzer press **New Analysis**.
5. The Analyzer will perform a general system check.
6. Enter the external control ID manually (up to 14 characters can be used for the ID) or enter the external control ID by using the barcode scanner.
7. Mix the external quality control vial by gently inverting the vial several times before sampling.
8. **Testing External Control Sample on the IB10 sphingotest® D-Dimer.**
 - Using a precision pipette (fixed or adjusted to 500 µL) slowly draw well mixed external quality control sample into the pipette tip.
 - Positioning the tapered pipette tip at a 45° angle, pierce the X on the red dot to expose the sample channel inlet.
 - Slowly express the external control sample into the inlet applying minimum, but continuous force, on the pipette plunger.
 - Express sample to the first stop on the pipette, at a rate that allows the fluid to fill the channel completely and eliminates any back pressure that could result in sample splatter or the introduction of air bubbles.
 - Press **OK** on the Nexus IB10 Analyzer display.
 - When the tray opens, insert the filled Test disc into the tray and press **Run**.
 - In 20 minutes, the Nexus IB10 Analyzer will display the results on the screen.
 - Results will print automatically (if selected during Set Up) or press **Print**.
 - When the test is complete, analyze and compare the result with the expected value reported in the external control IFU for the external control level as measured using the IB10 sphingotest® D-Dimer.
 - Remove the Test disc and discard in appropriate receptacle.
 - If the external control result is outside the expected range, refer to the Quality Control section below.

Note: If the test run is cancelled before a test result is displayed, the Test disc cannot be reused and should be disposed of appropriately.

TESTING PATIENT SAMPLES ON THE NEXUS IB10 ANALYZER

1. Remove an unopened Test pouch from refrigeration and place it at room temperature (19 to 25 °C/66 to 77 °F) for at least 15 minutes.
2. Open the pouch and remove the Test disc.
3. Place the Test disc on a level surface.
4. On the Nexus IB10 Analyzer press **New Analysis**.
5. The Analyzer will perform a general system check.
6. Enter the Patient ID manually (up to 14 characters can be used for the ID) or enter the Patient ID by using the barcode scanner.
7. Mix the whole blood patient sample tube by gently inverting the tube several times before testing.
8. **Testing Patient Sample on the IB10 sphingotest® D-Dimer.**
 - Using a precision pipette (fixed or adjusted to 500 µL) slowly draw well mixed patient sample into the pipette tip.
 - Positioning the tapered pipette tip at a 45° angle, pierce the X on the red dot to expose the sample channel inlet.
 - Slowly express the patient sample into the inlet applying minimum, but continuous force, on the pipette plunger.

- Express sample to the first stop on the pipette, at a rate that allows the fluid to fill the channel completely and eliminates any back pressure that could result in sample splatter or the introduction of air bubbles.
- Press **OK** on the Nexus IB10 Analyzer display.
- When the tray opens, insert the filled Test disc into the tray and press **Run**.
- In 20 minutes, the Nexus IB10 Analyzer will display the results on the screen.
- Results will print automatically (if selected during Set Up) or press **Print**.
- Remove the Test disc and discard in appropriate receptacle.

Note: If the test run is cancelled before a test result is displayed, the Test disc cannot be reused and should be disposed of appropriately.

INTERPRETATION OF RESULTS

The IB10 sphingotest® D-Dimer reports results in Fibrinogen Equivalent Units (FEU) as ng/mL.

The range of D-dimer concentrations reported by the Nexus IB10 Analyzer is 100 ng/mL to 4000 ng/mL. Results below or above this range will be shown as “<100 ng/mL” or “> 4000 ng/mL” respectively.

Note: Other D-dimer assays may report results in D-dimer units (D-DU). It is commonly accepted that 1 D-DU is equal to 2 FEU.

Quality Control

EXTERNAL CONTROLS

Good laboratory practice includes the use of external controls to ensure proper test performance. It is recommended that prior to using a new lot of IB10 sphingotest® D-Dimer the performance of the lot should be confirmed by testing with external controls (see section **Materials/Equipment Required But Not Provided**) to ensure the Test will deliver the correct result. The frequency of quality control testing should be determined according to individual laboratory standard quality control procedures. Upon confirmation of the expected results, the Test discs are ready for use with patient samples. Controls should also be used any time the validity of test results is questionable. If external controls do not perform as expected, do not use the IB10 sphingotest® and contact the Distributor in your area for Technical Assistance.

INTERNAL CONTROL

Each IB10 sphingotest® D-Dimer has a built in positive procedural control. The Nexus IB10 Analyzer automatically determines the presence of this control thereby confirming that the test run has delivered a valid result. If the control does not form or if it is not recognized by the Analyzer, the test result is considered “invalid” and the test must be repeated using a new D-Dimer disc.

LIMITATIONS

The results of the IB10 sphingotest® D-Dimer should be used in conjunction with other available laboratory and clinical information.

It is not recommended that lithium heparin and citrated anticoagulant samples from the same patient be used interchangeably with this Test due to the dilution factor introduced when using liquid citrated anticoagulant.

Other substances and/or factors not listed, e.g. technical or procedural errors, may interfere with the test and cause inaccurate results.

Nexus Dx, Inc. offers products for their intended use. Refer to the specific product literature for the intended use statements for each product. Product claims are subject to change. Nexus Dx, Inc.'s expressed and implied warranties (inclusive of implied warranties of merchantability and fitness) are conditional upon adherence to, or observance of Nexus Dx, Inc. published directions with regard to the use of Nexus Dx, Inc. products. Under no circumstances will Nexus Dx, Inc. be liable for any indirect or consequential damages.

For Technical Assistance please contact your local Distributor.

Performance Characteristics

MEASURING RANGE

The IB10 sphingotest® D-Dimer has been demonstrated to provide measurable results at D-dimer levels of 100 FEU ng/mL to 4000 FEU ng/mL.

ANALYTICAL SENSITIVITY

The LoD (Limit of Detection) of the IB10 sphingotest® D-Dimer is 100 FEU ng/mL, determined according to the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI, formerly NCCLS) Guideline EP17-A.⁸ The proportion of false positives (α) and false negatives (β) are less than 5%.

LoQ (Limit of Quantitation) is the lowest D-dimer concentration that can be reproducibly measured with a total coefficient of variation of at most 15%. It was determined to be 100 FEU ng/mL (6.7% CV).

CROSS-REACTIVITY AND INTERFERING SUBSTANCES

Drugs

The following drugs were tested for potential interference in the IB10 sphingotest® D-Dimer (Table 1). The list of drugs encompasses common prescription and over-the-counter medications, as well as those often prescribed in a cardiac patient population. The drugs were tested at concentrations recommended in the CLSI Approved Guideline EP7-A2 'Interference Testing in Clinical Chemistry,'⁹ or at least three times the highest concentration reported following a therapeutic dose. No significant interference with the IB10 sphingotest® D-Dimer measurement was observed for the drugs listed in the table below.

Table 1.

Drug	Drug	Drug
Acetaminophen	Caffeine	Methyl-DOPA
Acetylsalicylic acid (aspirin)	Captopril	Nifedipine
Allopurinol	Digoxin	Phenytoin
Ampicillin	Dopamine	Theophylline
Ascorbic acid (vitamin C)	Erythromycin	Verapamil
Atenolol	Furosemide	

PROTEINS, PEPTIDES AND ENDOGENOUS SUBSTANCES

The following proteins, peptides and endogenous substances were tested for potential cross-reactivity and interference in the IB10 sphingotest® D-Dimer at the maximum concentration of substance indicated (Table 2). No substance demonstrated significant cross-reactivity or interference using the method provided in CLSI EP7-A2.

Table 2.

Substance	Maximum Concentration
Proteins and Peptides	
Fibrinogen	1000 ng/mL
Fragment D	20 µg/mL
Fragment E	20 µg/mL
Endogenous substances	
Albumin	5 g/dL
Hemoglobin	0.1 g/dL
Rheumatoid Factor (RF)	220 IU/mL
Creatinine	2 mg/dL
Bilirubin	2.5 mg/dL
Triglycerides	0.5 g/dL
Urea	18 mg/dL
Cholesterol	280 mg/dL
Biotin	400 ng/mL

HOOK EFFECT

No high dose Hook Effect was observed for D-dimer concentrations up to 40,000 FEU ng/mL.

PRECISION

The precision of the IB10 sphingotest® D-Dimer was determined using samples where D-dimer was added to normal human plasma at two concentrations (Table 3). The within-day and total precision were performed in two runs per day, in replicates of 4 per run at each concentration level over a 15 day period for a total number of repetitions of 120 at each concentration level. The within-run, total variances and coefficients of variation (CVs) were computed according to CLSI Guideline EP5-A2.¹⁰

Table 3.

Sample	Mean (ng/mL)	Within-Run Precision		Total Precision	
		Std. dev. (ng/mL)	%CV	Std. dev. (ng/mL)	%CV
1	452.6	30.1	6.7%	30.1	6.7%
2	843.9	72.6	8.6%	75.5	9.0%

WHOLE BLOOD Vs. PLASMA CORRELATION

Comparison studies were performed using whole blood (WB) and plasma samples using either lithium heparin or citrate as anticoagulant. When performing a Passing-Bablok regression analysis comparing the whole blood concentrations versus the corresponding plasma concentrations from the same subject samples, the results were:

Li-Hep WB = 1.03 (Li-Hep plasma) - 9.1 ng/mL (N=30)

Citrate WB = 1.04 (Citrate plasma) - 4.85 ng/mL (N=30)

Expected Values

UPPER REFERENCE LIMIT

From a population of 244 individuals, the IB10 sphingotest® D-Dimer was used to determine the concentration upper reference limit of D-dimer. This population included apparently healthy individuals. The 95th percentile upper reference limit, using lithium heparin as anticoagulant, is 446.8 FEU ng/mL. Each laboratory should establish a reference range that represents the patient population that is to be evaluated at their facility.

METHOD COMPARISON

An equivalence study was performed between the IB10 sphingotest® D-Dimer using the Nexus IB10 Analyzer, and the Roche Cobas Integra system. A total of 197 samples were tested within a concentration range of D-dimer of 100 FEU ng/mL to 4000 FEU ng/mL. The Passing-Bablok regression was:

IB10 sphingotest® D-Dimer = 1.21 (Cobas Integra D-dimer) - 85.9 ng/mL

Correlation coefficient, r = 0.87

REFERENCES

- Anderson FA, Wheeler HB, Goldger RJ et al. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatalities of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 1991;151:933-8.
- Kyrle PA, Eichinger S. Deep vein thrombosis. *Lancet* 2005;365:1163-74.
- Carson JL, Kelley MA, Duff A, et al. The clinical course of pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1992;326:1240-5.
- Perrier A, Roy PM, Aujesky D, et al. Diagnosing pulmonary embolism in outpatients with clinical assessment, d dimer measurement, venous ultrasound, and helical computed tomography: a multicenter management study. *Am J Med* 2004;116:291-9.
- Budzynski AJ, Marder VJ, Parker ME, et al. Antigenic markers of fragment DD, a unique plasmic derivative of human crosslinked fibrin. *Blood* 1979;54:794-804.
- O'Shaughnessy D, Makris M, Lillicrap D, eds. In: *Practical Hemostasis and Thrombosis*, 2nd ed. Oxford, UK: Blackwell Publishing Ltd; 2012.
- Charles WF, Victor JM. A molecular model of plasmic degradation of crosslinked fibrin. *Semin Thromb Hemost* 1982;8:25-35.
- Tholen DW, Linnet K, Kondratovich M et al. NCCLS. Protocols for Determination of Limits of Detection and Limits of Quantitation; Approved Guideline, NCCLS document EP17-A, Volume 24 Number 35, 2004.
- McEnroe, RJ, Burnett, MF, Powers, DM, et al. CLSI Interference Testing in Clinical Chemistry; Approved Guideline – Second Edition. CLSI Document EP17-A2, Volume 25 Number 27, 2005.
- Tholen DW, Kallner A, Kennedy JW et al. NCCLS. Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods: Approved Guideline-Second Edition. NCCLS document EP5-A2, Volume 25 Number 27, 2004.

IB10 sphingotest® D-Dimer

Für die quantitative Bestimmung von D-Dimer in
menschlichem Vollblut und Plasma mit Lithiumheparin oder Citrat

Erklärung der Symbole

	CE-Konformitätskennzeichnung
	Hersteller
	Katalognummer
	Ablaufdatum/Verwenden bis
	Chargennummer
	Medizinprodukt zur <i>In-vitro</i> -Diagnostik
	Gebrauchsanweisung lesen
	Bei 2 °C bis 8 °C lagern
	Autorisierter Vertreter in Europa
	Enthält ausreichend Material für <n> Tests
	Nicht wiederverwenden
	Seriennummer
	Mit Beschriftung nach oben einlegen

IB10 sphingotest® D-Dimer

Zum Gebrauch als *In-vitro*-Diagnostikum

VERWENDUNGSZWECK

Der IB10 sphingotest® D-Dimer ist ein schneller Point-of-care (POC) Immunoassay für die quantitative *In-vitro*-Bestimmung des D-Dimers, eines Abbauprodukts des kreuzverlinkten Fibrins, in menschlichem Vollblut oder Plasma mithilfe von Lithiumheparin oder Natriumzitrat als Antikoagulans. Der D-Dimer-Test ist zur Verwendung in Verbindung mit dem Nexus IB10 Analysegerät bestimmt und bietet quantitative Ergebnisse innerhalb von 20 Minuten.

Der Test ist ausschließlich für den professionellen Gebrauch vorgesehen und kann im Zentrallabor von Krankenhäusern und alternativen Einrichtungen, wie Notdienst, Intensivstationen und anderen Einrichtungen verwendet werden, bei denen patientennahe Tests durchgeführt werden.

Die Bestimmung des D-Dimers hilft bei der quantitativen Beurteilung und Evaluierung von Patienten, die klinische Symptome venöser Thromboembolie (VTE) aufweisen, einschließlich schwerwiegend verlaufender disseminierter intravaskulärer Gerinnung (DIG), Lungenembolie (LE) und tiefer Venenthrombose (TVT). Die Werte bei oder unterhalb der oberen Grenze einer gesunden Referenzpopulation sind hoch prädiktiv für den Ausschluss von VTE als Ursache der Symptome.

ZUSAMMENFASSUNG UND ERKLÄRUNG DES TESTS

Krankheitsübersicht

VTE ist eine Krankheit, die TVT und LE umfasst und mit einer signifikanten Morbidität und Mortalität assoziiert wird.¹ Mehr als 75 % der Patienten, bei welchen TVT vermutet wird und die einer klinischen Standarduntersuchung unterzogen werden, einschließlich Kompressionsultraschall der Beine, haben jedoch keine TVT.²

LE tritt häufig infolge von TVT der unteren Extremitäten auf und jährlich hat die LE bei etwa 300.000 Amerikanern tödliche Folgen, wobei die Mehrheit infolge einer nicht ordnungsgemäßen und schnellen Diagnose stirbt.³ Wie bei TVT liegt das Problem darin, dass die meisten Patienten mit Symptomen letztendlich keine thromboembolische Störung aufweisen. Die endgültige Diagnose von LE kann auch kostenintensive und invasive Verfahren, einschließlich Angiographie, erfordern.⁴ Ein schneller und kostengünstiger Test zum Ausschluss dieser Erkrankungen (mit einem hoch negativen prädiktiven Wert) ist sinnvoll, um VTE bei der Mehrheit der Patienten, die Symptome aufweisen, auszuschließen.

D-Dimer – Ein Biomarker für thrombotische/fibrinolytische Aktivität

D-Dimere sind Abbauprodukte des kreuzverlinkten Fibrins (FDP) und ihr Vorliegen im menschlichen Blut ist ein Indikator für die fibrinolytische Aktivität.⁵ Unter normalen physiologischen Bedingungen erhält das hämostatische System das Gleichgewicht zwischen der Gerinnselbildung und Gerinnselauflösung aufrecht. Die Hämostase erfordert die Interaktion von Thrombozyten, Koagulations- und fibrinolytischen Faktoren, Endothel-, pro-inflammatorischen und anti-inflammatorischen Mediatoren sowie Leukozyten. Der Koagulationssignalweg, der zur Gerinnselbildung führt, wird über einen Kaskadenprozess eingeleitet, der mehrere enzymatische Umwandlungen von inaktiven Vorläufermolekülen in aktive Enzyme umfasst. Der letzte Schritt in dieser Amplifikationskaskade führt zu einer Umwandlung von Fibrinogen in lösliche Fibrinmonomere durch Thrombin. Fibrinmonomere polymerisieren spontan und die D-Domänen werden kovalent durch den aktivierten Faktor XIII (XIIIa) kreuzverlinkt.⁶

Die Gerinnselbildung wird durch plasminvermittelte Fibrinolyse ausgeglichen. Eines der Abbauprodukte des kreuzverlinkten Fibrinabbaus ist die kovalent verlinkte D-Domäne, das sogenannte Fibrinfragment D-Dimer. Diese Dimere liegen sowohl in frisch gebildeten Fibringerinnenseln als auch in den Produkten der Fibrinolyse vor.⁷

PRINZIP

Das immunohistochemische System von Nexus Dx kombiniert Chemie mit Mikrofluidik und Zentrifugalfloss, um schnell zellfreies Plasma aus Vollblut zuzubereiten, das dann durch einen Kanal zum Rehydrieren, Auflösen und Mischen mit gefriergetrockneten Immunkonjugaten geleitet werden kann. Mit einer Kombination aus aktivem Fluss und Kapillaraktion wird die Testprobe innerhalb von 20 Minuten mit einem optischen Signalwert proportional zur Analytkonzentration gemessen.

Nach der Zugabe der Patientenprobe wird der Test im Nexus IB10 Analysegerät durchgeführt, das die Temperatur der Disk ebenso kontrolliert wie die Sequenz, Zentrifugalfloss, Mischung, Inkubationszeit, abschließende Signalmessung, Quantifizierung und Meldung der Ergebnisse. Die Testdisk umfasst auch eine positive interne Kontrolle, um sicherzustellen, dass der Test ordnungsgemäß durchgeführt wurde. Jede Charge ist kalibriert, um sicherzustellen, dass die Variabilität zwischen den Chargen minimiert wird. Die chargenspezifische Kalibration ist zusammen mit zusätzlichen Informationen wie Ablaufdatum der Charge, auf einem QR-Codeetikett enthalten, das auf jeder Disk klebt. Externe Kontrollen sollten in angemessenen zeitlichen Abständen getestet werden, um zu bestätigen, dass das System und die Testcharge in annehmbaren Grenzen funktionieren.

REAGENZIEN

Der IB10 sphingotest® D-Dimer enthält alle Reagenzien zur Bestimmung des D-Dimer-Pegels, einschließlich eines farbstoffkonjugierten monoklonalen Anti-D-Dimer-Antikörpers, eines biotinkonjugierten monoklonalen Anti-D-Dimer-Antikörpers und Streptavidin, das am Erkennungsbereich auf der Disk immobilisiert ist.

PACKUNGSHALT

Jede Box hat folgenden Inhalt:

- 10 IB10 sphingotest® D-Dimer-Disks, jede einzeln versiegelt in einer Folientasche mit Trockenmittel.
- 1 Gebrauchsanweisung (IFU).

ERFORDERLICHE, JEDOCH NICHT BEREITGESTELLTE MATERIALIEN/GERÄTE

1. Nexus IB10 Analysegerät - Modell #BCA-IB10.
2. Handelsübliche D-Dimer-Kontrollen zur externen Qualitätskontrolle (QC). **Wenden Sie sich an den Händler in Ihrem Bereich**, um empfohlene externe QC-Materialien oder damit verbundene technische Hilfe zu erhalten.
3. Kalibrierte, wiederverwendbare feste oder variable Volumenpipetten, die äußerst präzise und genau 500 µl Vollblut oder Plasma abgeben können.
4. Einweg-Pipettenspitzen zur Aufnahme und Abgabe von 500µl Vollblut oder Plasma.

VORSICHTSMAßNAHMEN UND WARNHINWEISE

- Nur für die Verwendung in der *In-vitro*-Diagnostik.
- Gebrauchsanweisung genau beachten.
- Stellen Sie vor dem Testen von Kontrollen oder Patientenproben sicher, dass die Software des Analysegeräts auf die neueste Version aktualisiert ist. Genaue Anweisungen erhalten Sie im Handbuch des Nexus IB10.
- Einweghandschuhe beim Umgang mit Proben tragen.
- Proben vorsichtig behandeln. Proben und gebrauchte Testdisks sollten als potenziell infektiös behandelt und als biologisches Gefahrenmaterial gemäß örtlicher Vorschriften entsorgt werden.
- Waschen Sie nach der Handhabung Ihre Hände gründlich.
- Das Ergebnis, das über den IB10 sphingotest® D-Dimer erhalten wird, stellt keine endgültige Diagnose dar und sollte von einem Arzt zusammen mit anderen Laborergebnissen gemäß den aktuellen medizinischen Richtlinien und den klinischen Befunden des Patienten interpretiert werden.
- Test im versiegelten Beutel lassen, bis er gebraucht wird.
- Den Test nicht verwenden, wenn der Beutel beschädigt oder die Versiegelung gebrochen ist.
- Den Test nicht nach Ablauf des Haltbarkeitsdatums verwenden, das auf den Beutel gedruckt ist.
- Vor Gebrauch den ungeöffneten Beutel mindestens 15 Minuten lang bei Raumtemperatur (19 bis 25 °C/66 bis 77 °F) liegen lassen.
- Achten Sie beim Umgang mit dem Test immer auf Sauberkeit. Vermeiden Sie Kontamination durch Fingerabdrücke oder Fremdkörper. Den Probenkanaleingang nicht kontaminiieren.
- Die Testdisk nicht fallen lassen oder beschädigen.
- Die Testdisk sollte sofort nach Injektion der Probe in die Disk mit der Beschriftung nach oben in den Schacht des Nexus IB10 Analysegeräts gelegt werden.
- Die Disk nicht umdrehen.
- Dies ist ein quantitativer Test; aus diesem Grund sollte keine visuelle Interpretation der Ergebnisse durchgeführt werden.

LAGERUNG UND STABILITÄT

- Lagern Sie den IB10 sphingotest® D-Dimer bei 2 bis 8 °C (35 bis 46 °F), bis das auf dem Beutel aufgedruckte Haltbarkeitsdatum abgelaufen ist.
- Der IB10 sphingotest® D-Dimer in seinem versiegelten Beutel ist bei 18 bis 30 °C/64 bis 86 °F 30 Tage lang stabil, sofern das auf dem Beutel aufgedruckte Haltbarkeitsdatum nicht überschritten wird.

PROBENENTNAHME UND VORBEREITUNG

- Der IB10 sphingotest® D-Dimer wird mit Lithiumheparin oder zitierten Vollblut- und Plasmaproben durchgeführt.
- Es wird empfohlen, die Proben so bald wie möglich zu testen.
- Vollblut muss innerhalb von 24 Stunden nach Entnahme getestet werden.
- Vollblut- und Plasmaproben können bei Umgebungstemperatur transportiert und bis zu 24 Stunden gelagert werden.
- Plasmaproben sollten bei -20 °C (-4 °F) oder niedriger eingefroren werden, wenn eine längere Lagerung notwendig ist.
- Lassen Sie Proben vor dem Testen auf Raumtemperatur (19 bis 25 °C/66 bis 77 °F) aufwärmen.
- Für Testserien des selben Patienten sollte der selbe Probentyp (Lithiumheparin oder zitiertes Vollblut oder Plasma) verwendet werden.

VERFAHREN

Nexus IB10 Analysegerät

Lesen Sie die Gebrauchsanweisung des Nexus IB10 Analysegeräts

Hinweise zu Installation und Einrichtung des Analysegeräts und die vollständige Gebrauchsanweisung finden Sie im **Benutzerhandbuch des Nexus IB10 Analysegeräts**. Der Bediener muss die Gebrauchsanweisung vor Gebrauch lesen, um sich mit dem korrekten Betrieb und den Qualitätskontrollverfahren vertraut zu machen.

DURCHFÜHRUNG VON SYSTEMPRÜFUNG UND DISKKALIBRIERUNG

Bei jedem Einschalten des Nexus IB10 Analysegeräts wird automatisch ein Selbsttest durchgeführt. Der QR-Code auf jeder Disk enthält Informationen für die Diskkalibrierung, die das Analysegerät automatisch ausliest, wenn ein Test durchgeführt wird.

DURCHFÜHREN VON QC MIT EXTERNEN KONTROLLEN

Der Hersteller empfiehlt den Gebrauch von handelsüblichen D-Dimer-Kontrollen (bitte siehe Abschnitt **Erforderliche, jedoch nicht bereitgestellte Materialien/Geräte**). Stellen Sie sicher, dass die D-Dimer-Kontrollen gemäß der entsprechenden Gebrauchsanweisung (IFU) behandelt und vorbereitet werden.

- Nehmen Sie einen ungeöffneten Testbeutel aus dem Kühlgerät und lassen Sie ihn mindestens 15 Minuten vor dem Test bei Raumtemperatur (19 bis 25 °C/66 bis 77 °F) liegen.
- Öffnen Sie den Beutel und entnehmen Sie die Testdisk.
- Legen Sie die Testdisk auf eine gerade Oberfläche.
- Drücken Sie auf dem Nexus IB10 Analysegerät auf **New Analysis** (Neue Analyse).
- Das Analysegerät führt eine allgemeine Systemprüfung durch.
- Geben Sie die externe Kontrollkennung manuell ein (bis zu 14 Zeichen können für die Kennung verwendet werden) oder geben Sie die externe Kontrollkennung mit dem Strichcodeleser ein.
- Mischen Sie das externe Qualitätskontrollrörchen, indem Sie das Röhrchen vor der Probengewinnung mehrere Male vorsichtig umdrehen.
- Testen der externen Kontrollprobe mit dem IB10 sphingotest® D-Dimer.**
 - Ziehen Sie mit einer Präzisionspipette (fest oder auf 500 µl eingestellt) die gut gemischte externe Qualitätskontrollprobe in die Pipettenspitze.
 - Platzieren Sie die kegelförmige Pipettenspitze in einem Winkel von 45° und durchstechen Sie das X auf dem roten Punkt, um den Probenkanaleingang zu öffnen.
 - Exprimieren Sie langsam die externe Kontrollprobe in den Eingang und üben Sie dabei minimale, aber durchgehende Kraft auf den Pipettenkolben aus.
 - Exprimieren Sie die Probe bis zum ersten Stopp auf der Pipette mit einer Geschwindigkeit, bei der die Flüssigkeit den Kanal vollständig füllen kann und jeglichen Gegendruck beseitigt, der zum Verschütten der Probe oder der Einführung von Luftblasen führen kann.
 - Drücken Sie auf der Anzeige des Nexus IB10 Analysegeräts auf **OK**.
 - Wenn die Schublade sich öffnet, legen Sie die gefüllte Testdisk in die Schublade und drücken Sie auf **Run** (Start).
 - Nach 20 Minuten zeigt das Nexus IB10 Analysegerät die Ergebnisse auf dem Bildschirm an.
 - Ergebnisse werden automatisch ausgedruckt (wenn dies bei der Einrichtung so ausgewählt wurde) oder nach Drücken von **Print** (Drucken).

- Wenn der Test abgeschlossen ist, analysieren und vergleichen Sie das Ergebnis mit dem Sollwert, der in der Gebrauchsanweisung der externen Kontrolle als externer Kontrollwert bei Messung mit dem IB10 sphingotest® D-Dimer aufgeführt ist.
- Nehmen Sie die Testdisk heraus und entsorgen Sie sie in einem passenden Sammelgefäß.
- Wenn das externe Kontrollergebnis außerhalb des Sollbereichs liegt, lesen Sie den Abschnitt Qualitätskontrolle unten.
Hinweis: Wird der Testlauf abgebrochen, bevor ein Testergebnis angezeigt wird, kann die Testdisk nicht wiederverwendet werden und sollte angemessen entsorgt werden.

TESTEN VON PATIENTENPROBEN AUF DEM NEXUS IB10 ANALYSEGERÄT

1. Nehmen Sie einen ungeöffneten Testbeutel aus dem Kühlgerät und lassen Sie ihn mindestens 15 Minuten vor dem Test bei Raumtemperatur (19 bis 25 °C/66 bis 77 °F) liegen.
 2. Öffnen Sie den Beutel und entnehmen Sie die Testdisk.
 3. Legen Sie die Testdisk auf eine gerade Oberfläche.
 4. Drücken Sie auf dem Nexus IB10 Analysegerät auf **New Analysis** (Neue Analyse).
 5. Das Analysegerät führt eine allgemeine Systemprüfung durch.
 6. Geben Sie die Patientenkennung manuell ein (bis zu 14 Zeichen können für die Kennung verwendet werden) oder geben Sie die Patientenkennung mit dem Strichcodeleser ein.
 7. Vermischen Sie das Röhrchen mit der Vollblutprobe des Patienten, indem Sie das Röhrchen vor dem Test mehrere Male umdrehen.
 - 8. Testen von Patientenproben mit dem IB10 sphingotest® D-Dimer.**
 - Ziehen Sie mit einer Präzisionspipette (fest oder auf 500 µl eingestellt) die gut gemischte Patientenprobe in die Pipettenspitze.
 - Platzieren Sie die kegelförmige Pipettenspitze in einem Winkel von 45° und durchstechen Sie das X auf dem roten Punkt, um den Probenkanaleingang zu öffnen.
 - Exprimieren Sie langsam die Patientenprobe in den Eingang und üben Sie dabei minimale, aber durchgehende Kraft auf den Pipettenkolben aus.
 - Exprimieren Sie die Probe bis zum ersten Stopp auf der Pipette mit einer Geschwindigkeit, bei der die Flüssigkeit den Kanal vollständig füllen kann und jeglichen Gegendruck beseitigt, der zum Verschütten der Probe oder der Einführung von Luftblasen führen kann.
 - Drücken Sie auf der Anzeige des Nexus IB10 Analysegeräts auf **OK**.
 - Wenn die Schublade sich öffnet, legen Sie die gefüllte Testdisk in die Schublade und drücken Sie auf **Run** (Start).
 - Nach 20 Minuten zeigt das Nexus IB10 Analysegerät die Ergebnisse auf dem Bildschirm an.
 - Ergebnisse werden automatisch ausgedruckt (wenn dies bei der Einrichtung so ausgewählt wurde) oder nach Drücken von **Print** (Drucken).
 - Nehmen Sie die Testdisk heraus und entsorgen Sie sie in einem passenden Sammelgefäß.
- Hinweis: Wird der Testlauf abgebrochen, bevor ein Testergebnis angezeigt wird, kann die Testdisk nicht wiederverwendet werden und sollte angemessen entsorgt werden.*

INTERPRETATION DER ERGEBNISSE

Der IB10 sphingotest® D-Dimer zeigt die Ergebnisse in Fibrinogen äquivalenten Einheiten (FEU) als ng/ml an.

Der vom Nexus IB10 Analysegerät berichtete Konzentrationsbereich des D-Dimers beträgt zwischen 100 ng/ml und 4000 ng/ml. Die Ergebnisse oberhalb oder unterhalb dieses Bereichs werden als "<100 ng/ml" bzw. "> 4000 ng/ml" angezeigt.

Hinweis: Andere D-Dimer-Assays können die Ergebnisse in D-Dimer-Einheiten (D-DU) anzeigen. Es wird allgemein anerkannt, dass 1 D-DU gleich 2 FEU ist.

Qualitätskontrolle

EXTERNE KONTROLLEN

Gute Laborpraxis umfasst den Gebrauch von externen Kontrollen, um die korrekte Leistung des Tests zu gewährleisten. Vor Gebrauch einer neuen Charge mit den IB10 sphingotest® D-Dimer sollte die Leistung der Charge mit externen Kontrollen geprüft werden (siehe Abschnitt **Erforderliche, jedoch nicht bereitgestellte Materialien/Geräte**), um sicherzustellen, dass der Test das korrekte Testergebnis liefert. Die Häufigkeit der Qualitätskontrolltests sollte gemäß der üblichen Qualitätskontrollverfahren für jedes einzelne Labor bestimmt werden. Nach Überprüfung der erwarteten Ergebnisse sind die Testdisks bereit für den Gebrauch mit Patientenproben. Kontrollen sollten immer durchgeführt werden, wenn die Testergebnisse fragwürdig sind. Wenn externe Kontrollen nicht die erwartete Leistung erbringen, verwenden Sie den IB10 sphingotest® nicht und wenden Sie sich an den Händler in Ihrem Bereich, um technische Hilfe zu erhalten.

INTERNE KONTROLLE

Jeder IB10 sphingotest® D-Dimer hat eine eingebaute positive Verfahrenskontrolle. Das Nexus IB10 Analysegerät bestimmt automatisch das Vorhandensein dieser Kontrolle und bestätigt so, dass der Testdurchlauf ein gültiges Ergebnis geliefert hat. Wenn die Kontrolle nicht durchgeführt wird oder wenn sie vom Analysegerät nicht erkannt wird, wird das Testergebnis als "ungültig" angesehen und der Test muss mit einer neuen D-Dimer-Testdisk wiederholt werden.

BESCHRÄNKUNGEN

Die Ergebnisse des IB10 sphingotest® D-Dimer sollten zusammen mit anderen Labor- und klinischen Informationen eingesetzt werden.

Aufgrund des Verdünnungsfaktors, der bei Verwendung von flüssigem Citrat-basiertem Antikoagulans vorliegt, wird es nicht empfohlen, Lithiumheparin- und Citrat-basierte Antikoagulans-Proben desselben Patienten bei diesem Test abwechselnd zu verwenden.

Andere nicht aufgeführte Substanzen und/oder Faktoren, z. B. technische oder verfahrensorientierte Fehler, können den Test stören und zu ungenauen Ergebnissen führen.

Nexus Dx, Inc. bietet Produkte für deren Verwendungszweck an. Die jeweilige Produktliteratur enthält Informationen zum Verwendungszweck jedes Produkts. Produktversprechungen unterliegen Änderungen. Die ausdrücklichen und stillschweigenden Garantien der Nexus Dx, Inc. (einschließlich der stillschweigenden Garantie der Marktgängigkeit und Eignung für einen bestimmten Zweck) gelten je nach Einhaltung und Beachtung der von der Nexus Dx, Inc. veröffentlichten Anweisungen hinsichtlich der Verwendung der Produkte der Nexus Dx, Inc. Unter keinen Umständen ist die Nexus Dx, Inc. haftbar für jegliche indirekten oder Folgeschäden.

Für technische Hilfe wenden Sie sich an Ihren örtlichen Händler.

Leistungsmerkmale

MESSBEREICH

Der IB10 sphingotest® D-Dimer hat gezeigt, dass er messbare Ergebnisse bei D-Dimer-Werten von 100 FEU ng/ml bis 4000 FEU ng/ml liefert.

ANALYSE EMPFINDLICHKEIT

Die LoD (Limit of Detection, Nachweisgrenze) des IB10 sphingotest® D-Dimer ist 100 FEU ng/ml, die gemäß der Richtlinie EP17-A des Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI, früher NCCLS) bestimmt wurde.⁸ Der Anteil von falschen positiven (α) und falschen negativen (β) Ergebnissen liegt bei unter 5 %.

Die LoQ (Limit of Quantitation, Bestimmungsgrenze) ist die niedrigste D-Dimer-Konzentration, die mit einem Gesamtstreuwert von höchstens 15% reproduzierbar gemessen werden kann. Sie liegt bei 100 FEU ng/ml (6,7 %VK).

KREUZREAKTIVITÄT UND STÖRENDE SUBSTANZEN

Medikamente

Die folgenden Medikamente wurden auf mögliche Interferenzen im IB10 sphingotest® D-Dimer (Tabelle 1) getestet. Die Liste der Medikamente umfasst handelsübliche verschreibungspflichtige und frei verkäufliche Medikamente, sowie Medikamente, die häufig in einer Population mit Herzpatienten verordnet wird. Die Medikamente wurden bei Konzentrationen getestet, die in der von der CLSI genehmigten Richtlinie EP7-A2 'Interference Testing in Clinical Chemistry'⁹ empfohlen werden oder einer Konzentration, die mindestens drei Mal höher ist als eine therapeutische Dosis. Es wurde für die Medikamente in der unten aufgeführten Tabelle keine erhebliche Störung bei der Messung mit dem IB10 sphingotest® D-Dimer beobachtet.

Tabelle 1.

Medikament	Medikament	Medikament
Acetaminophen	Koffein	Methyl-DOPA
Acetylsalicylsäure (Aspirin)	Captopril	Nifedipin
Allopurinol	Digoxin	Phenytoin
Ampicillin	Dopamin	Theophyllin
Ascorbinsäure (Vitamin C)	Erythromycin	Verapamil
Atenolol	Furosemid	

PROTEINE, PEPTIDE UND ENDOGENE SUBSTANZEN

Die folgenden Proteine, Peptide und endogenen Substanzen wurden auf mögliche Kreuzreaktivität und Interferenzen im IB10 sphingotest® D-Dimer bei maximaler Konzentration der angezeigten Substanzen (Tabelle 2) getestet. Keine Substanz zeigte erhebliche Kreuzreaktivität oder Interferenzen mit der Methode, die in CLSI EP7-A2 angegeben wird.

Tabelle 2.

Substanz	Maximale Konzentration
Proteine und Peptide	
Fibrinogen	1000 ng/ml
Fragment D	20 µg/ml
Fragment E	20 µg/ml
Endogene Substanzen	
Albumin	5 g/dl
Hämoglobin	0,1 g/dl
Rheumatoidefaktor (RF)	220 IU/ml
Creatinin	2 mg/dl
Bilirubin	2,5 mg/dl
Triglyzeride	0,5 g/dl
Urea	18 mg/dl
Cholesterin	280 mg/dl
Biotin	400 ng/ml

HOOK-EFFEKT

Kein Hook-Effekt für hohe Dosen wurde für D-Dimer-Konzentrationen von bis zu 40.000 FEU ng/ml beobachtet.

PRÄZISION

Die Präzision des IB10 sphingotest® D-Dimer wurde mithilfe von Proben bestimmt, bei denen D-Dimer in zweifacher Konzentration normalem Humanplasma hinzugefügt wurde (Tabelle 3). Die Präzision innerhalb eines Tages und Gesamtpräzision wurden in zwei Durchläufen pro Tag mit vier Wiederholungen pro Durchlauf für jede Konzentration 15 Tage lang mit einer Gesamtwiederholungszahl von 120 für jede Konzentration durchgeführt. Die Within-Run, Gesamtvarianzen und Varianzkoeffizienten (VKs) wurden gemäß CLSI-Richtlinie EP5-A2 berechnet.¹⁰

Tabelle 3.

Probe	Mittel (ng/ml)	Within-Run-Präzision		Gesamtpräzision	
		Std.-abw. (ng/ml)	%VK	Std.-abw. (ng/ml)	%VK
1	452,6	30,1	6,7%	30,1	6,7%
2	843,9	72,6	8,6%	75,5	9,0%

VOLLBLUT Vs. PLASMAKORRELATION

Es wurden Vergleichsstudien mit Vollblut (VB) und Plasmaproben unter Verwendung von Lithiumheparin oder Zitrat als Antikoagulans durchgeführt. Die Durchführung einer Passing-Bablok-Regressionsanalyse als Vergleich zwischen Vollblutkonzentrationen gegenüber den entsprechenden Plasmakonzentrationen von den gleichen Probandenproben ergab folgende Ergebnisse:

Li-Hep VB = 1,03 (Li-Hep Plasma) - 9,1 ng/ml (N=30)

Zitrat VB = 1,04 (Zitratplasma) - 4,85 ng/ml (N=30)

Sollwerte

OBERE REFERENZGRENZE

Bei einer Population mit 244 Personen wurde der IB10 sphingotest® D-Dimer verwendet, um die Konzentration der oberen Referenzgrenze für D-Dimer zu bestimmen. Diese Population umfasste offensichtlich gesunde Personen. Die obere Referenzgrenze (95. Perzentil) beträgt bei Verwendung von Lithiumheparin als Antikoagulans 446,8 FEU ng/ml. Jedes Labor sollte einen Referenzbereich festlegen, der die Patientenpopulation darstellt, die in ihrer Einrichtung beurteilt werden soll.

METHODENVERGLEICH

Es wurde eine Äquivalenzstudie mit dem IB10 sphingotest® D-Dimer unter Verwendung des Nexus IB10 Analysegeräts und dem Roche Cobas Integra System durchgeführt. Insgesamt wurden 197 Proben innerhalb eines Konzentrationsbereichs des D-Dimers von 100 FEU ng/ml bis 4000 FEU ng/ml getestet. Die Passing-Bablok-Regression war:

$$\text{IB10 sphingotest}^{\circledR} \text{ D-Dimer} = 1,21 (\text{Cobas Integra D-Dimer}) - 85,9 \text{ ng/ml}$$

Korrelationskoeffizient, $r = 0,87$

REFERENZEN

1. Anderson FA, Wheeler HB, Goldger RJ et al. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatalities of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 1991;151:933-8.
2. Kyrle PA, Eichinger S. Deep vein thrombosis. *Lancet* 2005;365:1163-74.
3. Carson JL, Kelley MA, Duff A, et al. The clinical course of pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1992;326:1240-5.
4. Perrier A, Roy PM, Aujesky D, et al. Diagnosing pulmonary embolism in outpatients with clinical assessment, d dimer measurement, venous ultrasound, and helical computed tomography: a multicenter management study. *Am J Med* 2004;116:291-9.
5. Budzynski AJ, Marder VJ, Parker ME, et al. Antigenic markers of fragment DD, a unique plasmic derivative of human crosslinked fibrin. *Blood* 1979;54:794-804.
6. O'Shaughnessy, D Makris, M, Lillicrap D, eds. In: *Practical Hemostasis and Thrombosis*, 2nd ed. Oxford, UK: Blackwell Publishing Ltd; 2012.
7. Charles WF, Victor JM. A molecular model of plasmic degradation of crosslinked fibrin. *Semin Thromb Hemost* 1982;8:25-35.
8. Tholen DW, Linnet K, Kondratovich M et al. NCCLS. *Protocols for Determination of Limits of Detection and Limits of Quantitation; Approved Guideline*, NCCLS document EP17-A, Volume 24 Number 35, 2004.
9. McEnroe, RJ, Burnitt, MF, Powers, DM, et al. *CLSI Interference Testing in Clinical Chemistry; Approved Guideline – Second Edition*. CLSI Document EP17-A2, Volume 25 Number 27, 2005.
10. Tholen DW, Kallner A, Kennedy JW et al. *NCCLS. Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods: Approved Guideline-Second Edition*. NCCLS document EP5-A2, Volume 25 Number 27, 2004.

IB10 sphingotest® D-Dimer

Pour la détermination quantitative des D-dimères dans le sang humain total et le plasma avec héparine de lithium et citrate

Signification des abréviations

	Marquage de conformité CE
	Fabricant
	Numéro de référence catalogue
	Date d'expiration/utiliser avant le
	Numéro de lot
	Dispositif médical de diagnostic <i>in vitro</i>
	Consulter le mode d'emploi
	Conserver entre 2 °C et 8 °C
	Représentant européen agréé
	Contenu suffisant pour <n> tests
	Ne pas réutiliser
	Numéro de série
	Insérer le disque avec l'étiquette orientée vers le haut.

IB10 sphingotest® D-Dimer

Pour usage diagnostique *in vitro*

UTILISATION PREVUE

L'IB10 sphingotest® D-Dimer est un immunodosage rapide en point de service (PDS) pour la détermination quantitative *in vitro* des produits de dégradation de la fibrine réticulée contenant du D-Dimère dans le sang total et le plasma ayant reçu un traitement anticoagulant à base d'héparine-lithium ou de citrate de sodium. Le test D-Dimère est conçu pour être utilisé conjointement à l'analyseur Nexus IB10 et fournit des résultats quantitatifs en 20 minutes.

Ce test est destiné à un usage professionnel uniquement et peut être utilisé dans les laboratoires hospitaliers ainsi que dans d'autres établissements de santé tels que les services d'urgence, les unités de soins intensifs ainsi que dans tous les établissements de proximité où des tests sont réalisés.

Le dépistage du D-Dimère facilite l'évaluation quantitative des patients présentant des symptômes cliniques de thromboembolie veineuse (TEV) comprenant la coagulation intra-vasculaire disséminée (CIVD) à évolution sévère, l'embolie pulmonaire (EP) ainsi que la thrombose veineuse profonde (TVP). Les valeurs situées au niveau ou au-dessous de la limite supérieure de référence de la population en bonne santé permet d'exclure la TEV des causes des symptômes.

RESUME ET EXPLICATION DU TEST

Résumé de la maladie

La TEV est une maladie qui englobe la TVP et l'EP et est associée à une morbidité et une mortalité importantes.¹ Cependant, plus de 75 % des patients pour lesquels une TEV est suspectée et pour qui l'on prescrit les tests cliniques standard, dont la compression de la jambe et l'écho-doppler, ne souffrent pas de TEV.²

L'EP est en général le résultat d'une TPV des extrémités inférieures et environ 300 000 américains décèdent d'une EP chaque année, décès imputables, pour la majorité d'entre-eux, à une absence de diagnostic rapide et correct.³ Tout comme pour la TEV, la difficulté réside dans le fait que la plupart des patients symptomatiques ne souffrent pas de troubles thromboemboliques. De plus, un diagnostic définitif d'EP nécessite le recours à des interventions coûteuses et invasives incluant l'angiographie.⁴ Un test rapide et peu coûteux permettant d'écartier ces troubles (avec une valeur prédictive négative élevée) est souhaitable afin d'exclure la TEV chez la plupart des patients souffrant de tels symptômes.

D-Dimère – un marqueur biologique de l'activité thrombotique/fibrinolytique

Les D-Dimères sont des produits de dégradation de la fibrine réticulée (PDF) et leur présence dans le sang humain est un indicateur d'activité fibrinolytique.⁵ Dans des conditions physiologiques normales, le système hémostatique maintient un équilibre entre la formation de caillots et leur désagrégation (dissolution). L'hémostase nécessite l'interaction des plaquettes, des facteurs de la coagulation et des facteurs fibrinolytiques, de l'endothélium, des médiateurs pro-inflammatoires et anti-inflammatoires et des leucocytes. La voie de coagulation aboutissant à la formation de caillots débute par une cascade de processus comportant des conversions enzymatiques multiples de molécules précurseurs négatives en enzymes activées. L'étape finale d'amplification en cascade aboutit à la conversion du fibrinogène par la thrombine en monomères solubles de fibrine. Les monomères de fibrine se polymérisent spontanément et les domaines D subissent une réticulation par covalence par le facteur activé XIII (XIIIa).⁶

La formation de caillots est équilibrée par la fibrinolyse médiée par la plasmine. L'un des produits finaux de dégradation de la fibrine réticulée est le domaine D lié par covalence appelé fragment D-Dimère de fibrine. Ces dimères se trouvent dans les caillots de fibrine fraîchement formés ainsi que dans les produits de fibrinolyse.⁷

PRINCIPE

Le système d'immunocheimie Nexus Dx combine la microfluidique au débit centrifuge pour la préparation rapide d'un plasma acellulaire à partir de sang total qui peut alors être envoyé à travers un canal pour être réhydraté, solubilisé et mélangé à des immunoconjugués lyophilisés. En utilisant une combinaison de débit actif et d'action capillaire, l'échantillon de test est prêt pour être mesuré quantitativement en 20 minutes avec un niveau de signal optique proportionnel à la concentration d'analyte(s).

Une fois l'échantillon patient ajouté, le test est intégralement réalisé dans l'analyseur Nexus IB10 qui fournit un contrôle de la température du disque ainsi que la séquence du processus d'analyse, le débit centrifuge, le temps de mélange et d'incubation, la mesure de signal final, la quantification et le rapport des résultats. Le disque de test comprend un contrôle interne positif pour vérifier que le test s'est correctement déroulé. Chaque lot est calibré de manière à garantir la minimisation de la variabilité entre les lots. La calibration spécifique du lot et les informations supplémentaires telles que la date de péremption du lot se trouvent sur une étiquette avec un code QR apposée sur chaque disque. Il est recommandé de tester les contrôles externes en respectant des intervalles temporels adéquats afin de confirmer que le système et le lot de test fonctionnent dans des limites acceptables.

REACTIFS

L'IB10 sphingotest® D-Dimer contient tous les réactifs nécessaires à l'évaluation du niveau de D-Dimère dont un anticorps monoclonal anti-D-Dimère conjugué à un colorant, un anticorps monoclonal anti-D-Dimère conjugué à de la biotine et de la streptavidine immobilisée au niveau de la zone de détection sur le disque.

MATERIEL FOURNI

Chaque boîte contient les éléments suivants :

- 10 disques d'IB10 sphingotest® D-Dimer, chacun emballé individuellement dans un sachet en aluminium hermétique contenant un déshydratant.
- 1 Mode d'emploi.

ARTICLES/ÉQUIPEMENTS NÉCESSAIRES NON FOURNIS

1. Analyseur Nexus IB10 – Modèle n° BCA-IB10.
2. Contrôles D-Dimère pour le contrôle de qualité (CQ) externe disponibles à l'achat. **Veuillez contacter le distributeur de votre région** pour les articles de CQ externe recommandés ou pour une assistance technique à ce sujet.
3. Auxiliaire de pipetage calibré réutilisable à volume fixe ou variable de haute précision, capable de fournir 500 µl de sang total ou de plasma.
4. Pointes de pipette jetables capables de contenir et de délivrer 500 µl de sang total ou de plasma.

PRÉCAUTIONS ET MISES EN GARDE

- Pour diagnostic *in vitro* uniquement.
- Respecter le mode d'emploi.
- Avant d'analyser les contrôles ou les échantillons patient, vérifier que la version du logiciel d'analyseur est la plus récente. Pour des consignes spécifiques, voir le manuel Nexus IB10.
- Porter des gants jetables lors de la manipulation des échantillons.
- Manipuler les échantillons avec soin. Les échantillons et les disques de test usagés doivent être considérés comme potentiellement infectieux et doivent être mis au rebut conformément aux réglementations locales en matière de matériaux comportant des risques biologiques.
- Se laver soigneusement les mains après toute manipulation du produit.
- Le résultat obtenu grâce à IB10 sphingotest® D-Dimer ne constitue pas un diagnostic définitif et doit être interprété par un médecin conjointement à d'autres résultats de test de laboratoire, conformément aux recommandations médicales en vigueur ainsi qu'aux observations cliniques faites sur le patient.
- Conserver le test dans son sachet hermétique jusqu'à son utilisation.
- Ne pas utiliser un test si le sachet est endommagé ou s'il n'est plus hermétique.
- Ne pas utiliser le test au-delà de la date d'expiration imprimée sur le sachet.
- Avant l'utilisation, placer le sachet encore fermé à température ambiante (entre 19° et 25° C/66° et 77° F) pendant au moins 15 minutes.
- Toujours faire attention à la propreté lors de la manipulation du test. Éviter toute contamination due aux empreintes de doigts ou à des substances étrangères. Ne pas contaminer le conduit d'entrée de l'échantillon.
- Ne pas faire tomber ou endommager le disque de test.
- Le disque de test doit être inséré, avec l'étiquette vers le haut, dans le plateau de l'analyseur Nexus IB10, immédiatement après avoir injecté l'échantillon dans le disque.
- Ne pas retourner le disque.
- Il s'agit d'un test quantitatif, par conséquent aucune interprétation visuelle des résultats ne doit être réalisée.

CONSERVATION ET STABILITÉ

- Conserver l'IB10 sphingotest® D-Dimer entre 2 ° et 8 °C (35 ° et 46 °F) jusqu'à la date de péremption imprimée sur le sachet.
- L'IB10 sphingotest® D-Dimer, emballé dans son sachet hermétique, est stable de 18° C à 30° C/64° à 86° F pendant 30 jours, à condition que la date de péremption imprimée sur le sachet ne soit pas dépassée.

COLLECTE ET PRÉPARATION DES ÉCHANTILLONS

- L'IB10 sphingotest® D-Dimer doit utiliser des échantillons de sang total et de plasma humain traités à l'héparine-lithium ou au citrate.
- Il est recommandé de tester les échantillons dès que possible.
- Le sang total doit être analysé dans les 24 heures qui suivent le prélèvement.
- Les échantillons de sang total et de plasma peuvent être transportés et conservés jusqu'à 24 heures à température ambiante.
- Les échantillons de plasma doivent être conservés congelés à -20° C (- 4° F) ou à une température plus basse lorsqu'une conservation prolongée est nécessaire.
- Avant d'être testés, les échantillons doivent être ramenés à température ambiante (entre 19° et 25° C/66° et 77° F).
- Le même type d'échantillon (sang total ou plasma traité au citrate ou à l'héparine-lithium) doit être utilisé pour les tests en série sur un même patient.

PROCEDURE

Analyseur Nexus IB10

Consulter le mode d'emploi de l'analyseur Nexus IB10

Pour l'installation, le démarrage et toutes les instructions d'emploi de l'analyseur, consulter le **mode d'emploi de l'analyseur Nexus IB10**. L'opérateur doit consulter le mode d'emploi avant l'utilisation afin de se familiariser avec son fonctionnement et les procédures de contrôle de qualité.

VERIFICATION DU SYSTEME ET CALIBRATION DU DISQUE

Chaque fois que l'analyseur Nexus IB10 est mis sous tension, une auto-vérification est automatiquement lancée. Le code QR apposé sur chaque disque contient des informations sur la calibration du disque qui sont automatiquement lues par l'analyseur lorsqu'il réalise le test.

EXECUTION DU CQ AVEC CONTROLES EXTERNES

Le fabricant recommande l'utilisation des contrôles D-Dimère disponibles à la vente (veuillez consulter le paragraphe **Articles/équipements nécessaires mais non fournis**). S'assurer que les contrôles D-Dimère sont bien manipulés et préparés conformément au mode d'emploi correspondant.

1. Retirer un sachet de test, toujours fermé, du réfrigérateur et le laisser à température ambiante (entre 19 ° et 25 °C/66 ° et 77 °F) pendant au moins 15 minutes avant le test.
2. Ouvrir le sachet et retirer le disque de test.
3. Poser le disque sur une surface plane.
4. Appuyer sur le bouton **New Analysis** (nouvelle analyse) situé sur l'analyseur Nexus IB10.
5. L'analyseur réalise alors une vérification générale du système.
6. Entrer manuellement l'identifiant du contrôle externe (l'identifiant peut contenir jusqu'à 14 caractères) ou entrer l'identifiant du contrôle externe en utilisant le scanner à code barre.
7. Mélanger le contenu du flacon du contrôle de qualité externe, en retournant le flacon plusieurs fois, délicatement vers le bas puis vers le haut, avant l'échantillonnage.
8. **Test de l'échantillon de contrôle externe sur l'IB10 sphingotest® D-Dimer.**
 - En utilisant une pipette de précision (à volume fixe ou réglé sur 500 µl) prélever délicatement l'échantillon de contrôle de qualité externe qui a été bien mélangé dans la pointe de pipette.
 - À l'aide de la pointe conique de la pipette orientée à 45 °, percer le X situé sur le point rouge pour ouvrir le canal d'entrée de l'échantillon.
 - Vider lentement l'échantillon de contrôle externe en exerçant une pression minimale mais continue sur le piston de la pipette.
 - Injecter l'échantillon jusqu'au premier arrêt de la pipette, à une vitesse qui permette au fluide de remplir complètement le canal et d'éliminer tout risque de contre-pression pouvant entraîner le rejet de l'échantillon ou l'introduction de bulles d'air.
 - Appuyer sur le bouton **OK** situé sur l'écran de l'analyseur Nexus IB10.
 - Lorsque le plateau s'ouvre, y insérer le disque de test contenant l'échantillon puis appuyer sur **Run** (exécuter).
 - 20 minutes après, les résultats s'affichent sur l'écran de l'analyseur Nexus IB10.
 - Les résultats s'impriment automatiquement (si cette fonction a été sélectionnée lors du paramétrage), autrement appuyer sur **Print** (imprimer).
 - Lorsque le test est terminé, analyser et comparer le résultat avec les valeurs attendues figurant dans le mode d'emploi du contrôle externe au paragraphe concernant la concentration du contrôle externe quand elle est mesurée par l'IB10 sphingotest® D-Dimer.

- Retirer le disque de test et le jeter dans le conteneur approprié.
- Si le résultat du contrôle externe est en dehors de la plage attendue, consulter le paragraphe Contrôle de Qualité ci-dessous.
Remarque : si le test est annulé avant qu'un résultat de test ne s'affiche, ne pas réutiliser le disque de test et le mettre au rebut de façon appropriée.

TEST DES ECHANTILLONS PATIENTS SUR L'ANALYSEUR NEXUS IB10

1. Retirer un sachet de test, encore fermé, du réfrigérateur et le laisser à température ambiante (entre 19 ° et 25 °C/66 ° et 77 °F) pendant au moins 15 minutes.
 2. Ouvrir le sachet et retirer le disque de test.
 3. Poser le disque sur une surface plane.
 4. Appuyer sur le bouton **New Analysis** (nouvelle analyse) situé sur l'analyseur Nexus IB10.
 5. L'analyseur réalise alors une vérification générale du système.
 6. Saisir manuellement l'identifiant du patient (l'identifiant peut contenir jusqu'à 14 caractères) ou scanner l'identifiant du patient en utilisant le scanner à code barre.
 7. Avant le test, mélanger le tube d'échantillon de sang total du patient, en le reversant délicatement vers le haut et vers le bas plusieurs fois.
 - 8. Test de l'échantillon patient sur l'IB10 sphingotest® D-Dimer.**
 - En utilisant une pipette de précision (à volume fixe ou réglé sur 500 µl) prélever délicatement l'échantillon du patient dans la pointe de pipette.
 - À l'aide de la pointe conique de la pipette orientée à 45 °, percer le X situé sur le point rouge pour ouvrir le canal d'entrée de l'échantillon.
 - Vider lentement l'échantillon du patient en exerçant une pression minimale mais continue sur le piston de la pipette.
 - Injecter l'échantillon jusqu'au premier arrêt de la pipette, à une vitesse qui permette au fluide de remplir complètement le canal et d'éliminer tout risque de contre-pression pouvant entraîner le rejet de l'échantillon ou l'introduction de bulles d'air.
 - Appuyer sur le bouton **OK** situé sur l'écran de l'analyseur Nexus IB10.
 - Lorsque le plateau s'ouvre, y insérer le disque de test contenant l'échantillon puis appuyer sur **Run** (exécuter).
 - 20 minutes après, les résultats s'affichent sur l'écran de l'analyseur Nexus IB10.
 - Les résultats s'impriment automatiquement (si cette fonction a été sélectionnée lors du paramétrage), autrement appuyer sur **Print** (imprimer).
 - Retirer le disque de test et le jeter dans le conteneur approprié.
- Remarque : si le test est annulé avant qu'un résultat de test ne s'affiche, ne pas réutiliser le disque de test et le mettre au rebut de façon appropriée.*

INTERPRETATION DES RESULTATS

Les résultats d'IB10 sphingotest® D-Dimer donnent des résultats en unités d'équivalent fibrinogène (FEU) correspondant à ng/ml.

La plage des concentrations de D-Dimère affichée par l'analyseur Nexus IB10 va de 100 ng/ml à 4 000 ng/ml. Les résultats se situant en-dessous ou au-dessus de cette plage s'affichent respectivement de la manière suivante : < 100 ng/ml ou > 4 000 ng/ml.

Remarque : d'autre dosage de D-Dimère peuvent donner des résultats en unités de D-Dimère (D-DU). Il est communément convenu qu'1 D-DU est égal à 2 FEU.

Contrôle qualité

CONTROLES EXTERNES

Les bonnes pratiques de laboratoire intègrent l'utilisation de contrôles externes afin de garantir l'efficacité du test. Avant l'utilisation d'un nouveau lot de l'IB10 sphingotest® D-Dimer, il est recommandé de confirmer la performance du lot en le testant à l'aide de contrôles externes (voir la section **Articles/équipements nécessaires non fournis**) afin de s'assurer que le test fournira des résultats corrects. La fréquence des tests de contrôle de qualité doit être déterminée en fonction des procédures de contrôle de qualité standard propres au laboratoire. Une fois que les résultats attendus sont confirmés, les dispositifs de test sont prêts à être utilisés avec des échantillons patient. Les contrôles doivent également être utilisés chaque fois que la validité des résultats du test est incertaine. Si les contrôles externes ne donnent pas les résultats attendus, ne pas utiliser le IB10 sphingotest® et contacter le distributeur local pour une assistance technique.

CONTROLE INTERNE

Tous les disques d'IB10 sphingotest® D-Dimer sont dotés d'un procédé de contrôle positif intégré. L'analyseur Nexus IB10 détecte automatiquement la présence de ce contrôle, confirmant ainsi que le test exécuté a fourni un résultat valide. Si le contrôle ne se forme pas ou s'il n'est pas reconnu par l'analyseur, le résultat du test est alors considéré comme « invalide » et le test doit être répété avec un nouveau disque de test D-Dimère.

LIMITES

Les résultats d'IB10 sphingotest® D-Dimer doivent être utilisés conjointement aux autres informations disponibles, qu'elles proviennent d'examens cliniques ou d'autres analyses de laboratoire.

Avec ce test, il est déconseillé d'utiliser indifféremment des échantillons de même patient ayant reçu un traitement anti-coagulant au citrate ou à l'héparine en raison des facteurs de dilution introduits avec l'utilisation d'anticoagulant à base de citrate liquide.

D'autres substances et/ou facteurs ne faisant pas parti de la liste, comme par exemple des erreurs techniques ou procédurales, peuvent interférer avec le test et fausser les résultats.

Nexus Dx, Inc. fournit des produits dans le cadre de leur utilisation prévue. Consulter la littérature spécifique au produit pour une description de l'utilisation prévue relative au produit. La responsabilité liée au produit est soumise à modifications. Les garanties explicites et implicites (y compris les garanties implicites de valeur marchande et d'adaptation à un usage particulier) de Nexus Dx, Inc. sont soumises à la condition d'acceptation ou de respect des instructions publiées par Nexus Dx, Inc. concernant l'utilisation des produits de Nexus Dx, Inc. Nexus Dx, Inc. ne pourra être tenu responsable d'aucun dommage direct ou indirect, quelles que soient les circonstances.

Pour toute assistance technique, veuillez contacter le distributeur de votre région.

Caractéristiques de performance

PLAGE DE MESURE

Il a été démontré que l'IB10 sphingotest® D-Dimer fournissait des résultats mesurables à des taux de D-Dimère compris entre 100 FEU ng/ml et 4 000 FEU ng/ml.

SENSIBILITE ANALYTIQUE

La limite de détection (LD) (Limit of Detection - LoD) d'IB10 sphingotest® D-Dimer est de 100 FEU ng/ml et a été déterminée conformément à la directive EP17-A.⁸ du Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI anciennement NCCLS). Les proportions de faux positifs (α) et faux négatifs (β) sont inférieures à 5 %.

La limite de quantification (LQ) (Limit of Quantitation - LoQ) correspond à la concentration de D-Dimère la plus basse pouvant être mesurée de façon reproductible avec un coefficient de variation de 15 % maximum. Cette limite a été évaluée à 100 FEU ng/ml (CV de 6,7 %).

REACTIVITE CROISEE ET INTERFERENCE DE SUBSTANCES

Médicaments

Les médicaments suivants ont été testés pour évaluer les interférences potentielles qui pourraient survenir dans l'IB10 sphingotest® D-Dimer (tableau 1). La liste des médicaments englobe les médicaments sous ordonnance les plus courants et les produits délivrés sans ordonnance ainsi que les médicaments très souvent prescrits aux patients souffrant de troubles cardiaques. Les produits ont été testés aux concentrations recommandées dans la directive EP7-A2, « Interference Testing in Clinical Chemistry »⁹ approuvée par le CLSI ou à des concentrations au moins trois fois supérieures à la concentration prescrite d'un dosage thérapeutique. Aucune interférence significative avec les mesures d'IB10 sphingotest® D-Dimer n'a été observée pour les médicaments répertoriés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 1.

Médicament	Médicament	Médicament
Paracétamol	Caféine	Méthyldopa
Acide Acétylsalicylique (aspirine)	Captopril	Nifédipine
Allopurinol	Digoxine	Phénytoïne
Ampicilline	Dopamine	Théophylline
Acide ascorbique (vitamine C)	Érythromycine	Vérapamil
Aténolol	Furosémide	

PROTÉINES, PEPTIDES ET SUBSTANCES ENDOGÈNES

Les protéines, peptides et substances endogènes suivants ont été testés pour une réactivité croisée et interférence potentielles dans l'IB10 sphingotest® D-Dimer à la concentration maximale indiquée (tableau 2). Aucune substance n'a montré de réactivité croisée ou d'interférence importante avec l'emploi de la méthode fournie dans CLSI EP7-A2.

Tableau 2.

Substance	Concentration maximale
Protéines et peptides	
Fibrinogène	1 000 ng/ml
Fragment D	20 µg/ml
Fragment E	20 µg/ml
Substances endogènes	
Albumine	5 g/dl
Hémoglobine	0,1 g/dl
Facteur rhumatoïde (FR)	220 IU/ml
Créatinine	2 mg/dl
Bilirubine	2,5 mg/dl
Triglycérides	0,5 g/dl
Urée	18 mg/dl
Cholestérol	280 mg/dl
Biotine	400 ng/ml

EFFET CROCHET

Aucun effet crochet à forte dose n'a été observé pour les concentrations de D-Dimère allant jusqu'à 40 000 FEU ng/ml.

PRÉCISION

La précision d'IB10 sphingotest® D-Dimer a été déterminée à l'aide d'échantillons dans lesquels deux concentrations différentes de D-Dimère ont été ajoutées au plasma sanguin normal (tableau 3). La précision au cours d'une journée et la précision totale ont été calculées en deux séries de tests par jour, en réplicas de 4 par série à chaque niveau de concentration sur une période de 15 jours, pour un nombre total de 120 répétitions à chaque niveau de concentration. Les résultats à l'intérieur d'une série, les variations et les coefficients de variation (CV) ont été calculés conformément à la directive EP5-A2 du CLSI.¹⁰

Tableau 3.

Échantillon	Moyenne (ng/ml)	Précision de la série en cours		Précision totale	
		dev. std. (ng/ml)	CV %	dev. std. (ng/ml)	CV %
1	452,6	30,1	6,7 %	30,1	6,7 %
2	843,9	72,6	8,6 %	75,5	9,0 %

COMPARAISON ENTRE SANG TOTAL ET PLASMA

Des études comparatives ont été menées avec des échantillons de sang total (ST) et de plasma utilisant soit l'héparine lithium soit le citrate comme anti-coagulant. Lors d'une analyse de régression Passing-Bablok comparant les concentrations du sang total et les concentrations correspondantes du plasma sur les échantillons d'un même sujet, les résultats ont été les suivants :

ST Hep-Li = 1,03 (plasma Hep-Li) - 9,1 ng/ml (N=30)

ST citrate = 1,04 (plasma citrate) - 4,85 ng/ml (N=30)

Valeurs attendues

LIMITE SUPERIEURE DE REFERENCE

L'IB10 sphingotest® D-Dimer a été utilisé pour déterminer la concentration supérieure de référence de D-Dimère à partir d'une population de 244 personnes. Cette population comprenait des personnes en apparence bonne santé. La limite supérieure de référence du 95^{ème} percentile, utilisant l'héparine lithium comme anti-coagulant, correspond à 446,8 FEU ng/ml. Chaque laboratoire doit établir sa propre plage de référence représentant la population du patient qui doit être évalué.

METHODE DE COMPARAISON

Des études d'équivalence ont été effectuées entre l'IB10 sphingotest® D-Dimer utilisant l'analyseur Nexus IB10 et le système Roche Cobas Integra. Un total de 197 échantillons ont été testés dans la plage de concentration de D-Dimère allant de 100 FEU ng/ml à 4 000 FEU ng/ml. La régression Passing-Bablok correspondait à :

$$\text{IB10 sphingotest}^{\circledR} \text{ D-Dimer} = 1,21 (\text{D-Dimère Cobas Integra}) - 85,9 \text{ ng/ml}$$

Coefficient de corrélation, $r = 0,87$

RÉFÉRENCES

1. Anderson FA, Wheeler HB, Goldger RJ et al. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatalities of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 1991;151:933-8.
2. Kyrle PA, Eichinger S. Deep vein thrombosis. *Lancet* 2005;365:1163-74.
3. Carson JL, Kelley MA, Duff A, et al. The clinical course of pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1992;326:1240-5.
4. Perrier A, Roy PM, Aujesky D, et al. Diagnosing pulmonary embolism in outpatients with clinical assessment, d dimer measurement, venous ultrasound, and helical computed tomography: a multicenter management study. *Am J Med* 2004;116:291-9.
5. Budzynski AJ, Marder VJ, Parker ME, et al. Antigenic markers of fragment DD, a unique plasmic derivative of human crosslinked fibrin. *Blood* 1979;54:794-804.
6. O'Shaughnessy, D Makris, M, Lillicrap D, eds. In: *Practical Hemostasis and Thrombosis*, 2nd ed. Oxford, UK: Blackwell Publishing Ltd; 2012.
7. Charles WF, Victor JM. A molecular model of plasmic degradation of crosslinked fibrin. *Semin Thromb Hemost* 1982;8:25-35.
8. Tholen DW, Linnet K, Kondratovich M et al. NCCLS. *Protocols for Determination of Limits of Detection and Limits of Quantitation; Approved Guideline*, NCCLS document EP17-A, Volume 24 Number 35, 2004.
9. McEnroe, RJ, Burnitt, MF, Powers, DM, et al. *CLSI Interference Testing in Clinical Chemistry; Approved Guideline – Second Edition*. CLSI Document EP17-A2, Volume 25 Number 27, 2005.
10. Tholen DW, Kallner A, Kennedy JW et al. *NCCLS. Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods: Approved Guideline-Second Edition*. NCCLS document EP5-A2, Volume 25 Number 27, 2004.

IB10 sphingotest® D-Dimer

Per la determinazione quantitativa di D-dimero in
litio eparina e sangue intero umano citrato e plasma

Legenda dei simboli

	Marchio di conformità CE
	Produttore
	Numero di catalogo
	Data di scadenza/Utilizzare non oltre
	Numero di lotto
	Presidio medico per uso diagnostico <i>in vitro</i>
	Fare riferimento alle Istruzioni per l'uso
	Conservare tra 2 e 8 °C
	Rappresentante autorizzato per l'Europa
	Contiene materiale sufficiente per <n> test
	Non riutilizzare
	Numero di serie
	Inserire il disco con l'etichetta rivolta verso l'alto.

IB10 sphingotest® D-Dimer

Per uso diagnostico *in vitro*

DESTINAZIONE D'USO

L'IB10 sphingotest® D-Dimer è un immunodosaggio rapido per l'utilizzo ambulatoriale finalizzato alla determinazione quantitativa *in vitro* di prodotti di degradazione della fibrina cross-linked contenenti D-dimero, nel sangue intero o plasma umano, utilizzando litio eparina o citrato di sodio come anticoagulante. Il test del D-dimero è previsto per l'uso unitamente con l'analizzatore Nexus IB10 e fornisce risultati quantitativi in 20 minuti.

Questo test è previsto esclusivamente per l'uso professionale e può essere usato in laboratori centrali ospedalieri e in altre strutture sanitarie quali reparti di pronto soccorso, unità di terapia intensiva e altri centri nei quali si eseguono analisi di diagnostica decentrata.

Le determinazioni del D-dimero consentono la valutazione quantitativa di pazienti che presentano i sintomi clinici di tromboembolia venosa (TEV) tra cui coagulazione intravascolare disseminata (CID), embolia polmonare (EP) e trombosi venosa profonda (TVP) ad evoluzione grave. Valori pari o inferiori al limite superiore di una popolazione di riferimento sana sono estremamente predittivi di esclusione di TEV come causa dei sintomi.

RIEPILOGO E PRESENTAZIONE DEL TEST

Riepilogo della malattia

La TEV è una malattia che comprende TVP ed EP ed è associata a livelli notevoli di morbilità e mortalità.¹ Tuttavia, oltre il 75% dei pazienti nei quali si sospetta TVP e che vengono sottoposti a test clinici standard, tra cui ecografia con compressione delle gambe, non presentano TVP².

La EP deriva comunemente da TVP degli arti inferiori e ogni anno sono soggetti a EP circa 300.000 americani, la maggioranza dei quali muore a causa della mancanza di una diagnosi corretta e tempestiva.³ Come nel caso della TVP, rimane il problema rappresentato dal fatto che molti dei pazienti che presentano i sintomi alla fine non soffre di un disturbo tromboembolico. Inoltre, una diagnosi certa di EP può richiedere procedure costose e invasive compresa l'angiografia.⁴ È opportuno avvalersi di un test rapido e a basso costo in grado di escludere questi disturbi (con un elevato valore predittivo negativo) per escludere la TEV dalla maggior parte dei pazienti che presentano tali sintomi.

D-dimero – Un biomarcatore di attività trombotica/fibrinolitica

I D-dimeri sono prodotti di degradazione della fibrina cross-linked e la loro presenza nel sangue umano è un indicatore di attività fibrinolitica.⁵ In condizioni fisiologiche normali, il sistema emostatico mantiene un equilibrio tra la formazione di coaguli e la dissoluzione dei coaguli. L'emostasi richiede l'interazione di piastrine, coagulazione e fattori fibrinolitici, endotelio, mediatori proinfiammatori e antinfiammatori, e leucociti. La via della coagulazione che determina la formazione di coaguli inizia attraverso un processo a cascata che implica una serie di conversioni enzimatiche di molecole di precursori inattivi in enzimi attivi. Lo stadio finale di questa amplificazione a cascata determina la conversione del fibrinogeno da parte della trombina in monomeri solubili di fibrina. I monomeri di fibrina si polimerizzano spontaneamente e i domini D stabiliscono legami covalenti in cross-linking ad opera del fattore XIII attivato (XIIIa).⁶

La formazione di coaguli è bilanciata dalla fibrinolisi mediata dalla plasmina. Uno dei prodotti terminali della degradazione della fibrina cross-linked è il dominio D legato in modo covalente e denominato frammento di fibrina contenente D-dimero. Questi dimeri si trovano sia nei coaguli di fibrina di nuova formazione sia nei prodotti della fibrinolisi.⁷

PRINCIPIO

Il sistema di immunochimica Nexus Dx combina la chimica con la microfluidica e il flusso centrifugo per preparare rapidamente un plasma non contenente cellule, ottenuto da sangue intero, che possa successivamente essere fatto passare attraverso un canale per la reidratazione, la solubilizzazione e la miscelazione con immunoconjugati liofilizzati. Mediante una combinazione di flusso attivo e azione capillare, il test è pronto per essere misurato quantitativamente in 20 minuti con un livello di segnale ottico proporzionale alla concentrazione di analiti.

Dopo l'aggiunta del campione del paziente, l'intero test viene eseguito all'interno dell'analizzatore Nexus IB10 che controlla la temperatura del disco, nonché la sequenza, il flusso centrifugo, la miscelazione, il tempo di incubazione, la misurazione del segnale finale, la quantitazione e la refertazione dei risultati. Il disco del test comprende anche un controllo interno positivo atto a garantire che il test sia eseguito correttamente. Ogni lotto è calibrato per garantire che la variabilità da lotto a lotto sia ridotta al minimo. La calibrazione lotto-specifica, associata a informazioni aggiuntive quali la data di scadenza del lotto, è inclusa in un'etichetta recante il codice QR affissa su ciascun disco. Si consiglia, a determinati intervalli di tempo, di eseguire l'analisi di controlli esterni per confermare che il sistema e il lotto di test stiano funzionando entro limiti accettabili.

REAGENTI

L'IB10 sphingotest® D-Dimer contiene tutti i reagenti necessari per valutare il livello di D-dimero, compreso l'anticorpo monoclonale anti-D-dimero coniugato a colorante, l'anticorpo monoclonale anti-D-dimero coniugato a biotina e la streptavidina legata all'area di rilevamento sul disco.

MATERIALI FORNITI

Il contenuto di ogni scatola è il seguente:

- 10 dischi dell'IB10 sphingotest® D-Dimer, ciascuno confezionato singolarmente in una busta di alluminio con sostanza igroscopica.
- 1 istruzioni per l'uso.

MATERIALI/APPARECCHIATURE OCCORRENTI, MA NON FORNITI

1. Analizzatore Nexus IB10 - Modello n. BCA-IB10.
2. Controlli per D-dimero I disponibili in commercio per controllo di qualità (QC) esterno. **Contattare il distributore di zona** per i materiali consigliati per il QC esterno o la relativa assistenza tecnica.
3. Pistola di dosaggio a volume fisso o variabile calibrata riutilizzabile, a precisione e accuratezza elevate, in grado di erogare 500 µl di sangue intero o plasma.
4. Puntali per pipette monouso in grado di accettare ed erogare 500 µl di sangue intero o plasma.

PRECAUZIONI E AVVERTENZE

- Solo per uso diagnostico *in vitro*.
- Seguire scrupolosamente le istruzioni per l'uso.
- Prima di analizzare i controlli o i campioni dei pazienti, assicurarsi che il software dell'analizzatore sia aggiornato alla versione più recente. Consultare il manuale Nexus IB10 per istruzioni specifiche.
- Nel maneggiare i campioni, indossare guanti monouso.
- Maneggiare i campioni con cura. I campioni e i dischi di test devono essere trattati come materiali potenzialmente infetti e devono essere eliminati come materiali a rischio biologico in conformità con le disposizioni locali vigenti.
- Lavarsi bene le mani dopo la manipolazione.
- Il risultato ottenuto dall'IB10 sphingotest® D-Dimer non fornisce una diagnosi definitiva e deve essere interpretato da un medico unitamente ad altri test di laboratorio conformi alle linee guida mediche correnti e ai risultati clinici del paziente.
- Conservare il test nella busta sigillata fino al momento dell'uso.
- Non utilizzare il test se la busta è danneggiata o se il sigillo è compromesso.
- Non utilizzare il test oltre la data di scadenza stampata sulla busta.
- Prima dell'uso, tenere la busta chiusa a temperatura ambiente (19° - 25 °C/66° - 77 °F) per almeno 15 minuti.
- Nel maneggiare il test, porre la massima attenzione alla pulizia. Evitare ogni contaminazione da impronte digitali o sostanze estranee. Non contaminare l'ingresso del canale del campione.
- Non lasciar cadere o danneggiare il disco del test.
- Il disco del test deve essere inserito nel vassoio dell'analizzatore Nexus IB10 con l'etichetta rivolta verso l'alto immediatamente dopo l'iniezione del campione nel disco.
- Non capovolgere il disco.
- Questo è un test quantitativo; non tentare pertanto un'interpretazione visiva dei risultati.

CONSERVAZIONE E STABILITÀ

- Conservare l'IB10 sphingotest® D-Dimer a temperature comprese tra 2° e 8 °C (35° - 46 °F) fino alla data di scadenza stampata sulla busta.
- L'IB10 sphingotest® D-Dimer nella busta sigillata è stabile a temperature comprese tra 18° e 30 °C/64° - 86 °F per 30 giorni, purché non sia stata superata la data di scadenza stampata sulla busta.

RACCOLTA E PREPARAZIONE DEL CAMPIONE

- L'IB10 sphingotest® D-Dimer è destinato all'uso con campioni di sangue intero e plasma in litio eparina o citrato.
- Si raccomanda di analizzare i campioni quanto prima possibile.
- I campioni di sangue intero devono essere analizzati entro 24 ore dal prelievo.
- I campioni di sangue intero e plasma possono essere trasportati e conservati per massimo 24 ore a temperatura ambiente.
- I campioni di plasma devono essere conservati congelati a -20 °C (-4 °F) o temperature inferiori se si richiede una conservazione prolungata.
- Attendere che i campioni raggiungano la temperatura ambiente (19° - 25 °C/66° - 77 °F) prima dell'analisi.
- Per analisi seriali dello stesso paziente, occorre usare lo stesso tipo di campione (sangue intero o plasma in litio eparina o citrato).

PROCEDURA

Analizzatore Nexus IB10

Consultare il manuale d'uso dell'analizzatore Nexus IB10

Per l'installazione, l'avvio e le istruzioni complete per l'uso dell'analizzatore consultare il **manuale d'uso dell'analizzatore Nexus IB10**. L'operatore deve consultare il manuale d'uso prima di usare lo strumento per acquisire dimestichezza con il corretto funzionamento e le procedure di controllo della qualità.

ESECUZIONE DEL CONTROLLO DI SISTEMA E DELLA CALIBRAZIONE DEL DISCO

Ogni volta che si accende l'analizzatore Nexus IB10, viene eseguita automaticamente un'autodiagnosi. Il codice QR presente su ogni disco del test contiene informazioni per la calibrazione del disco e l'analizzatore lo legge automaticamente quando esegue il test.

ESECUZIONE DEL QC CON CONTROLLI ESTERNI

Il produttore raccomanda di usare i controlli per D-dimero disponibili in commercio (consultare la sezione **Materiali/apparecchiature occorrenti ma non forniti**). I controlli per D-dimero devono essere manipolati e preparati secondo le corrispondenti istruzioni per l'uso.

1. Togliere dal frigorifero la busta chiusa e tenerla a temperatura ambiente (19° - 25 °C/66° - 77 °F) per almeno 15 minuti prima del test.
2. Aprire la busta ed estrarre il disco del test.
3. Collocare il disco del test su una superficie piana.
4. Sull'analizzatore Nexus IB10 premere **New Analysis** (Nuova analisi).
5. L'analizzatore esegue un controllo generale del sistema.
6. Immettere manualmente l'ID del controllo esterno (per l'ID si possono usare massimo 14 caratteri) o immettere l'ID del controllo esterno mediante un lettore di codici a barre.
7. Miscelare la fiala del controllo di qualità esterno capovolgendola con delicatezza diverse volte prima del campionamento.
8. **Analisi del campione di controllo esterno con l'IB10 sphingotest® D-Dimer.**
 - Con una pipetta di precisione (fissa o regolata a 500 µl) aspirare lentamente nel puntale della pipetta il campione di controllo di qualità esterno ben miscelato.
 - Con la punta della pipetta affusolata a un'angolazione di 45°, forare in corrispondenza della **X** sul punto rosso per esporre l'ingresso del canale del campione.
 - Depositare lentamente il campione del controllo esterno nell'ingresso applicando una forza minima, ma continua sullo stantuffo della pipetta.
 - Spingere il campione fino al primo arresto sulla pipetta, a una velocità che consenta al fluido di riempire completamente il canale ed elimini una eventuale contropressione che potrebbe causare la fuoriuscita di campione o la formazione di bolle d'aria.
 - Premere **OK** sul display dell'analizzatore Nexus IB10.
 - Quando il vassoio si apre, inserirvi il disco del test con il campione e premere **Run** (Esegui).
 - Dopo 20 minuti, l'analizzatore Nexus IB10 visualizzerà i risultati sullo schermo.
 - I risultati vengono stampati automaticamente (se selezionato durante l'impostazione), in caso contrario premere **Print** (Stampa).
 - Al termine del test, analizzare e confrontare il risultato con il valore atteso riportato nelle istruzioni per l'uso del controllo esterno per il livello del controllo esterno misurato usando l'IB10 sphingotest® D-Dimer.
 - Rimuovere il disco del test e gettarlo nell'apposito contenitore.
 - Se il risultato del controllo esterno non rientra nell'intervallo atteso, consultare la sezione Controllo di qualità in basso.
Nota: se l'esecuzione del test viene annullata prima della visualizzazione del risultato, il disco del test non può essere riutilizzato e deve essere smaltito nel modo opportuno.

ANALISI DEI CAMPIONI DEL PAZIENTE SULL'ANALIZZATORE NEXUS IB10

1. Togliere dal frigorifero una busta chiusa e tenerla a temperatura ambiente (19° - 25 °C/66° - 77 °F) per almeno 15 minuti.
 2. Aprire la busta ed estrarre il disco del test.
 3. Collocare il disco del test su una superficie piana.
 4. Sull'analizzatore Nexus IB10 premere **New Analysis** (Nuova analisi).
 5. L'analizzatore esegue un controllo generale del sistema.
 6. Immettere manualmente l'ID paziente (per l'ID si possono usare massimo 14 caratteri) o immettere l'ID paziente mediante il lettore di codici a barre.
 7. Prima dell'analisi, miscelare la provetta con il campione di sangue intero del paziente capovolgendola con delicatezza più volte.
 - 8. Analisi del campione del paziente sull'IB10 sphingotest® D-Dimer.**
 - Con una pipetta di precisione (fissa o regolata a 500 µL) aspirare lentamente nel puntale della pipetta il campione del paziente ben miscelato.
 - Con la punta della pipetta affusolata a un'angolazione di 45°, forare in corrispondenza della **X** sul punto rosso per esporre l'ingresso del canale del campione.
 - Depositare lentamente il campione del paziente nell'ingresso applicando una forza minima, ma continua sullo stantuffo della pipetta.
 - Spingere il campione fino al primo arresto sulla pipetta, a una velocità che consenta al fluido di riempire completamente il canale ed elimini una eventuale contropressione che potrebbe causare la fuoriuscita di campione o la formazione di bolle d'aria.
 - Premere **OK** sul display dell'analizzatore Nexus IB10.
 - Quando il vassoio si apre, inserirvi il disco del test con il campione e premere **Run** (Esegui).
 - Dopo 20 minuti, l'analizzatore Nexus IB10 visualizzerà i risultati sullo schermo.
 - I risultati vengono stampati automaticamente (se selezionato durante l'impostazione), in caso contrario premere **Print** (Stampa).
 - Rimuovere il disco del test e gettarlo nell'apposito contenitore.
- Nota: se l'esecuzione del test viene annullata prima della visualizzazione del risultato, il disco del test non può essere riutilizzato e deve essere smaltito nel modo opportuno.*

INTERPRETAZIONE DEI RISULTATI

L'IB10 sphingotest® D-Dimer referta i risultati in unità di fibrinogeno equivalenti (FEU) e in ng/ml.

L'intervallo di concentrazioni di D-dimero refertate dall'analizzatore Nexus IB10 è compreso tra 100 ng/ml e 4000 ng/ml. Risultati inferiori o superiori a questo intervallo saranno indicati rispettivamente con "**<100 ng/ml**" o "**> 4000 ng/ml**".

Nota: altre metodiche di analisi del D-dimero possono refertare i risultati in unità D-dimero (D-DU). È comunemente accettato che 1 D-DU equivale a 2 FEU.

Controllo qualità

CONTROLLI ESTERNI

La buona pratica di laboratorio prevede l'uso di controlli esterni atti a garantire il corretto funzionamento del disco del test. Prima di usare un nuovo lotto di IB10 sphingotest® D-Dimer, si consiglia di confermare il funzionamento del lotto effettuando l'analisi con controlli esterni (consultare la sezione **Materiali/apparecchiature occorrenti ma non forniti**) per assicurarsi che il test produrrà il risultato corretto. La frequenza dei test di controllo di qualità deve essere determinata in base alle procedure di controllo di qualità standard dei singoli laboratori. Alla conferma dei risultati attesi, i dischi di test sono pronti per l'uso con i campioni del paziente. I controlli devono essere usati, inoltre, ogni qual volta si abbiano dubbi sulla validità dei risultati del test. Se i controlli esterni non funzionano come previsto, non usare l'IB10 sphingotest® e contattare il distributore di zona per assistenza tecnica.

CONTROLLO INTERNO

Ogni disco dell'IB10 sphingotest® D-Dimer contiene un controllo procedurale positivo. L'analizzatore Nexus IB10 determina automaticamente la presenza di questo controllo confermando che l'analisi ha prodotto un risultato valido. Se il controllo non si forma o non viene riconosciuto dall'analizzatore, il risultato del test viene considerato "non valido" e il test deve essere ripetuto utilizzando un nuovo disco di test del D-dimero.

LIMITAZIONI

I risultati dell'IB10 sphingotest® D-Dimer devono essere usati in combinazione con altre informazioni cliniche e di laboratorio.

Si sconsiglia di usare intercambiabilmente con questo test campioni dello stesso paziente con litio eparina o citrato come anticoagulante, a causa del fattore di diluizione introdotto quando si usa citrato come anticoagulante.

Altre sostanze e/o fattori non compresi nell'elenco, ossia errori tecnici o procedurali, possono interferire con il test e produrre risultati inesatti.

Nexus Dx, Inc. offre prodotti idonei per l'uso previsto. Consultare la letteratura specifica, relativa al prodotto, contenente le dichiarazioni sulla destinazione d'uso di ciascun prodotto. Le dichiarazioni sul prodotto sono soggette a modifiche. Le garanzie espresse e tacite di Nexus Dx, Inc. (comprese le garanzie tacite di commerciabilità e idoneità) sono soggette al rispetto, o all'osservanza, delle istruzioni pubblicate da Nexus Dx, Inc. in relazione all'uso dei suoi prodotti. In nessun caso Nexus Dx, Inc. si riterrà responsabile per danni indiretti o consequenziali.

Per assistenza tecnica, rivolgersi al distributore di zona.

Caratteristiche prestazionali

INTERVALLO DI MISURAZIONE

È stato dimostrato che l'IB10 sphingotest® D-Dimer fornisce risultati misurabili a livelli di D-dimero compresi tra 100 FEU ng/ml e 4000 FEU ng/ml.

SENSIBILITÀ ANALITICA

Il LoD (Limite di rilevazione) dell'IB10 sphingotest® D-Dimer è di 100 FEU ng/ml, determinato secondo le linee guida del Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) EP17-A.⁸ La proporzione di falsi positivi (α) e di falsi negativi (β) è inferiore al 5%.

Il limite di quantitazione (LoQ) è la concentrazione minima di D-dimero che può essere misurata in modo riproducibile con un coefficiente totale di variazione pari a massimo il 15%. È stato determinato essere pari a 100 FEU ng/ml (CV del 6,7%).

CROSS-REATTIVITÀ E SOSTANZE INTERFERENTI

Farmaci

Sono stati analizzati i seguenti farmaci per verificare la potenziale interferenza nell'IB10 sphingotest® D-Dimer (Tabella 1). L'elenco di farmaci comprende comuni medicinali che richiedono la prescrizione e da banco, nonché farmaci spesso prescritti in una popolazione di pazienti cardiaci. I farmaci sono stati analizzati alle concentrazioni raccomandate nelle linee guida EP7-A2 approvate da CLSI "Interference Testing in Clinical Chemistry",⁹ o a concentrazioni almeno tre volte superiori alla concentrazione massima riportata dopo un dosaggio terapeutico. Non sono state osservate interferenze significative con la misurazione dell'IB10 sphingotest® D-Dimer per i farmaci riportati nella tabella sottostante.

Tabella 1.

Farmaco	Farmaco	Farmaco
Paracetamolo	Caffeina	Metil-DOPA
Acido acetilsalicilico (aspirina)	Captopril	Nifedipina
Allopurinolo	Digossina	Fenitoina
Ampicillina	Dopamina	Teofillina
Acido ascorbico (vitamina C)	Eritromicina	Verapamil
Atenololo	Furosemide	

PROTEINE, PEPTIDI E SOSTANZE ENDOGENE

Sono state analizzate le seguenti proteine, peptidi e sostanze endogene per verificare l'interferenza e la cross-reattività potenziali nell'IB10 sphingotest® D-Dimer alla concentrazione massima della sostanza indicata (Tabella 2). Nessuna sostanza ha dimostrato significativa cross-reattività o interferenza con il metodo fornito in CLSI EP7-A2.

Tabella 2.

Sostanza	Concentrazione massima
Proteine e peptidi	
Fibrinogeno	1000 ng/ml
Frammento D	20 µg/ml
Frammento E	20 µg/ml

Sostanza	Concentrazione massima
Sostanze endogene	
Albumina	5 g/dl
Emoglobina	0,1 g/dl
Fattore reumatoide (FR)	220 IU/ml
Creatinina	2 mg/dl
Bilirubina	2,5 mg/dl
Trigliceridi	0,5 g/dl
Urea	18 mg/dl
Colesterolo	280 mg/dl
Biotina	400 ng/ml

EFFETTO GANCIO

Non è stato osservato un effetto gancio a dose elevata per concentrazioni di D-dimero fino a 40.000 FEU ng/ml.

PRECISIONE

La precisione dell'IB10 sphingotest® D-Dimer è stata determinata utilizzando campioni nei quali il D-dimero è stato aggiunto al plasma umano normale a due concentrazioni (Tabella 3). La precisione nel corso della giornata e totale è stata ottenuta in due analisi al giorno, in replicati di 4 per ciascuna analisi a ciascun livello di concentrazione nell'arco di un periodo di 15 giorni per un numero totale di 120 ripetizioni a ciascun livello di concentrazione. I valori intra-analisi, la varianza totale e i coefficienti di variazione (CV) sono stati calcolati secondo le linee guida EP5-A2 di CLSI.¹⁰

Tabella 3.

Campione	Media (ng/ml)	Precisione intra-analisi		Precisione totale	
		Dev. standard (ng/ml)	CV (%)	Dev. standard (ng/ml)	CV (%)
1	452,6	30,1	6,7%	30,1	6,7%
2	843,9	72,6	8,6%	75,5	9,0%

CORRELAZIONE TRA SANGUE INTERO E PLASMA

Sono stati condotti studi di confronto utilizzando campioni di sangue intero e plasma in litio eparina o citrato come anticoagulante. Durante la conduzione di un'analisi della regressione Passing-Bablok volta a confrontare le concentrazioni di sangue intero rispetto alle corrispondenti concentrazioni di plasma dei campioni dello stesso paziente, i risultati sono stati i seguenti:

Sangue intero in litio eparina = 1,03 (plasma litio eparina) - 9,1 ng/ml (N=30)

Sangue intero in citrato = 1,04 (plasma in citrato) - 4,85 ng/ml (N=30)

Valori attesi

LIMITE DI RIFERIMENTO SUPERIORE

In una popolazione di 244 individui, l'IB10 sphingotest® D-Dimer è stato usato per determinare il limite di riferimento superiore della concentrazione di D-dimero. Questa popolazione includeva soggetti apparentemente sani. Il limite di riferimento superiore del 95° percentile, con litio eparina come anticoagulante, è di 446,8 FEU ng/ml. Ogni laboratorio deve stabilire un intervallo di riferimento che rappresenta la popolazione di pazienti da sottoporre a valutazione presso la propria struttura.

CONFRONTO TRA METODI

È stato condotto uno studio di equivalenza tra l'IB10 sphingotest® D-Dimer utilizzando l'analizzatore Nexus IB10 e il sistema Roche Cobas Integra. Sono stati analizzati complessivamente 197 campioni entro un intervallo di concentrazione di D-dimero compreso tra 100 FEU ng/ml e 4000 FEU ng/ml. L'analisi di regressione Passing-Bablok ha registrato i seguenti risultati:

IB10 sphingotest® D-Dimer = 1,21 (D-dimero Cobas Integra) - 85,9 ng/ml

Coefficiente di correlazione, r = 0,87

BIBLIOGRAFIA

1. Anderson FA, Wheeler HB, Goldger RJ et al. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatalities of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 1991;151:933-8.
2. Kyrie PA, Eichinger S. Deep vein thrombosis. *Lancet* 2005;365:1163-74.
3. Carson JL, Kelley MA, Duff A, et al. The clinical course of pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1992;326:1240-5.
4. Perrier A, Roy PM, Aujesky D, et al. Diagnosing pulmonary embolism in outpatients with clinical assessment, d dimer measurement, venous ultrasound, and helical computed tomography: a multicenter management study. *Am J Med* 2004;116:291-9.
5. Budzynski AJ, Marder VJ, Parker ME, et al. Antigenic markers of fragment DD, a unique plasmic derivative of human crosslinked fibrin. *Blood* 1979;54:794-804.
6. O'Shaughnessy, D Makris, M Lillicrap D, eds. In: Practical Hemostasis and Thrombosis, 2nd ed. Oxford, UK: Blackwell Publishing Ltd; 2012.
7. Charles WF, Victor JM. A molecular model of plasmic degradation of crosslinked fibrin. *Semin Thromb Hemost* 1982;8:25-35.
8. Tholen DW, Linnet K, Kondratovich M et al. NCCLS. Protocols for Determination of Limits of Detection and Limits of Quantitation; Approved Guideline, NCCLS document EP17-A, Volume 24 Number 35, 2004.
9. McEnroe, RJ, Burnitt, MF, Powers, DM, et al. CLSI Interference Testing in Clinical Chemistry; Approved Guideline – Second Edition. CLSI Document EP17-A2, Volume 25 Number 27, 2005.
10. Tholen DW Kallner A, Kennedy JW et al. NCCLS. Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods: Approved Guideline-Second Edition. NCCLS document EP5-A2, Volume 25 Number 27, 2004.

Português

IB10 sphingotest® D-Dimer

Para a determinação quantitativa de D-dímero no sangue total e plasma humanos com heparina de lítio e citrato

Explicação dos símbolos

	Marca de conformidade CE
	Fabricante
	Número de catálogo
	Data de validade/Utilizar até
	Número do lote
	Dispositivo médico de diagnóstico <i>In Vitro</i>
	Consulte as instruções de utilização
	Conservar entre os 2 °C e os 8 °C
	Representante autorizado europeu
	Contém o suficiente para <n> testes
	Não reutilizar
	Número de série
	Introduzir a etiqueta do disco virada para cima

IB10 sphingotest® D-Dimer

Para utilização no diagnóstico *In Vitro*

USO PREVISTO

O IB10 sphingotest® D-Dimer é um imunoensaio rápido dos locais de tratamento para a determinação quantitativa *in vitro* de produtos de degradação da fibrina com ligações covalentes contendo Dímero-D, no sangue total humano ou plasma, utilizando heparina de lítio ou citrato de sódio como anticoagulante. O Teste de Dímero-D destina-se a ser utilizado em conjunto com o Analisador Nexus IB10 e fornece resultados quantitativos em 20 minutos.

Este Teste destina-se apenas a utilização profissional e pode ser utilizado em laboratórios centrais hospitalares e em outros locais de cuidados de saúde alternativos, como em serviços de urgência, unidades de cuidados críticos e outros locais onde são praticados testes em doentes.

As determinações de Dímero-D ajudam na avaliação quantitativa e na avaliação de doentes que apresentem sintomas clínicos de tromboembolismo venoso (TEV), incluindo coagulação intravascular disseminada (CID) com uma grave evolução, embolismo pulmonar (EP) e trombose venosa profunda (TVP). Os valores iguais ou inferiores ao limite superior de uma população de referência saudável são altamente previsíveis de exclusão de TEV como uma causa dos sintomas.

RESUMO E EXPLICAÇÃO DO TESTE

Resumo da doença

TEV é uma doença que inclui TVP e EP e está associada a uma taxa significativa de morbidade e mortalidade.¹ No entanto, mais de 75% dos doentes nos quais se suspeita de TVP e que são indicados para testes clínicos padrão, incluindo ultra-sonografia de compressão da perna, não têm TVP.²

A EP normalmente resulta de TVP nas extremidades inferiores e aproximadamente 300.000 americanos sofrem um EP fatal todos os anos, onde a maioria morre devido ao facto de não ser diagnosticado de forma adequada e rápida.³ Tal como a TVP, o problema é que a maioria dos doentes que apresenta sintomas não têm na realidade uma doença tromboembólica. Além disso, o diagnóstico definitivo de EP pode exigir procedimentos dispendiosos e invasivos, incluindo angiografia.⁴ É desejável um teste rápido e de baixo custo para descartar estas doenças (com um elevado valor preditivo negativo) para excluir a TEV da maioria dos doentes que apresenta esses sintomas.

Dímero-D – Um biomarcador da actividade trombótica/fibrinolítica

Os dímeros-D são produtos de degradação da fibrina com ligações covalentes (PDF) e a sua presença no sangue humano é um indicador da actividade fibrinolítica.⁵ Em condições fisiológicas normais, o sistema hemostático mantém um equilíbrio entre a formação de coágulos e a ruptura de coágulos (dissolução). A hemostase requer a interacção de plaquetas, coagulação e factores fibrinolíticos, endotélio, mediadores pro-inflamatórios e anti-inflamatórios e leucócitos. O trajecto da coagulação que resulta na formação de coágulos inicia através de um processo em cascata que envolve várias conversões enzimáticas de moléculas de precursores inactivos em enzimas activadas. O último passo nesta cascata de amplificação resulta na conversão de fibrinogénio para monómeros de fibrina solúveis por parte da trombina. Os monómeros de fibrina sofrem uma polimerização espontânea e os domínios D passam por uma ligação cruzada covalente através da activação do factor XIII (XIIIa).⁶

A formação de coágulos é equilibrada por fibrinólise mediada por plasmina. Um dos produtos terminais da degradação da fibrina com ligações covalentes é o Domínio D com ligação covalente denominado fragmento de fibrina de dímero-D. Estes dímeros encontram-se em coágulos de fibrina recentemente formados, bem como em produtos de fibrinólise.⁷

PRINCÍPIO

O sistema de imuno-química Nexus Dx combina a química com microfluidicos e o fluxo centrífugo para preparar rapidamente plasma isento de células de sangue total que pode depois ser movido através de um canal para reidratar, solubilizar e misturar com imunoconjungados desidratados e congelados. Utilizando uma combinação de fluxo activo e acção capilar, a amostra de teste está pronta para ser medida quantitativamente em 20 minutos com um nível de sinal óptico proporcional à concentração de analito(s).

Após a adição da amostra do doente, todo o teste é realizado no Analisador Nexus IB10 que fornece o controlo da temperatura do disco, bem como a sequência, o fluxo centrífugo, a mistura, o tempo de incubação, a medição do sinal final, a quantificação e a comunicação dos resultados. O disco de Teste inclui um controlo interno positivo para garantir que o Teste funcionou correctamente. Cada lote é calibrado para garantir que a variabilidade entre lotes é minimizada. A calibração específica ao lote, em conjunto com informações adicionais, como a data de validade do lote, está incluída numa etiqueta de código QR afixada em cada disco. É recomendável que os controlos externos sejam testados em intervalos de tempo apropriados para confirmar que o sistema e o lote de teste estão dentro dos limites aceitáveis.

REAGENTES

O IB10 sphingotest® D-Dimer contém todos os reagentes necessários para avaliar o nível de Dímero-D, incluindo o anticorpo anti-dímero-D monoclonal conjugado com corante, anticorpo anti-dímero-D monoclonal conjugado com biotina e imobilizado com estreptavidina na área de detecção no disco.

MATERIAIS FORNECIDOS

Cada caixa contém o seguinte:

- 10 discos de IB10 sphingotest® D-Dimer, cada um selado individualmente numa bolsa de alumínio com um dessecante.
- 1 Instruções de utilização (IU).

MATERIAIS/EQUIPAMENTOS NECESSÁRIOS, MAS NÃO FORNECIDOS

1. Analisador Nexus IB10 – Modelo #BCA-IB10.
2. Controlos de dímero-D disponíveis comercialmente para o Controlo de Qualidade (CQ) externo. Para obter assistência técnica ou para saber quais os materiais de CQ externos recomendados, [consultar o Distribuidor na sua área](#).
3. Pistola de pipetas calibrada e reutilizável de volume fixo ou variável, de alta precisão e exactidão capaz de administrar 500 µl de sangue total ou plasma.
4. Pontas de pipetas descartáveis capazes de aceitar e distribuir 500 µl de sangue total ou plasma.

PRECAUÇÕES E AVISOS

- Apenas para utilização no diagnóstico *in vitro*.
- Seguir cuidadosamente as Instruções de utilização.
- Antes de testar os controlos ou amostras de doentes, certifique-se de que o software do Analisador está actualizado com a última versão. Consultar o manual do Nexus IB10 para obter instruções específicas.
- Usar luvas descartáveis durante o manuseamento das amostras.
- Manusear as amostras com cuidado. As amostras e os discos de Teste usados devem ser tratados como potencialmente infecciosos e devem ser eliminados como materiais biologicamente perigosos em conformidade com os regulamentos locais.
- Lavar bem as mãos após o manuseamento.
- O resultado obtido a partir do IB10 sphingotest® D-Dimer não fornece um diagnóstico definitivo e deve ser interpretado por um médico em conjunto com outros resultados de testes laboratoriais de acordo com as orientações médicas actuais e os resultados clínicos do doente.
- Manter o teste numa bolsa selada até que esteja pronto a ser utilizado.
- Não utilizar o Teste se a bolsa estiver danificada ou se o selo estiver quebrado.
- Não utilizar o Teste após a data de validade impressa na bolsa.
- Antes da utilização, colocar a bolsa fechada à temperatura ambiente (19 a 25 °C/66 a 77 °F) durante, pelo menos, 15 minutos.
- Prestar sempre atenção à limpeza enquanto manuseia o Teste. Evitar qualquer contaminação proveniente das pontas dos dedos ou substâncias estranhas. Não contaminar a entrada do canal da amostra.
- Não deixar cair nem danificar o disco de Teste.
- O disco de Teste deve ser introduzido, com o lado da etiqueta para cima, no tabuleiro do Analisador Nexus IB10 imediatamente após a injecção da amostra no disco.
- Não virar o disco ao contrário.
- Este é um teste quantitativo, por isso, não deve ser efectuada qualquer interpretação visual dos resultados.

ARMAZENAMENTO E ESTABILIDADE

- Armazenar o IB10 sphingotest® D-Dimer entre 2 e 8 °C (35 a 46 °F) até se atingir a data de validade impressa na bolsa.
- O IB10 sphingotest® D-Dimer na sua bolsa selada é estável entre 18 a 30 °C/64 a 86 °F durante 30 dias, considerando que a data de validade impressa na bolsa não seja ultrapassada.

COLHEITA E PREPARAÇÃO DAS AMOSTRAS

- O IB10 sphingotest® D-Dimer deve ser executado utilizando amostras de sangue total ou plasma com heparina de lítio ou citrato.
- É recomendável que as amostras sejam testadas o mais rapidamente possível.
- O sangue total deve ser testado num prazo de 24 horas após a colheita.
- As amostras de sangue total e plasma podem ser transportadas e armazenadas até, no máximo, 24 horas à temperatura ambiente.
- As amostras de plasma devem ser mantidas congeladas a -20 °C (- 4 °F) ou a uma temperatura inferior, se for necessário armazenar durante mais tempo.
- Permitir que as amostras atinjam a temperatura ambiente (19 a 25 °C/66 a 77 °F) antes da execução do teste.
- Para a realização de testes em série do mesmo doente, deve ser utilizado o mesmo tipo de amostra (sangue total ou plasma com heparina de lítio ou citrato).

PROCEDIMENTO

Analisador Nexus IB10

Consultar o Manual do utilizador do Analisador Nexus IB10

Para obter dados sobre a instalação e o arranque do Analisador, bem como instruções de utilização completas, consultar o **Manual do utilizador do Analisador Nexus IB10**. O operador tem de consultar o Manual do utilizador antes de utilizar o analisador para se familiarizar com os procedimentos de operação e de controlo de qualidade apropriados.

REALIZAR A VERIFICAÇÃO DO SISTEMA E A CALIBRAÇÃO DO DISCO

Sempre que o Analisador Nexus IB10 é ligado, é realizada automaticamente uma Verificação automática. O código QR em cada disco de Teste contém informações para a calibração do disco que o Analisador lê automaticamente quando executa um teste.

EXECUTAR O CQ COM CONTROLOS EXTERNOS

O fabricante recomenda a utilização de Controlos de dímero-D disponíveis comercialmente (consultar a secção **Materiais/Equipamentos necessários, mas não fornecidos**). Garantir que os Controlos de dímero-D são manuseados e preparados em conformidade com as Instruções de utilização (IU) do controlo externo correspondente.

1. Retirar uma bolsa de Teste fechada do sistema de refrigeração e colocá-la à temperatura ambiente (19 a 25 °C/66 a 77 °F) durante, pelo menos, 15 minutos antes da realização do teste.
 2. Abrir a bolsa e retirar o disco de Teste.
 3. Colocar o disco de Teste numa superfície plana.
 4. No Analisador Nexus IB10, premir **New Analysis** (Nova análise).
 5. O Analisador efectua uma verificação geral do sistema.
 6. Introduzir a ID de controlo externo manualmente (podem ser utilizados até 14 caracteres para a ID) ou introduzir a ID de controlo externo ao utilizar o leitor de código de barras.
 7. Misturar o frasco de controlo de qualidade externo ao inverter suavemente o frasco várias vezes antes da amostragem.
- 8. Testar amostras de controlo externas no IB10 sphingotest® D-Dimer.**
- Utilizando uma pipeta de precisão (fixada ou ajustada em 500 µl) administrar lentamente a amostra de controlo de qualidade externo bem misturada na ponta da pipeta.
 - Posicionando a ponta da pipeta afunilada a um ângulo de 45°, perfurar o X no ponto vermelho para expor a entrada do canal da amostra.
 - Administrar lentamente a amostra de controlo externo na entrada, aplicando uma força mínima, mas contínua no êmbolo da pipeta.
 - Administrar a amostra até à primeira paragem na pipeta a uma velocidade que permita que o fluido encha completamente o canal e elimine qualquer pressão de retorno que poderia resultar na produção de salpicos de amostra ou na introdução de bolhas de ar.
 - Premir **OK** no visor do Analisador Nexus IB10.
 - Quando o tabuleiro se abrir, introduzir o disco de Teste cheio no tabuleiro e premir **Run** (Executar).
 - Em 20 minutos, o Analisador Nexus IB10 irá apresentar os resultados no ecrã.
 - Os resultados serão impressos automaticamente (se seleccionado durante a Configuração), caso contrário premir **Print** (Imprimir).
 - Quando o teste estiver concluído, deverá analisar e comparar o resultado com o valor esperado nas Instruções de utilização do controlo externo para o nível de controlo externo, conforme medido utilizando o IB10 sphingotest® D-Dimer.

- Retirar o disco de Teste e eliminar num recipiente apropriado.
- Se o resultado do controlo externo estiver fora do intervalo esperado, consultar a Secção Controlo de qualidade abaixo.
Nota: se o teste for cancelado antes de ser apresentado o resultado de um teste, não é possível reutilizar o disco de Teste e deverá ser devidamente eliminado.

TESTAR AMOSTRAS DE DOENTES NO ANALISADOR NEXUS IB10

1. Retirar uma bolsa de Teste fechada do sistema de refrigeração e colocá-la à temperatura ambiente (19 a 25 °C/66 a 77 °F) durante, pelo menos, 15 minutos.
 2. Abrir a bolsa e retirar o disco de Teste.
 3. Colocar o disco de Teste numa superfície plana.
 4. No Analisador Nexus IB10, premir **New Analysis** (Nova análise).
 5. O Analisador efectua uma verificação geral do sistema.
 6. Introduzir a ID de doente manualmente (podem ser utilizados até 14 caracteres para a ID) ou introduzir a ID de doente ao utilizar o leitor de código de barras.
 7. Misturar o tubo de amostra do doente de sangue total ao inverter suavemente o tubo várias vezes antes da realização do teste.
 - 8. Testar amostras de doentes no IB10 sphingotest® D-Dimer.**
 - Utilizando uma pipeta de precisão (fixada ou ajustada em 500 µl), administrar lentamente a amostra do doente bem misturada na ponta da pipeta.
 - Posicionando a ponta da pipeta afunilada a um ângulo de 45°, perfurar o X no ponto vermelho para expor a entrada do canal da amostra.
 - Administrar lentamente a amostra do doente na entrada, aplicando uma força mínima, mas contínua no êmbolo da pipeta.
 - Administrar a amostra até à primeira paragem na pipeta a uma velocidade que permita que o fluido encha completamente o canal e elimine qualquer pressão de retorno que poderia resultar na produção de salpicos de amostra ou na introdução de bolhas de ar.
 - Premir **OK** no visor do Analisador Nexus IB10.
 - Quando o tabuleiro se abrir, introduzir o disco de Teste cheio no tabuleiro e premir **Run** (Executar).
 - Em 20 minutos, o Analisador Nexus IB10 irá apresentar os resultados no ecrã.
 - Os resultados serão impressos automaticamente (se seleccionado durante a Configuração), caso contrário premir **Print** (Imprimir).
 - Retirar o disco de Teste e eliminar num recipiente apropriado.
- Nota: se o teste for cancelado antes de ser apresentado o resultado de um teste, não é possível reutilizar o disco de Teste e deverá ser devidamente eliminado.*

INTERPRETAÇÃO DOS RESULTADOS

O IB10 sphingotest® D-Dimer apresenta os resultados em unidades equivalentes a fibrinogénio (UEF) como ng/ml.

O intervalo de concentrações de dímero-D apresentado pelo Analisador Nexus IB10 é de 100 ng/ml a 4000 ng/ml. Os resultados inferiores ou superiores a este intervalo serão apresentados como “<100 ng/ml” ou “> 4000 ng/ml”, respectivamente.

Nota: Outros ensaios de dímero-D poderão apresentar resultados em unidades de dímero-D (UD-D). É habitualmente aceite que 1 UD-D é igual a 2 UEF.

Controlo de qualidade

CONTROLOS EXTERNOS

Uma boa prática laboratorial inclui a utilização de controlos externos para garantir a execução adequada do teste. É recomendável que antes de utilizar um novo lote de IB10 sphingotest® D-Dimer, a execução do lote seja confirmada ao testar com controlos externos (consultar a secção **Materiais/Equipamentos necessários, mas não fornecidos**) para garantir que o Teste apresenta o resultado correcto. A frequência dos testes de controlo de qualidade deve ser determinada em conformidade com os procedimentos individuais de controlo de qualidade padrão do laboratório. Após a confirmação dos resultados esperados, os discos de Teste estão prontos para utilizar com as amostras de doentes. Os controlos devem igualmente ser utilizados sempre que a validade dos resultados dos testes é questionável. Se os controlos externos não tiverem o desempenho esperado, não utilizar o IB10 sphingotest® e contactar o Distribuidor na sua área para obter Assistência técnica.

CONTROLO INTERNO

Cada IB10 sphingotest® D-Dimer apresenta um controlo de procedimento interno incorporado. O Analisador Nexus IB10 determina automaticamente a presença desta linha de controlo confirmado, assim, que a execução do teste apresentou um resultado válido. Se o controlo não se formar ou não for reconhecido pelo Analisador, o resultado de teste é considerado “inválido” e é necessário repetir o teste utilizando um novo disco de Teste de Dímero-D.

LIMITAÇÕES

Os resultados do IB10 sphingotest® D-Dimer devem ser utilizados em conjunto com outras informações laboratoriais e clínicas disponíveis.

Não é recomendável que as amostras de anticoagulante com heparina de lítio ou citrato do mesmo doente sejam utilizadas alternadamente com este Teste devido ao factor de diluição introduzido quando se utiliza anticoagulante de citrato líquido.

Outras substâncias e/ou factores não listados, por exemplo, erros técnicos ou referentes a procedimentos, podem interferir com o teste e causar resultados imprecisos.

A Nexus Dx, Inc. disponibiliza os produtos para o seu uso previsto. Consulte a literatura do produto específico para observar as declarações de finalidade de utilização para cada produto. As declarações do produto estão sujeitas a alteração. As garantias expressas e implícitas da Nexus Dx, Inc. (incluindo as garantias implícitas de comercialização e adequação) dependem do cumprimento ou observância das direcções publicadas da Nexus Dx, Inc. em relação à utilização dos produtos da Nexus Dx, Inc. A Nexus Dx, Inc. não será, em qualquer circunstância, responsável por quaisquer danos indirectos ou consequenciais.

Para obter Assistência técnica, consultar o seu Distribuidor local.

Características de desempenho

INTERVALO DE MEDAÇÃO

O IB10 sphingotest® D-Dimer demonstrou fornecer resultados mensuráveis em níveis de dímero-D de 100 UEF ng/ml a 4000 UEF ng/ml.

SENSIBILIDADE ANALÍTICA

O LoD (Limit of Detection) (Limite de detecção) do IB10 sphingotest® D-Dimer é de 100 UEF ng/ml, determinado em conformidade com a directriz EP17-A do Instituto de Normas Clínicas e Laboratoriais (CLSI, anteriormente NCCLS).⁸ A proporção de falsos positivos (α) e falsos negativos (β) é inferior a 5%.

O LoQ (Limit of Quantitation) (Limite de quantificação) é a contracção mais baixa de dímero-D que pode ser medida de forma reprodutível com um coeficiente de variação total de no máximo 15%. Determinou-se ser de 100 UEF ng/ml (CV de 6,7%).

REACTIVIDADE CRUZADA E SUBSTÂNCIAS INTERFERENTES

Fármacos

Os fármacos que se seguiram foram testados quanto à sua potencial interferência no IB10 sphingotest® D-Dimer (Tabela 1). A lista de fármacos inclui os medicamentos prescritos e de receita livre mais comuns, bem como os medicamentos prescritos frequentemente numa população de doentes cardíacos. Os fármacos foram testados em concentrações recomendadas na Directriz EP7-A2 aprovada do CLSI 'Interference Testing in Clinical Chemistry,'⁹ ou, pelo menos, três vezes a concentração mais elevada após uma dose terapêutica. Não foi observada qualquer interferência significativa com a medição do IB10 sphingotest® D-Dimer para os fármacos listados na tabela abaixo.

Tabela 1.

Fármaco	Fármaco	Fármaco
Acetaminofeno	Cafeína	Metildopa
Ácido acetilsalicílico (aspirina)	Captopril	Nifedipina
Alopurinol	Digoxina	Fenitoína
Ampicilina	Dopamina	Teofilina
Ácido ascórbico (vitamina C)	Eritromicina	Verapamil
Atenolol	Furosemida	

PROTEÍNAS, PÉPTIDOS E SUBSTÂNCIAS ENDÓGENAS

As seguintes proteínas, péptidos e substâncias endógenas foram testados quanto à potencial reactividade cruzada e interferência no IB10 sphingotest® D-Dimer na concentração máxima da substância indicada (Tabela 2). Nenhuma substância demonstrou uma reactividade cruzada significativa ou interferência utilizando o método fornecido na directriz EP7-A2 do CLSI.

Tabela 2.

Substância	Concentração máxima
Proteínas e péptidos	
Fibrinogénio	1000 ng/ml
Fragmento D	20 µg/ml
Fragmento E	20 µg/ml
Substâncias endógenas	
Albumina	5 g/dl
Hemoglobina	0,1 g/dl
Factor reumatóide (RF)	220 IU/ml
Creatinina	2 mg/dl
Bilirrubina	2,5 mg/dl
Triglicéridos	0,5 g/dl
Ureia	18 mg/dl
Colesterol	280 mg/dl
Biotina	400 ng/ml

EFEITO DE PROZONA

Não se observou qualquer efeito de prozona de dose elevada para as concentrações de dímero-D até 40.000 UEF ng/ml.

PRECISÃO

A precisão do IB10 sphingotest® D-Dimer foi determinada utilizando amostras onde dímero-D foi adicionado no plasma humano normal em duas concentrações (Tabela 3). A precisão intra-dias e a precisão total foram realizadas em duas execuções por dia, em réplicas de 4 por execução em cada nível de concentração ao longo de um período de 15 dias para um número total de repetições de 120 em cada nível de concentração. A variância intra-execução, a variância total e os coeficientes de variação (CVs) foram calculados em conformidade com a Directriz EP5-A2 do CLSI.¹⁰

Tabela 3.

Amostra	Média (ng/ml)	Precisão intra-execução		Precisão total	
		Desvio padrão (ng/ml)	%CV	Desvio padrão (ng/mL)	%CV
1	452,6	30,1	6,7%	30,1	6,7%
2	843,9	72,6	8,6%	75,5	9,0%

CORRELAÇÃO ENTRE SANGUE TOTAL Vs. PLASMA

Os estudos de comparação foram efectuados utilizando amostras de sangue total e plasma com heparina de lítio ou citrato como anticoagulante. Quando se realizou uma análise de regressão de Passing-Bablok comparando as concentrações de sangue total em relação às concentrações de plasma correspondentes a partir das mesmas amostras do doente, os resultados foram:

Sangue total com heparina de lítio = 1,03 (Plasma com heparina de lítio) - 9,1 ng/ml (N=30)

Sangue total com citrato = 1,04 (Plasma com citrato) - 4,85 ng/ml (N=30)

Valores esperados

LIMITE DE REFERÊNCIA SUPERIOR

Numa população de 244 indivíduos, o IB10 sphingotest® D-Dimer foi utilizado para determinar o limite de referência superior de concentração de dímero-D. Esta população incluiu indivíduos aparentemente saudáveis. O limite de referência superior de percentil de 95, utilizando heparina de lítio como anticoagulante, é de 446,8 UEF ng/ml. Cada laboratório deve estabelecer um intervalo de referência que represente a população de doentes que se pretende avaliar na sua instituição.

COMPARAÇÃO DE MÉTODOS

Foi efectuado um estudo de equivalência entre o IB10 sphingotest® D-Dimer utilizando o Analisador Nexus IB10 e o sistema Roche Cobas Integra. Um total de 197 amostras foi testado dentro de um intervalo de concentração de dímero-D de 100 UEF ng/ml a 4000 UEF ng/ml. A regressão de Passing-Bablok foi de:

IB10 sphingotest® D-Dimer = 1,21 (Teste de Dímero-D com o Cobas Integra) - 85,9 ng/ml

Coeficiente de correlação, $r = 0,87$

REFERÊNCIAS

1. Anderson FA, Wheeler HB, Goldger RJ et al. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatalities of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 1991;151:933-8.
2. Kyrle PA, Eichinger S. Deep vein thrombosis. *Lancet* 2005;365:1163-74.
3. Carson JL, Kelley MA, Duff A, et al. The clinical course of pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1992;326:1240-5.
4. Perrier A, Roy PM, Aujesky D, et al. Diagnosing pulmonary embolism in outpatients with clinical assessment, d dimer measurement, venous ultrasound, and helical computed tomography: a multicenter management study. *Am J Med* 2004;116:291-9.
5. Budzynski AJ, Marder VJ, Parker ME, et al. Antigenic markers of fragment DD, a unique plasmic derivative of human crosslinked fibrin. *Blood* 1979;54:794-804.
6. O'Shaughnessy, D Makris, M, Lillicrap D, eds. In: *Practical Hemostasis and Thrombosis*, 2nd ed. Oxford, UK: Blackwell Publishing Ltd; 2012.
7. Charles WF, Victor JM. A molecular model of plasmic degradation of crosslinked fibrin. *Semin Thromb Hemost* 1982;8:25-35.
8. Tholen DW, Linnet K, Kondratovich M et al. NCCLS. *Protocols for Determination of Limits of Detection and Limits of Quantitation; Approved Guideline*, NCCLS document EP17-A, Volume 24 Number 35, 2004.
9. McEnroe, RJ, Burnitt, MF, Powers, DM, et al. *CLSI Interference Testing in Clinical Chemistry; Approved Guideline – Second Edition*. CLSI Document EP17-A2, Volume 25 Number 27, 2005.
10. Tholen DW, Kallner A, Kennedy JW et al. *NCCLS. Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods: Approved Guideline-Second Edition*. NCCLS document EP5-A2, Volume 25 Number 27, 2004.

Español

IB10 sphingotest® D-Dimer

Para la determinación cuantitativa de dímero D en
sangre total y plasma humanos citratados con heparina de litio

Explicación de los símbolos

	Marcado CE de conformidad
	Fabricante
	Número de catálogo
	Fecha de caducidad
	Número de lote
	Dispositivo médico para diagnóstico <i>in vitro</i>
	Consulte las instrucciones de uso
	Almacenar entre 2 °C y 8 °C
	Representante europeo autorizado
	Contenido suficiente para <n> pruebas
	No reutilizar
	Número de serie
	Insertar el lado del disco con la etiqueta hacia arriba.

IB10 sphingotest® D-Dimer

Para uso de diagnóstico *in vitro*

UTILIZACIÓN PREVISTA

El IB10 sphingotest® D-Dimer es un inmunoanálisis de cabecera (POC) rápido para la determinación cuantitativa *in vitro* de productos de degradación de la fibrina reticulada que contienen dímero D, en sangre o plasma humanos, utilizando heparina de litio o citrato sódico como anticoagulante. La prueba de dímero D está destinada para ser utilizada junto con el analizador Nexus IB10 y proporciona resultados cuantitativos en 20 minutos.

Esta prueba está diseñada para uso profesional y solo puede ser utilizada en los laboratorios centrales de los hospitales y en los centros de atención alternativos, tales como los servicios de urgencias, unidades de cuidados intensivos y demás lugares donde se practiquen pruebas a la cabecera del paciente.

La determinación del dímero D ayuda a evaluar cuantitativamente a pacientes que presentan síntomas clínicos de tromboembolia venosa (TEV) incluida la coagulación intravascular diseminada (CID) de evolución grave, la embolia pulmonar (EP) y la trombosis venosa profunda (TVP). Los valores en el límite superior de una población de referencia sana o por debajo de él son muy predictivos de exclusión de TEV como causa de los síntomas.

RESUMEN Y EXPLICACIÓN DE LA PRUEBA

Resumen de la enfermedad

La TEV es una enfermedad que incluye TVP y EP y está asociada con morbilidad y mortalidad significativas.¹ Sin embargo, más del 75 % de los pacientes de los que se sospecha que tienen TVP y a los que se deriva para pruebas clínicas estándares, como ecografía de compresión de la pierna, no tienen TVP.² La EP suele resultar de TVP de las extremidades inferiores y aproximadamente 300.000 estadounidenses sufren una EP mortal cada año, la mayoría de los cuales mueren por no recibir un diagnóstico correcto y rápido.³ Al igual que sucede con la TPV, el problema sigue siendo que la mayoría de los pacientes que presentan síntomas al final no tienen un trastorno tromboembólico. Asimismo, el diagnóstico definitivo de EP puede conllevar costosas intervenciones invasivas, como la angiografía.⁴ Sería deseable una prueba barata y rápida para descartar estos trastornos (con alto valor predictivo negativo), para excluir la TEV de la mayoría de los pacientes que presentan dichos síntomas.

Dímero D: un biomarcador de actividad trombótica / fibrinolítica

Los dímeros D son productos de degradación de la fibrina (PDF) reticulada y su presencia en la sangre humana indica actividad fibrinolítica.⁵ En condiciones fisiológicas normales, el sistema hemostático mantiene un equilibrio entre la formación de coágulos y la desintegración de estos (disolución). La hemostasia requiere la interacción de plaquetas, factores de coagulación y fibrinolíticos, endotelio, mediadores proinflamatorios y antinflamatorios y leucocitos. La ruta de coagulación que provoca la formación de coágulos empieza con un proceso en cascada que implica varias conversiones enzimáticas de moléculas precursoras inactivas en enzimas activadas. El paso final en esta cascada creciente es que la trombina convierte el fibrinógeno en monómeros de fibrina solubles. Los monómeros de fibrina se polimerizan espontáneamente y los dominios D se reticulan con enlaces cruzados covalentes por el factor activado XIII (XIIIa).⁶

La formación de coágulos se equilibra con la fibrinolisis mediante la plasmina. Uno de los productos terminales de la degradación de la fibrina reticulada es el dominio D con unión covalentes y denominado fragmento de fibrina de dímero D. Estos dímeros se encuentran en coágulos de fibrina recién formados y en los productos de fibrinolisis.⁷

PRINCIPIO

El disco de inmunoquímica de Nexus Dx combina la química con la microfluídica y el flujo centrífugo para preparar rápidamente un plasma libre de células a partir de sangre total, que posteriormente se puede movilizar a través de un canal para rehidratar, solubilizar y mezclar con inmunoconjungados liofilizados. Utilizando una combinación de flujo activo y la acción capilar, la muestra de la prueba está lista para ser medida cuantitativamente en 20 minutos con un nivel de señal óptica proporcional a la concentración del (de los) analito(s).

Tras añadir la muestra del paciente, toda la prueba se realiza con el analizador Nexus IB10, que controla la temperatura del disco, así como la secuencia, flujo centrífugo, mezcla, tiempo de incubación, medición de la señal final, cuantificación e informe de resultados. El disco de prueba incluye un control interno positivo para garantizar que la prueba se realizó correctamente. Cada lote se calibra para minimizar la variabilidad de lote a lote. La calibración de lotes, junto con información adicional como la fecha de caducidad del lote, se incluye en una etiqueta de código QR pegada en cada disco. Se recomienda probar controles externos en intervalos de tiempo apropiados para confirmar que el rendimiento del sistema y del lote de prueba se encuentran dentro de los límites aceptables.

REACTIVOS

El IB10 sphingotest® D-Dimer contiene todos los reactivos necesarios para evaluar el nivel de dímero D, incluido un anticuerpo de dímero D monoclonal conjugado con tinte, un anticuerpo de antídímero D monoclonal conjugado con biotina y estreptavidina inmovilizada en la zona de detección del disco.

MATERIALES INCLUIDOS

Cada caja contiene lo siguiente:

- 10 discos de IB10 sphingotest® D-Dimer, cada uno de ellos sellado individualmente en una bolsa de aluminio con un desecante.
- 1 Instrucciones de uso (IFU).

MATERIALES/EQUIPOS NECESARIOS, PERO NO INCLUIDOS

1. Analizador Nexus IB10 - Modelo #BCA-IB10.
2. Controles de dímero D disponibles en el mercado para el control de calidad (CC) externo. **Póngase en contacto con el distribuidor en su área** para recibir materiales de CC externos recomendados o asistencia técnica relacionada.
3. Pistola de pipeta calibrada reutilizable de volumen fijo o variable, de alta precisión y exactitud, capaz de suministrar 500 µl de sangre o de plasma.
4. Puntas de pipeta desechables capaces de recibir y suministrar 500 µl de sangre o de plasma.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

- Exclusivamente para uso diagnóstico *in vitro*.
- Siga atentamente las instrucciones de uso.
- Antes de analizar los controles o las muestras de paciente, asegúrese de que el software del analizador está actualizado con la última versión. Consulte el manual de Nexus IB10 para ver las instrucciones específicas.
- Lleve guantes desechables cuando manipule las muestras.
- Manipule las muestras con cuidado. Las muestras y los discos de pruebas usados deben tratarse como potencialmente infecciosos y deben desecharse como material biopeligroso siguiendo las normativas locales.
- Lávese bien las manos después de la manipulación.
- El resultado obtenido del IB10 sphingotest® D-Dimer no proporciona un diagnóstico definitivo y debe ser interpretado por un médico, junto con otras pruebas de laboratorio de conformidad con las recomendaciones médicas actuales y con los datos clínicos del paciente.
- Conserve la prueba en la bolsa sellada hasta que esté lista para usarla.
- No use la prueba si la bolsa está dañada o el sello está roto.
- No use la prueba después de la fecha de caducidad impresa en la bolsa.
- Antes de usarla, ponga la bolsa sin abrir a temperatura ambiente (de 19 a 25 °C/de 66 a 77 °F) durante al menos 15 minutos.
- Preste siempre atención a la limpieza cuando manipule la prueba. Evite la contaminación de huellas digitales o sustancias extrañas. No contamine el canal de entrada de la muestra.
- No deje caer ni dañe el disco de la prueba.
- El disco de prueba debe ser insertado con el lado de la etiqueta hacia arriba en la bandeja del analizador Nexus IB10 inmediatamente después de inyectar la muestra en el disco.
- No le dé la vuelta al disco.
- Esta es una prueba cuantitativa, por lo tanto no debe realizarse una interpretación visual de los resultados.

ALMACENAMIENTO Y ESTABILIDAD

- Guarde el IB10 sphingotest® D-Dimer a una temperatura entre 2 y 8 °C (de 35 a 46 °F) hasta la fecha de caducidad impresa en la bolsa.
- El IB10 sphingotest® D-Dimer en su bolsa sellada es estable a una temperatura de 18 ° a 30 °C/de 64 ° a 86 °F durante 30 días, siempre y cuando no se supere la fecha de caducidad impresa en la bolsa.

RECOGIDA Y PREPARACIÓN DE LAS MUESTRAS

- El IB10 sphingotest® D-Dimer debe realizarse usando muestras de sangre y plasma citratadas o heparinizadas con litio.
- Se recomienda analizar las muestras lo antes posible.
- La sangre total debe analizarse dentro de las 24 horas posteriores a su recolección.
- Las muestras de sangre total y plasma pueden transportarse y almacenarse hasta 24 horas a temperatura ambiente.
- Las muestras de plasma deben mantenerse congeladas a -20 °C (-4 °F) o a una temperatura inferior si se requiere más tiempo de almacenamiento.
- Espere hasta que las muestras alcancen la temperatura ambiente (de 19 a 25 °C/de 66 a 77 °F) antes de realizar la prueba.
- Para pruebas en serie del mismo paciente, debe utilizar el mismo tipo de muestra (sangre o plasma citratados o heparinizados con litio).

PROCEDIMIENTO

Analizador Nexus IB10

Consulte el Manual del usuario del analizador Nexus IB10

Para obtener las instrucciones completas sobre la instalación, la puesta en marcha y uso del analizador, consulte el **manual del usuario del analizador Nexus IB10**. El operador debe consultar el manual del usuario antes de su uso para familiarizarse con el funcionamiento y los procedimientos de control de calidad adecuados.

LLEVAR A CABO LA COMPROBACIÓN DEL SISTEMA Y LA CALIBRACIÓN DEL DISCO

Cada vez que se enciende el analizador Nexus IB10, se realiza automáticamente un autochequeo. El código QR en cada disco de prueba contiene información para la calibración del disco que el analizador lee automáticamente cuando se ejecuta una prueba.

EJECUCIÓN DE CONTROL DE CALIDAD CON CONTROLES EXTERNOS

El fabricante recomienda el uso de controles de dímero D disponibles en el mercado (por favor consulte la sección de **Materiales y equipos necesarios, pero no incluidos**). Asegúrese de que los controles de dímero D sean manipulados y preparados de acuerdo con las instrucciones de uso correspondientes.

1. Saque una bolsa de prueba cerrada de la cámara de refrigeración y póngala a temperatura ambiente (de 19 a 25 °C/de 66 a 77 °F) durante al menos 15 minutos antes de realizar la prueba.
2. Abra la bolsa y saque el disco de prueba.
3. Coloque el disco de prueba sobre una superficie plana.
4. Pulse **New Analysis** (Nuevo análisis) en el analizador Nexus IB10.
5. El analizador llevará a cabo una comprobación general del sistema.
6. Introduzca el ID de control externo de forma manual (se pueden utilizar hasta 14 caracteres para la identificación) o introduzca el ID de control externo mediante el uso del escáner de código de barras.
7. Mezcle el vial de control de calidad externo dándole la vuelta varias veces antes de analizar la muestra.
8. **Análisis de la muestra de control externo con el IB10 sphingotest® D-Dimer.**
 - Usando una pipeta de precisión (fija o ajustada a 500 µl), extraiga lentamente una muestra bien mezclada de control de calidad externo, al interior de la punta de la pipeta.
 - Usando la punta de pipeta cónica en un ángulo de 45 grados, perfore la **X** en el punto rojo para exponer el canal de entrada de la muestra.
 - Lentamente exprima la muestra de control externo en la entrada, aplicando una fuerza mínima, pero continua, en el émbolo de la pipeta.
 - Exprima la muestra al primer tope de la pipeta, a una velocidad que permita que el fluido llene completamente el canal y elimine cualquier presión de retorno que pudiera causar salpicaduras de la muestra o la introducción de burbujas de aire.
 - Pulse **OK** (Aceptar) en la pantalla del analizador Nexus IB10.
 - Cuando se abra la bandeja, inserte el disco de prueba cargado en la bandeja y pulse **Run** (Ejecutar).
 - En 20 minutos, el analizador Nexus IB10 mostrará los resultados en la pantalla.
 - Los resultados se imprimirán de forma automática (si se selecciona esta opción durante la configuración) o presionando **Print** (Imprimir).
 - Cuando se complete la prueba, analice y compare el resultado con el valor esperado indicado en las instrucciones de uso del control

externo correspondientes al nivel de control externo medido por medio del disco del IB10 sphingotest® D-Dimer.

- Retire y deseche el disco de prueba en un recipiente apropiado.
- Si el resultado del control externo está fuera del rango esperado, consulte la sección de Control de calidad a continuación.
Nota: Si la prueba se cancela antes de que genere un resultado, el disco de prueba no puede ser reutilizado y debe ser desecharo apropiadamente.

ANÁLISIS DE MUESTRAS DE PACIENTES EN EL ANALIZADOR NEXUS IB10

1. Saque una bolsa de prueba cerrada de la cámara refrigeración y póngala a temperatura ambiente (de 19 a 25 °C/de 66 a 77 °F) durante al menos 15 minutos.
2. Abra la bolsa y saque el disco de prueba.
3. Coloque el disco de prueba sobre una superficie plana.
4. Pulse **New Analysis** (Nuevo análisis) en el analizador Nexus IB10.
5. El analizador llevará a cabo una comprobación general del sistema.
6. Introduzca el ID del paciente de forma manual (se pueden utilizar hasta 14 caracteres para la identificación) o mediante el uso del escáner de código de barras.
7. Mezcle el tubo de la muestra de sangre total del paciente invirtiendo el tubo suavemente varias veces antes de realizar la prueba.
8. **Análisis de la muestra del paciente con el IB10 sphingotest® D-Dimer.**
 - Usando una pipeta de precisión (fija o ajustada a 500 µl), extraiga lentamente una muestra bien mezclada del paciente, al interior de la punta de la pipeta.
 - Usando la punta de pipeta cónica en un ángulo de 45 grados, perfore la X en el punto rojo para exponer el canal de entrada de la muestra.
 - Lentamente exprima la muestra del paciente en la entrada, aplicando una fuerza mínima, pero continua, en el émbolo de la pipeta.
 - Exprima la muestra al primer tope de la pipeta, a una velocidad que permita que el fluido llene completamente el canal y elimine cualquier presión de retorno que pudiera causar salpicaduras de la muestra o la introducción de burbujas de aire.
 - Pulse **OK** (Aceptar) en la pantalla del analizador Nexus IB10.
 - Cuando se abra la bandeja, inserte el disco de prueba cargado en la bandeja y pulse **Run** (Ejecutar).
 - En 20 minutos, el analizador Nexus IB10 mostrará los resultados en la pantalla.
 - Los resultados se imprimirán de forma automática (si se selecciona esta opción durante la configuración) o presionando **Print** (Imprimir).
 - Retire y deseche el disco de prueba en un recipiente apropiado.

Nota: Si la prueba se cancela antes de que genere un resultado, el disco de prueba no puede ser reutilizado y debe ser desecharo apropiadamente.

INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

El IB10 sphingotest® D-Dimer informa de los resultados en unidades equivalentes a fibrinógeno (UEF) como ng/ml.

El rango de concentraciones de dímero D que produce el analizador Nexus IB10 es de 100 ng/ml a 4000 ng/ml. Los resultados por debajo o por encima de este rango se mostrarán como "< 100 ng/ml" o "> 4000 ng/ml" respectivamente.

Nota: Otros ensayos de dímero D pueden arrojar resultados en unidades de dímero D (D-DU). Se suele aceptar que 1 D-DU equivale a 2 UEF.

Control de calidad

CONTROLES EXTERNOS

Los principios de prácticas correctas de laboratorio incluyen el uso de controles externos para garantizar el rendimiento adecuado del disco de prueba. Antes de utilizar un nuevo lote de IB10 sphingotest® D-Dimer, se recomienda confirmar el rendimiento del lote mediante pruebas con controles externos (véase la sección **Materiales y equipos necesarios, pero no incluidos**) para asegurarse de que la prueba producirá el resultado correcto. La frecuencia de las pruebas de control de calidad debe determinarse de acuerdo con los distintos procedimientos estándar de control de calidad de laboratorio. Tras la confirmación de los resultados esperados, los discos de la prueba están listos para ser usados con muestras de pacientes. Los controles también deben realizarse en cualquier momento en que se ponga en cuestión la validez de los resultados de la prueba. Si los controles externos no funcionan según lo esperado, no use la prueba IB10 sphingotest® y póngase en contacto con el distribuidor en su área para recibir asistencia técnica.

CONTROL INTERNO

Cada IB10 sphingotest® D-Dimer cuenta con un control de procedimiento positivo integrado. El analizador Nexus IB10 determina automáticamente la presencia de este de control, lo que confirma que la ejecución de la prueba haya dado un resultado válido. Si el control no se forma o no es reconocido por el analizador, el resultado de la prueba se considerara "no válido" y deberá repetirse la prueba utilizando otro disco de prueba de dímero D.

LIMITACIONES

Los resultados del IB10 sphingotest® D-Dimer se deben utilizar junto con el resto de información de laboratorio y clínica disponible.

Con esta prueba no se recomienda utilizar de forma intercambiable muestras de anticoagulantes citratadas y de heparina de litio del mismo paciente, por el factor de dilución introducido al utilizar anticoagulante citratado líquido.

Otras sustancias o factores no listados, por ejemplo errores técnicos o de procedimiento, pueden interferir con la prueba y ocasionar resultados imprecisos.

Nexus Dx, Inc. ofrece productos para su uso concebido. Consulte la literatura específica del producto para las declaraciones de uso concebido de cada producto. Las especificaciones del producto pueden cambiar. Las garantías expresas o implícitas de Nexus Dx, Inc. (incluidas las garantías implícitas de comerciabilidad e idoneidad) dependen del respeto de, o cumplimiento de, indicaciones publicadas por Nexus Dx, Inc. respecto al uso de productos de Nexus Dx, Inc. Bajo ningún concepto Nexus Dx, Inc. será responsable de daños indirectos o consecuentes.

Para recibir asistencia técnica contacte con el distribuidor de su zona.

Características de rendimiento

RANGO DE MEDICIÓN

Se ha demostrado que el IB10 sphingotest® D-Dimer ofrece resultados mensurables con niveles de dímeros D de 100 UEF ng/ml a 4000 UEF ng/ml.

SENSIBILIDAD ANALÍTICA

El LoD (límite de detección) para el IB10 sphingotest® D-Dimer es 100 UEF ng/ml, que se determina de acuerdo a la directriz EP17-A del Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI, antes NCCLS).⁸ La proporción de falsos positivos (α) y falsos negativos (β) es menos del 5 %.

El LoQ (límite de cuantificación) es la concentración de dímeros D más baja que puede medirse de forma reproducible con un coeficiente de variación total máximo del 15 %. Se determinó que este límite es de 100 UEF ng/ml (6,7 % CV).

REACTIVIDAD CRUZADA Y SUSTANCIAS INTERFERENTES

Fármacos

Se analizaron los siguientes fármacos para determinar su posible interferencia con el IB10 sphingotest® D-Dimer (Tabla 1). La lista de fármacos incluye compuestos comunes recetados y de venta libre, así como medicamentos prescritos con frecuencia para una población de pacientes cardíacos. Los fármacos fueron analizados en concentraciones recomendadas por la directriz EP7-A2, aprobada por el CLSI "Interference Testing in Clinical Chemistry",⁹ o en concentraciones de al menos tres veces la concentración más elevada hallada después de una dosis terapéutica. No se observó una interferencia significativa en la medición del IB10 sphingotest® D-Dimer con respecto a los fármacos incluidos en la tabla siguiente.

Tabla 1.

Fármaco	Fármaco	Fármaco
Paracetamol	Cafeína	Metildopa
Ácido acetilsalicílico (aspirina)	Captopril	Nifedipina
Alopurinol	Digoxina	Fenitoína
Ampicilina	Dopamina	Teofilina
Ácido ascórbico (vitamina C)	Eritromicina	Verapamil
Atenolol	Furosemida	

PROTEÍNAS, PÉPTIDOS Y SUSTANCIAS ENDÓGENAS

Se analizaron las siguientes proteínas, péptidos y sustancias endógenas para determinar su posible reactividad cruzada e interferencia con el IB10 sphingotest® D-Dimer a la concentración máxima de la sustancia indicada (Tabla 2). Ninguna sustancia presentó un nivel significativo de reactividad cruzada o interferencia, utilizando el método proporcionado por la directriz EP7-A2, del CLSI.

Tabla 2.

Sustancia	Concentración máxima
Proteínas y péptidos	
Fibrinógeno	1000 ng/ml
Fragmento D	20 µg/ml
Fragmento E	20 µg/ml
Sustancias endógenas	
Albúmina	5 g/dl
Hemoglobina	0,1 g/dl
Factor reumatoide (FR)	220 IU/ml
Creatinina	2 mg/dl
Bilirrubina	2,5 mg/dl
Triglicéridos	0,5 g/dl
Urea	18 mg/dl
Colesterol	280 mg/dl
Biotina	400 ng/ml

EFFECTO DE GANCHO

No se observó el efecto de gancho de dosis altas en las concentraciones de dímeros D de hasta 40.000 UEF ng/ml.

PRECISIÓN

La precisión del IB10 sphingotest® D-Dimer se determinó utilizando muestras en las que se añadió el dímero D a plasma humano normal en dos concentraciones (Tabla 3). El nivel de precisión perteneciente a un mismo día y el nivel de precisión total se determinó realizando dos pruebas al día, en réplicas de 4 por prueba en cada nivel de concentración, durante un período de 15 días para un número total de 120 repeticiones en cada nivel de concentración. Los valores pertenecientes a cada prueba, las variaciones totales y los coeficientes de variación (CV) se calcularon de acuerdo a la directriz EP5-A2 del CLSI.¹⁰

Tabla 3.

Muestra	Media (ng/ml)	Precisión de los perteneciente a cada valores prueba		Precisión total	
		Desv. est. (ng/ml)	% CV	Desv. est. (ng/ml)	% CV
1	452,6	30,1	6,7 %	30,1	6,7 %
2	843,9	72,6	8,6 %	75,5	9,0 %

CORRELACIÓN ENTRE SANGRE Y PLASMA

Se realizaron estudios comparativos utilizando muestras de sangre y plasma con heparina de litio o citrato como anticoagulante. Al realizar un análisis de regresión de Passing-Bablok para comparar las concentraciones de sangre con las concentraciones de plasma correspondientes pertenecientes a las muestras de un mismo sujeto, los resultados fueron:

Hep-Li sangre = 1,03 (plasma Hep-Li) - 9,1 ng/ml (N=30)

Citrato sangre = 1,04 (plasma citratado) - 4,85 ng/ml (N=30)

Valores esperados

LÍMITE SUPERIOR DE REFERENCIA

De una población de 244 individuos, se utilizó el IB10 sphingotest® D-Dimer para determinar el límite superior de referencia de la concentración de dímero D. Esta población incluía a individuos aparentemente sanos. El límite de referencia superior de percentil 95, utilizando heparina de litio como anticoagulante, es 446,8 UEF ng/ml. Cada laboratorio debe establecer un rango de referencia que represente la población de pacientes que se va a evaluar en sus instalaciones.

COMPARACIÓN DE MÉTODO

Se realizó un estudio de equivalencia entre el IB10 sphingotest® D-Dimer utilizando el analizador Nexus IB10 y el sistema Roche Cobas Integra. Se analizaron total de 197 muestras dentro de un intervalo de concentración de dímero D de 100 UEF ng/ml a 4000 ng/ml. La regresión de Passing-Bablok fue:

$$\text{IB10 sphingotest}^{\circledR} \text{ D-Dimer} = 1,21 (\text{dímero D Cobas Integra}) - 85,9 \text{ ng/ml}$$

Coeficiente de correlación, $r = 0,87$

BIBLIOGRAFÍA

1. Anderson FA, Wheeler HB, Goldger RJ et al. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatalities of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 1991;151:933-8.
2. Kyrle PA, Eichinger S. Deep vein thrombosis. *Lancet* 2005;365:1163-74.
3. Carson JL, Kelley MA, Duff A, et al. The clinical course of pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1992;326:1240-5.
4. Perrier A, Roy PM, Aujesky D, et al. Diagnosing pulmonary embolism in outpatients with clinical assessment, d dimer measurement, venous ultrasound, and helical computed tomography: a multicenter management study. *Am J Med* 2004;116:291-9.
5. Budzynski AJ, Marder VJ, Parker ME, et al. Antigenic markers of fragment DD, a unique plasmic derivative of human crosslinked fibrin. *Blood* 1979;54:794-804.
6. O'Shaughnessy, D Makris, M, Lillicrap D, eds. In: *Practical Hemostasis and Thrombosis*, 2nd ed. Oxford, UK: Blackwell Publishing Ltd; 2012.
7. Charles WF, Victor JM. A molecular model of plasmic degradation of crosslinked fibrin. *Semin Thromb Hemost* 1982;8:25-35.
8. Tholen DW, Linnet K, Kondratovich M et al. NCCLS. *Protocols for Determination of Limits of Detection and Limits of Quantitation; Approved Guideline*, NCCLS document EP17-A, Volume 24 Number 35, 2004.
9. McEnroe, RJ, Burnitt, MF, Powers, DM, et al. *CLSI Interference Testing in Clinical Chemistry; Approved Guideline – Second Edition*. CLSI Document EP17-A2, Volume 25 Number 27, 2005.
10. Tholen DW, Kallner A, Kennedy JW et al. *NCCLS. Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods: Approved Guideline-Second Edition*. NCCLS document EP5-A2, Volume 25 Number 27, 2004.

IB10 sphingotest® D-Dimer

Για τον ποσοτικό προσδιορισμό του Δ-διμερούς,
σε ανθρώπινο ολικό αίμα και πλάσμα με ηπαρίνη λιθίου και με κιτρικό άλας.

Επεξήγηση συμβόλων

	Σήμανση συμμόρφωσης CE
	Παρασκευαστής
	Αριθμός καταλόγου
	Ημερομηνία λήξης/Χρήση έως
	Αριθμός παρτίδας
	Ιατρική συσκευή για διαγνώσεις <i>in vitro</i>
	Συμβουλευτείτε τις οδηγίες χρήσης
	Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεταξύ 2°C και 8°C.
	Εξουσιοδοτημένος αντιπρόσωπος στην Ευρώπη
	Περιέχει επαρκή ποσότητα για < n > δοκιμασίες
	Να μην επαναχρησιμοποιείται
	Αριθμός σειράς
	Τοποθέτηση με την ετικέτα του δίσκου προς τα επάνω

IB10 sphingotest® D-Dimer

Για διαγνωστική χρήση *in vitro*

ΠΡΟΒΛΕΠΟΜΕΝΗ ΧΡΗΣΗ

Η IB10 sphingotest® D-Dimer είναι μια ταχεία ανοσολογική δοκιμασία σημείου φροντίδας (POC) για τον *in vitro* ποσοτικό προσδιορισμό των χιαστής σύνδεσης προϊόντων αποδόμησης του ινώδους που περιέχουν Δ-διμερές, σε ανθρώπινο ολικό αίμα ή πλάσμα, χρησιμοποιώντας η παρίνη λιθίου ή κιτρικό νάτριο ως αντιπηκτικό. Η δοκιμασία Δ-διμερούς προορίζεται για χρήση σε συνδυασμό με τον ανάλυτη Nexus IB10 και παρέχει ποσοτικά αποτελέσματα σε 20 λεπτά.

Αυτή η δοκιμασία προορίζεται αποκλειστικά για επαγγελματική χρήση και μπορεί να χρησιμοποιείται σε κεντρικά εργαστήρια νοσοκομείων καθώς επίσης και σε εναλλακτικές μονάδες φροντίδας, όπως τμήματα επειγόντων περιστατικών, μονάδες εντατικής θεραπείας και άλλους χώρους όπου διενεργούνται δοκιμασίες πλησίον του ασθενούς.

Οι προσδιορισμοί Δ-διμερούς βοηθούν στην ποσοτική εκτίμηση και αξιολόγηση των ασθενών που εμφανίζουν κλινικά συμπτώματα φλεβικής θρομβοεμβολής (ΦΘΕ) συμπεριλαμβανομένης της σοβαρά εξελισσόμενης διάχυτης ενδαγγειακής πήξης (ΔΕΠ), της πνευμονικής εμβολής (ΠΕ) και της εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης (ΕΒΦΘ). Οι τιμές στο ή κάτω από το άνω όριο αναφοράς ενός υγιούς πληθυσμού αποτελούν ισχυρό προγνωστικό δείκτη για τον αποκλεισμό της ΦΘΕ ως αιτίας των συμπτωμάτων.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΚΑΙ ΕΠΕΞΗΓΗΣΗ ΤΗΣ ΔΟΚΙΜΑΣΙΑΣ

Σύνοψη νόσου

Η ΦΘΕ είναι μια νόσος που περιλαμβάνει την ΕΒΦΘ και την ΠΕ και συνδέεται με σημαντική νοσηρότητα και θνησιμότητα.¹ Ωστόσο, περισσότερο από το 75% των ασθενών στους οποίους υπάρχει υποψία ΕΒΦΘ και οι οποίοι παραπέμπονται για συνήθεις κλινικές δοκιμές, συμπεριλαμβανομένου του υπερηχογραφήματος συμπίεσης κάτω άκρου, δεν έχουν ΕΒΦΘ.²

Η ΠΕ συνήθως προκύπτει από ΕΒΦΘ κάτω άκρου και περίπου 300.000 Αμερικανοί έχουν ένα θανατηφόρο επεισόδιο ΠΕ ετησίως, η πλειονότητα των οποίων πεθαίνουν ως αποτέλεσμα της αποτυχίας να γίνει σωστή και γρήγορη διάγνωση.³ Όπως και με την ΕΒΦΘ, το πρόβλημα που παραμένει είναι ότι οι περισσότεροι ασθενείς που παρουσιάζουν συμπτώματα δεν πάσχουν τελικά από κάποια θρομβοεμβολική διαταραχή. Επίσης, η οριστική διάγνωση της ΠΕ μπορεί να απαιτεί δαπανηρές και επεμβατικές διαδικασίες, συμπεριλαμβανομένης της αγγειογραφίας.⁴ Μια ταχεία και χαμηλού κόστους δοκιμασία για τον αποκλεισμό αυτών των διαταραχών (με υψηλή αρνητική προγνωστική αξία) είναι επιθυμητή προκειμένου να αποκλειστεί η ΦΘΕ από την πλειοψηφία των ασθενών που εμφανίζουν συμπτώματα αυτού του τύπου.

Δ-διμερές – ένας βιοδείκτης της θρομβωτικής/ινωδολυτικής δραστηριότητας

Τα Δ-διμερή είναι χιαστής σύνδεσης προϊόντα αποκοδόμησης του ινώδους (FDP) και η παρουσία τους στο ανθρώπινο αίμα συνιστά δείκτη ινωδολυτικής δραστηριότητας.⁵ Υπό κανονικές συνθήκες φυσιολογίας το αιμοστατικό σύστημα διατηρεί μια ισορροπία μεταξύ του σχηματισμού και της αποδόμησης (διάλυσης) των θρόμβων. Η αιμόσταση απαιτεί την αλληλεπίδραση των αιμοπεταλίων, των πηκτικών και ινωδολυτικών παραγόντων, του ενδοθηλίου, των φιλοφλεγμονώδων και αντιφλεγμονώδων μεσολαβητών και των λευκοκυττάρων. Η οδός της πήξης που καταλήγει στον σχηματισμό θρόμβου, ξεκινά από μια διαδικασία καταρράκτη που περιλαμβάνει πολλαπλές ενζυματικές μετατροπές των ανενεργών προδρόμων μορίων σε ενεργοποιημένα ένζυμα. Το τελικό βήμα αυτού του καταρράκτη ενίσχυσης έχει ως αποτέλεσμα η θρομβίνη να μετατρέπει το ινωδογόνο σε διαλυτά μονομερή ινώδους. Τα μονομερή του ινώδους πολυμερίζονται αυτόματα και οι τομείς Δ συνδέονται χιαστί ομοιοπολικά από τον ενεργοποιημένο παράγοντα XIII (XIIIa).⁶

Ο σχηματισμός θρόμβων εξισορροπείται από την ινωδόλυση που μεσολαβείται από την πλασμίνη. Ένα από τα τελικά προϊόντα αποκοδόμησης του χιαστής σύνδεσης ινώδους είναι ο ομοιοπολικά συνδεδεμένος τομέας Δ που αποκαλείται το θράυσμα ινώδους Δ-διμερούς. Αυτά τα διμερή βρίσκονται στους φρεσκοσχηματισμένους θρόμβους ινώδους καθώς επίσης και στα προϊόντα ινωδόλυσης.⁷

ΑΡΧΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ

Το σύστημα ανοσοχημείας Nexus Dx συνδυάζει τη χημεία με τη μικρορρευστονική και τη φυγοκεντρική ροή για την ταχεία προετοιμασία πλάσματος χωρίς κύτταρα από το ολικό αίμα που μπορεί στη συνέχεια να μετακινηθεί μέσω ενός καναλιού για να επανδατωθεί, να διαλυτοποιηθεί και να αναμειχθεί με λυοφιλιωμένα ανοσοσυμπλέγματα. Χρησιμοποιώντας συνδυασμό ενεργού ροής και τριχοειδούς δράσης, το δείγμα δοκιμής μετριέται ποσοτικά σε 20 λεπτά με στάθμη οπτικού σήματος ανάλογη προς τη συγκέντρωση του αναλύτη/των αναλυτών.

Μετά την προσθήκη του δείγματος ασθενούς, πραγματοποιείται ολόκληρη η δοκιμασία εντός του αναλυτή Nexus IB10, ο οποίος παρέχει τον έλεγχο της θερμοκρασίας του δίσκου, καθώς και της ακολουθίας, της φυγοκεντρικής ροής, της ανάμειξης, του χρόνου επώασης, της τελικής μέτρησης σήματος, της ποσοτικοποίησης και της αναφοράς των αποτελεσμάτων. Ο δίσκος δοκιμής περιλαμβάνει έναν θετικό εσωτερικό μάρτυρα για να εξασφαλίζεται ότι η δοκιμασία έχει εκτελεστεί σωστά. Κάθε παρτίδα βαθμονομείται για να εξασφαλιστεί η ελαχιστοποίηση της μεταβλητότητας από παρτίδα σε παρτίδα.

Η ειδική για την κάθε παρτίδα βαθμονόμηση, μαζί με πρόσθετες πληροφορίες όπως η ημερομηνία λήξης παρτίδας, περιλαμβάνονται σε μια ετικέτα κώδικα QR που είναι επικολλημένη σε κάθε δίσκο. Συνιστάται οι εξωτερικοί μάρτυρες να δοκιμάζονται σε κατάλληλα χρονικά διαστήματα για να επιβεβαιώνεται ότι η απόδοση του συστήματος και της παρτίδας δοκιμασίας είναι εντός των αποδεκτών ορίων.

ΑΝΤΙΔΡΑΣΤΗΡΙΑ

Η δοκιμασία IB10 sphingotest® D-Dimer περιέχει όλα τα απαιτούμενα αντιδραστήρια για την αξιολόγηση του επιπέδου Δ-διμερούς συμπεριλαμβανομένου του συζευγμένου με χρωστικές ουσίες μονοκλωνικού αντι-Δ-διμερούς αντισώματος, του συζευγμένου με βιοτίνη μονοκλωνικού αντι-Δ-διμερούς αντισώματος και της ακινητοποιημένης στρεπταβιδίνης στην περιοχή ανίχνευσης επί του δίσκου.

ΠΑΡΕΧΟΜΕΝΑ ΥΛΙΚΑ

Κάθε κουτί περιέχει τα ακόλουθα:

- 10 δίσκους IB10 sphingotest® D-Dimer, ο καθένας ατομικά σφραγισμένος σε μια θήκη αλουμινίου με αποξηραντικό.
- 10 δηγίες χρήσης.

ΥΛΙΚΑ/ΕΞΟΠΛΙΣΜΟΣ ΠΟΥ ΑΠΑΙΤΟΥΝΤΑΙ ΆΛΛΑ ΔΕΝ ΠΑΡΕΧΟΝΤΑΙ

1. Αναλυτής Nexus IB10 - Μοντέλο #BCA-IB10.
2. Διαθέσιμοι στο εμπόριο μάρτυρες Δ-διμερούς για εξωτερικό έλεγχο ποιότητας (QC). **Επικοινωνήστε με το τοπικό εμπορικό αντιπρόσωπο** για τα συνιστώμενα υλικά εξωτερικού ελέγχου ποιότητας ή σχετική τεχνική βοήθεια.
3. Πιστόλι πιπέτας βαθμονομημένο, επαναχρησιμοποιήσιμο, σταθερού ή μεταβλητού όγκου με υψηλή ακρίβεια και ορθότητα, ικανό να παρέχει 500 μL ολικού αίματος ή πλάσματος.
4. Ρύγχη πιπετών μίας χρήσης ικανά να δέχονται και να παρέχουν 500 μL ολικού αίματος ή πλάσματος.

ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΚΑΙ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΕΙΣ

- Μόνο για διαγνωστική χρήση *in vitro*.
- Ακολουθήστε προσεκτικά τις οδηγίες χρήσης.
- Πριν από τη δοκιμασία μαρτύρων ή δειγμάτων ασθενών, βεβαιωθείτε ότι το λογισμικό του αναλυτή είναι ενημερωμένο με την τελευταία έκδοση. Ανατρέξτε στο εγχειρίδιο Nexus IB10 για συγκεκριμένες οδηγίες.
- Φοράτε γάντια μίας χρήσης όταν χειρίζεστε δείγματα.
- Να χειρίζεστε τα δείγματα με προσοχή. Δείγματα και μεταχειρισμένοι δίσκοι δοκιμής θα πρέπει να αντιμετωπίζονται ως δυνητικά μολυσματικά και πρέπει να απορρίπτονται ως βιολογικά επικίνδυνο υλικό σύμφωνα με τους τοπικούς κανονισμούς.
- Πλύνετε σχολαστικά τα χέρια μετά τον χειρισμό.
- Το αποτέλεσμα που προκύπτει από τη δοκιμασία IB10 sphingotest® D-Dimer δεν παρέχει οριστική διάγνωση και πρέπει να ερμηνεύεται από ιατρό σε συνδυασμό με τα αποτελέσματα άλλων εργαστηριακών εξετάσεων σύμφωνα με τις τρέχουσες ιατρικές κατευθυντήριες γραμμές και τα κλινικά ευρήματα του ασθενούς.
- Φυλάξτε τη δοκιμασία στη σφραγισμένη θήκη μέχρι να είναι έτοιμη για χρήση.
- Μη χρησιμοποιείτε τη δοκιμασία εάν η θήκη έχει ζημιά ή το πώμα έχει σπάσει.
- Μη χρησιμοποιείτε τη δοκιμασία μετά την ημερομηνία λήξης που αναγράφεται στη θήκη.
- Πριν από τη χρήση, τοποθετήστε την κλειστή θήκη σε θερμοκρασία δωματίου (19 έως 25 °C/66 έως 77 °F) για τουλάχιστον 15 λεπτά.
- Πάντοτε, να δίνετε προσοχή στην καθαριότητα κατά το χειρισμό της δοκιμασίας. Αποφύγετε οποιαδήποτε μόλυνση από δακτυλικά αποτυπώματα ή ξένες ουσίες. Μη μολύνετε το σημείο εισόδου του καναλιού δείγματος.
- Μη ρίχνετε ή καταστρέφετε τον δίσκο δοκιμασίας.
- Ο δίσκος δοκιμασίας πρέπει να τοποθετηθεί με την πλευρά της ετικέτας προς τα επάνω, στη θήκη δίσκου του αναλυτή Nexus IB10 αμέσως μετά την έγχυση του δείγματος μέσα στον δίσκο.
- Μην αναποδογυρίζετε τον δίσκο.
- Η παρούσα δοκιμασία είναι ποσοτική. Ως εκ τούτου, δεν πρέπει να γίνεται οπτική ερμηνεία των αποτελεσμάτων.

ΑΠΟΘΗΚΕΥΣΗ ΚΑΙ ΣΤΑΘΕΡΟΤΗΤΑ

- Αποθηκεύστε την IB10 sphingotest® D-Dimer μεταξύ 2 και 8 °C (35 έως 46 °F) μέχρι την ημερομηνία λήξης που αναγράφεται πάνω στη θήκη.
- Η IB10 sphingotest® D-Dimer στη σφραγισμένη θήκη της είναι σταθερή στους 18 έως 30 °C/64 έως 86 °F για 30 ημέρες, αρκεί να μην έχει παρέλθει η ημερομηνία λήξης που αναγράφεται στη θήκη.

ΣΥΛΛΟΓΗ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΕΤΟΙΜΑΣΙΑ

- Η IB10 sphingotest® D-Dimer προορίζεται για χρήση με δείγματα ολικού αίματος και πλάσματος με ηπαρίνη λιθίου ή κιτρικό άλας.
- Συνιστάται τα δείγματα να υποβληθούν σε δοκιμασία το συντομότερο δυνατόν.
- Το ολικό αίμα πρέπει να υποβάλλεται στη δοκιμασία εντός 24 ωρών από τη συλλογή του.
- Τα δείγματα ολικού αίματος και πλάσματος μπορούν να μεταφερθούν και να αποθηκευτούν έως και 24 ώρες σε θερμοκρασία περιβάλλοντος.
- Τα δείγματα πλάσματος πρέπει να διατηρούνται σε κατάψυξη στους -20 °C (4 °F) ή χαμηλότερη θερμοκρασία, εάν απαιτείται μεγαλύτερη διάρκεια αποθήκευσης.
- Αφήστε τα δείγματα να ισορροπήσουν σε θερμοκρασία δωματίου (19 έως 25 °C/66 έως 77 °F) πριν από τη δοκιμασία.
- Για διαδοχικές δοκιμασίες του ίδιου ασθενούς θα πρέπει να χρησιμοποιείται ο ίδιος τύπος δείγματος (ολικό αίμα ή πλάσμα με κιτρικό άλας ή ηπαρίνη λιθίου).

ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ

Αναλυτής Nexus IB10

Συμβουλευτείτε το εγχειρίδιο χρήσης του αναλυτή Nexus IB10

Για την εγκατάσταση του αναλυτή, την εκκίνηση και πλήρεις οδηγίες χρήσης ανατρέξτε στην ενότητα **Εγχειρίδιο χρήσης αναλυτή Nexus IB10**. Ο χειριστής πρέπει να ανατρέξει στο εγχειρίδιο χρήσης πριν από τη χρήση για να εξοικειωθεί με τις κατάλληλες διαδικασίες λειτουργίας και ελέγχου ποιότητας.

ΔΙΕΝΕΡΓΕΙΑ ΕΛΕΓΧΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΡΥΘΜΙΣΗΣ ΔΙΣΚΟΥ

Κάθε φορά που ενεργοποιείται ο αναλυτής Nexus IB10, διενεργείται αυτόματα αυτοέλεγχος. Ο κωδικός QR σε κάθε δίσκο δοκιμασίας περιέχει πληροφορίες για τη βαθμονόμηση του δίσκου που ο αναλυτής διαβάζει αυτόματα κατά την εκτέλεση μιας δοκιμασίας.

ΔΙΕΝΕΡΓΕΙΑ ΕΛΕΓΧΟΥ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ ΜΕ ΕΞΩΤΕΡΙΚΟΥΣ ΜΑΡΤΥΡΕΣ

Ο κατασκευαστής συνιστά τη χρήση των διαθέσιμων στο εμπόριο μαρτύρων Δ-διμερούς, (ανατρέξτε στην ενότητα **Υλικά/εξοπλισμός που απαιτούνται αλλά δεν παρέχονται**). Βεβαιωθείτε ότι ο χειρισμός και η προετοιμασία των μαρτύρων Δ-διμερούς γίνεται σύμφωνα με τις αντίστοιχες οδηγίες χρήσης.

1. Βγάλτε μια κλειστή θήκη δοκιμασίας από το ψυγείο και τοποθετήστε τη σε θερμοκρασία δωματίου (19 έως 25 °C/66 έως 77 °F) για τουλάχιστον 15 λεπτά πριν από τη δοκιμασία.
2. Ανοίξτε τη θήκη και αφαιρέστε τον δίσκο δοκιμασίας.
3. Τοποθετήστε τον δίσκο δοκιμασίας πάνω σε μια επίπεδη επιφάνεια.
4. Στον αναλυτή Nexus IB10 πατήστε **New Analysis** (Νέα Ανάλυση).
5. Ο αναλυτής θα εκτελέσει ένα γενικό έλεγχο του συστήματος.
6. Πληκτρολογήστε το αναγνωριστικό εξωτερικού μάρτυρα (έως 14 χαρακτήρες μπορούν να χρησιμοποιηθούν για το αναγνωριστικό) ή εισαγάγετε το αναγνωριστικό εξωτερικού μάρτυρα χρησιμοποιώντας τον σαρωτή γραμμικώδικα.
7. Αναμείξτε το φιαλίδιο εξωτερικού μάρτυρα έλεγχου ποιότητας αναστρέφοντας απαλά το φιαλίδιο αρκετές φορές πριν από τη δειγματοληψία.
8. **Δοκιμασία δείγματος εξωτερικού μάρτυρα στην IB10 sphingotest® D-Dimer.**
 - Χρησιμοποιώντας μια πιπέτα ακριβείας (σταθερή ή ρυθμισμένη στα 500 µL) ανασύρατε αργά το καλά αναμεμειγμένο δείγμα εξωτερικού μάρτυρα έλεγχου ποιότητας μέσα στο ρύγχος της πιπέτας.
 - Τοποθετώντας το κωνικό ρύγχος της πιπέτας σε γωνία 45°, τρυπήστε το X στην κόκκινη κουκκίδα για να αποκαλύψετε το σημείο εισόδου του καναλιού δείγματος.
 - Αντλήστε σιγά σιγά το δείγμα εξωτερικού μάρτυρα μέσα στο στόμιο εφαρμόζοντας ελάχιστη αλλά συνεχόμενη δύναμη επί του

εμβόλου της πιπέτας.

- Αντλήστε το δείγμα μέχρι το πρώτο στοπ της πιπέτας, με ρυθμό που να επιτρέπει το υγρό να γεμίσει πλήρως το κανάλι και να εξαλείψει οποιαδήποτε πίεση επιστροφής θα μπορούσε να οδηγήσει σε πιτσίλισμα του δείγματος ή εισαγωγή φυσαλίδων αέρα.
- Πατήστε **OK** στην οθόνη του αναλυτή Nexus IB10.
- Όταν ανοίξει η θήκη του δίσκου, τοποθετήστε τον γεμάτο δίσκο δοκιμασίας στη θήκη και πατήστε **Run** (Εκτέλεση).
- Σε 20 λεπτά, ο αναλυτής Nexus IB10 θα εμφανίσει τα αποτελέσματα στην οθόνη.
- Τα αποτελέσματα θα εκτυπωθούν αυτόματα (αν έχετε προβεί σε αυτή την επιλογή κατά τη διάρκεια της εγκατάστασης) διαφορετικά πατήστε **Print** (Εκτύπωση).
- Όταν ολοκληρωθεί η δοκιμασία, αναλύστε και συγκρίνετε το αποτέλεσμα με την αναμενόμενη τιμή που αναφέρθηκε στις οδηγίες χρήσης του εξωτερικού μάρτυρα για το επίπεδο εξωτερικού μάρτυρα όπως μετρήθηκε χρησιμοποιώντας την IB10 sphingotest® D-Dimer.
- Αφαιρέστε τον δίσκο δοκιμασίας και απορρίψτε τον στο κατάλληλο δοχείο.
- Αν το αποτέλεσμα εξωτερικού μάρτυρα είναι εκτός του αναμενόμενου εύρους, ανατρέξτε στην ενότητα Ελέγχου ποιότητας παρακάτω.

Σημείωση: Εάν η δοκιμαστική λειτουργία ακυρωθεί πριν εμφανιστεί το αποτέλεσμα της δοκιμασίας, ο δίσκος της δοκιμασίας δεν μπορεί να επαναχρησιμοποιηθεί και θα πρέπει να απορριφθεί καταλλήλως.

ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ ΔΕΙΓΜΑΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΣΤΟΝ ΑΝΑΛΥΤΗ NEXUS IB10

1. Βγάλτε μια κλειστή θήκη δοκιμασίας από το ψυγείο και τοποθετήστε τη σε θερμοκρασία δωματίου (19 έως 25 °C/66 έως 77 °F) για τουλάχιστον 15 λεπτά.
2. Ανοίξτε τη θήκη και αφαιρέστε τον δίσκο δοκιμασίας.
3. Τοποθετήστε τον δίσκο δοκιμασίας πάνω σε μια επίπεδη επιφάνεια.
4. Στον αναλυτή Nexus IB10 πατήστε **New Analysis** (Νέα Ανάλυση).
5. Ο αναλυτής θα εκτελέσει ένα γενικό έλεγχο του συστήματος.
6. Πληκτρολογήστε το αναγνωριστικό ασθενούς (έως 14 χαρακτήρες μπορούν να χρησιμοποιηθούν για το αναγνωριστικό) ή εισαγάγετε το αναγνωριστικό ασθενούς χρησιμοποιώντας τον σαρωτή γραμμοκώδικα.
7. Αναμείξτε το δείγμα ασθενούς ολικού αίματος αναστρέφοντας απαλά τον σωλήνα αρκετές φορές πριν από τη δοκιμασία.
8. **Δοκιμασία δείγματος ασθενούς στην IB10 sphingotest® D-Dimer.**
 - Χρησιμοποιώντας μια πιπέτα ακριβείας (σταθερή ή ρυθμισμένη στα 500 μL) ανασύρατε αργά το καλά αναμεμειγμένο δείγμα ασθενούς μέσα στο ρύγχος της πιπέτας.
 - Τοποθετώντας το κωνικό ρύγχος της πιπέτας σε γωνία 45°, τρυπήστε το **X** στην κόκκινη κουκκίδα για να αποκαλύψετε το σημείο εισόδου του καναλιού δείγματος.
 - Αντλήστε σιγά σιγά το δείγμα ασθενούς μέσα στο στόμιο εφαρμόζοντας ελάχιστη αλλά συνεχόμενη δύναμη επί του εμβόλου της πιπέτας.
 - Αντλήστε το δείγμα μέχρι το πρώτο στοπ της πιπέτας, με ρυθμό που να επιτρέπει το υγρό να γεμίσει πλήρως το κανάλι και να εξαλείψει οποιαδήποτε πίεση επιστροφής θα μπορούσε να οδηγήσει σε πιτσίλισμα του δείγματος ή εισαγωγή φυσαλίδων αέρα.
 - Πατήστε **OK** στην οθόνη του αναλυτή Nexus IB10.
 - Όταν ανοίξει η θήκη του δίσκου, τοποθετήστε τον γεμάτο δίσκο δοκιμασίας στη θήκη και πατήστε **Run** (Εκτέλεση).
 - Σε 20 λεπτά, ο αναλυτής Nexus IB10 θα εμφανίσει τα αποτελέσματα στην οθόνη.
 - Τα αποτελέσματα θα εκτυπωθούν αυτόματα (αν έχετε προβεί σε αυτή την επιλογή κατά τη διάρκεια της εγκατάστασης) διαφορετικά πατήστε **Print** (Εκτύπωση).
 - Αφαιρέστε τον δίσκο δοκιμασίας και απορρίψτε τον στο κατάλληλο δοχείο.

Σημείωση: Εάν η δοκιμαστική λειτουργία ακυρωθεί πριν εμφανιστεί το αποτέλεσμα της δοκιμασίας, ο δίσκος της δοκιμασίας δεν μπορεί να επαναχρησιμοποιηθεί και θα πρέπει να απορριφθεί καταλλήλως.

ΕΡΜΗΝΕΙΑ ΤΩΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ

Η IB10 sphingotest® D-Dimer, αναφέρει τα αποτελέσματα σε μονάδες ισοδυνάμου Ινωδογόνου (FEU) ως ng/mL.

Το εύρος των συγκεντρώσεων Δ-διμερούς που αναφέρονται από τον αναλυτή Nexus IB10 είναι 100 ng/mL έως 4000 ng/mL. Αποτελέσματα κάτω ή πάνω από αυτό το εύρος θα εμφανίζονται ως «<100 ng/mL» ή «> 4000 ng/mL», αντίστοιχα.

Σημείωση: Άλλοι προσδιορισμοί Δ-διμερών μπορεί αναφέρουν τα αποτελέσματα σε μονάδες Δ-διμερών (D-DU). Είναι κοινώς αποδεκτό ότι 1 D-DU είναι ίση με 2 FEU.

Έλεγχος ποιότητας ΕΣΩΤΕΡΙΚΟΙ ΜΑΡΤΥΡΕΣ

Η ορθή εργαστηριακή πρακτική περιλαμβάνει τη χρήση των εξωτερικών μαρτύρων για να διασφαλιστεί η ορθή απόδοση της δοκιμασίας. Συνιστάται πριν από τη χρήση μιας νέας παρτίδας IB10 sphingotest® D-Dimer, να επιβεβαιώνεται η απόδοση της παρτίδας πραγματοποιώντας δοκιμασία με εξωτερικούς μάρτυρες (βλέπε ενότητα **Υλικά/εξοπλισμός που απαιτούνται αλλά δεν παρέχονται**) για να εξασφαλιστεί ότι η δοκιμασία θα δώσει το σωστό αποτέλεσμα. Η συχνότητα των δοκιμών ελέγχου ποιότητας θα πρέπει να καθορίζεται σύμφωνα με τις διαδικασίες ελέγχου ποιότητας του εκάστοτε εργαστηρίου. Μετά την επιβεβαίωση των αναμενόμενων αποτελεσμάτων, οι δίσκοι δοκιμασίας είναι έτοιμοι για χρήση με δείγματα ασθενών. Οι μάρτυρες πρέπει επίσης να χρησιμοποιούνται κάθε φορά που η εγκυρότητα των αποτελεσμάτων των δοκιμασιών είναι υπό αμφισβήτηση. Αν οι εξωτερικοί μάρτυρες δεν αποδίδουν τα αναμενόμενα, μη χρησιμοποιείτε την IB10 sphingotest® και επικοινωνήστε με τον τοπικό εμπορικό αντιπρόσωπο για τεχνική βοήθεια.

ΕΣΩΤΕΡΙΚΟΣ ΜΑΡΤΥΡΑΣ

Κάθε IB10 sphingotest® D-Dimer, έχει ενσωματωμένο θετικό διαδικαστικό μάρτυρα. Ο αναλυτής Nexus IB10 προσδιορίζει αυτόμata την παρουσία αυτού του μάρτυρα, επιβεβαιώνοντας κατ' αυτόν τον τρόπο ότι η δοκιμαστική λειτουργία απέδωσε ένα έγκυρο αποτέλεσμα. Αν ο μάρτυρας δεν σχηματιστεί ή αν δεν αναγνωρίζεται από τον αναλυτή, το αποτέλεσμα της δοκιμασίας θεωρείται «άκυρο» και η δοκιμασία πρέπει να επαναλαμβάνεται χρησιμοποιώντας ένα νέο δίσκο Δ-διμερούς.

ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ

Τα αποτελέσματα της IB10 sphingotest® D-Dimer πρέπει να χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με άλλα διαθέσιμα εργαστηριακά και κλινικά δεδομένα. Δεν συνιστάται η χρήση δειγμάτων με αντιπηκτικό ηπαρίνης λιθίου και κιτρικού άλατος από τον ίδιο ασθενή εναλλακτικά με την παρούσα δοκιμασία, λόγω του συντελεστή αραίωσης που εισάγεται κατά τη χρήση υγρού αντιπηκτικού κιτρικού άλατος.

Άλλες ουσίες ή/και παράγοντες που δεν αναφέρονται, π.χ. διαδικαστικά ή τεχνικά σφάλματα, ενδέχεται να παρεμποδίσουν τη δοκιμασία και να οδηγήσουν σε ανακριβή αποτέλεσματα.

Η Nexus Dx, Inc. προσφέρει προϊόντα για την προβλεπόμενη χρήση τους. Ανατρέξτε στο πληροφοριακό υλικό του συγκεκριμένου προϊόντος για τις δηλώσεις προβλεπόμενης χρήσης για κάθε προϊόν. Οι αξιώσεις του προϊόντος υπόκεινται σε αλλαγές. Οι ρητές και σιωπηρές εγγυήσεις της Nexus Dx, Inc (συμπεριλαμβανομένων των σιωπηρών εγγυήσεων εμπορευσιμότητας και καταλληλότητας) εξαρτώνται από την πιστή τήρηση των δημοσιευμένων οδηγιών της Nexus Dx, Inc. σχετικά με τη χρήση των προϊόντων της Nexus Dx Inc. Η Nexus Dx, Inc. δεν φέρει ευθύνη σε καμία περίπτωση για οποιαδήποτε έμμεση ή αποθετική ζημία.

Για τεχνική βοήθεια, παρακαλούμε επικοινωνήστε με τον τοπικό εμπορικό αντιπρόσωπο.

Χαρακτηριστικά απόδοσης

ΕΥΡΟΣ ΜΕΤΡΗΣΕΩΝ

Η IB10 sphingotest® D-Dimer, έχει αποδειχθεί ότι παρέχει μετρήσιμα αποτελέσματα σε επίπεδα Δ-διμερούς 100 FEU ng/mL έως 4000 FEU ng/mL.

ΑΝΑΛΥΤΙΚΗ ΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑ

Το όριο ανίχνευσης (LoD) της IB10 sphingotest® D-Dimer είναι 100 FEU ng/mL, το οποίο προσδιορίζεται σύμφωνα με την κατευθυντήρια γραμμή EP17-A του Ινστιτούτου Κλινικών και Εργαστηριακών Προτύπων (CLSI, πρώην NCCLS).⁸ Το ποσοστό των ψευδοθετικών (α) και ψευδοαρνητικών (β) αποτελεσμάτων είναι μικρότερο από 5%.

Το όριο ποσοτικοποίησης (LoQ) είναι η χαμηλότερη συγκέντρωση Δ-διμερούς που μπορεί να μετρηθεί αναπαραγώγιμα με συνολικό συντελεστή διακύμανσης το πολύ 15%. Προσδιορίστηκε ότι είναι 100 FEU ng/mL (συντελεστής διακύμανσης 6,7%).

ΔΙΑΣΤΑΥΡΟΥΜΕΝΗ ΑΝΤΙΔΡΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΟΥΣΙΕΣ ΠΑΡΕΜΒΟΛΗΣ

Φάρμακα

Τα ακόλουθα φάρμακα δοκιμάστηκαν για πιθανή παρεμβολή στην IB10 sphingotest® D-Dimer, (Πίνακας 1). Ο κατάλογος των φαρμάκων περιλαμβάνει κοινά συνταγογραφούμενα και μη συνταγογραφούμενα φάρμακα, καθώς και εκείνα που συνταγογραφούνται συχνά σε καρδιοπαθείς. Τα φάρμακα δοκιμάστηκαν σε συγκεντρώσεις που συνιστώνται στην εγκεκριμένη κατευθυντήρια γραμμή EP7-A2 «Έλεγχος παρεμβολών στην Κλινική Χημεία»⁹ του CLSI ή τουλάχιστον τρεις φορές την υψηλότερη συγκέντρωση που αναφέρθηκε μετά από μια θεραπευτική δόση. Δεν παρατηρήθηκε σημαντική παρεμβολή για τις μετρήσιες IB10 sphingotest® D-Dimer για τα φάρμακα που αναφέρονται στον παρακάτω πίνακα.

Πίνακας 1.

Φάρμακο	Φάρμακο	Φάρμακο
Ακεταμινοφαίνη	Καφεΐνη	Μεθυλντόπα
Ακετυλοσαλικυλικό οξύ (ασπιρίνη)	Καπτοπρίλη	Νιφεδιπίνη
Αλλοπουρινόλη	Διγοξίνη	Φαινυτοϊνη
Αμπικλίνη	Ντοπαμίνη	Θεοφυλλίνη
Ασκορβικό οξύ (βιταμίνη C)	Ερυθρομυκίνη	Βεραπαμίλη
Ατενολόλη	Φουροσεμίδη	

ΠΡΩΤΕΪΝΕΣ, ΠΕΠΤΙΔΙΑ ΚΑΙ ΕΝΔΟΓΕΝΕΙΣ ΟΥΣΙΕΣ

Οι ακόλουθες πρωτεΐνες, πεπτίδια και ενδογενείς ουσίες δοκιμάστηκαν για πιθανή διασταυρούμενη αντιδραστικότητα και παρεμβολή στην IB10 sphingotest® D-Dimer στη μέγιστη συγκέντρωση της υποδεικνυόμενης ουσίας (Πίνακας 2). Καμία ουσία δεν επέδειξε σημαντική διασταυρούμενη αντιδραστικότητα ή παρεμβολή χρησιμοποιώντας τη μέθοδο που προβλέπεται στο CLSI EP7-A2.

Πίνακας 2.

Ουσία	Μέγιστη συγκέντρωση
Πρωτεΐνες και πεπτίδια	
Ινωδογόνο	1000 ng/mL
Θραύσμα D	20 µg/mL
Θραύσμα E	20 µg/mL
Ενδογενείς ουσίες	
Λευκωματίνη	5 g/dL
Αιμοσφαιρίνη	0,1 g/dL
Ρευματοειδής παράγοντας (ΡΠ)	220 IU/mL
Κρεατινίνη	2 mg/dL
Χολερυθρίνη	2,5 mg/dL
Τριγλυκερίδια	0,5 g/dL
Ουρία	18 mg/dL
Χοληστερίνη	280 mg/dL
Βιοτίνη	400 ng/mL

ΦΑΙΝΟΜΕΝΟ ΑΓΚΙΣΤΡΟΥ

Δεν παρατηρήθηκε φαινόμενο αγκίστρου υψηλής δόσης για τις συγκεντρώσεις Δ-διμερούς έως 40.000 FEU ng/mL.

ΑΚΡΙΒΕΙΑ

Η ακρίβεια της δοκιμασίας IB10 sphingotest® D-Dimer, προσδιορίστηκε χρησιμοποιώντας δείγματα όπου σε φυσιολογικό ανθρώπινο πλάσμα προστέθηκε Δ-διμερές σε δύο συγκεντρώσεις (Πίνακας 3). Οι μετρήσεις μέσα στην ίδια ημέρα και οι μετρήσεις ολικής ακριβείας διεξήχθησαν σε δύο κύκλους ανά ημέρα, σε επαναλήψεις των 4 ανά κύκλο σε κάθε επίπεδο συγκέντρωσης κατά τη διάρκεια μιας περιόδου 15 ημερών για έναν συνολικό αριθμό 120 επαναλήψεων για κάθε επίπεδο συγκέντρωσης. Οι διακυμάνσεις και συντελεστές διακύμανσης (CV) ενός κύκλου συνολικά υπολογίστηκαν σύμφωνα με την κατευθυντήρια γραμμή CLSI EP5-A2.¹⁰

Πίνακας 3.

Δείγμα	Μέσος όρος (ng/mL)	Ακρίβεια στο πλαίσιο ενός κύκλου		Ολική ακρίβεια	
		Τυπική απόκλιση (ng/mL)	Συντελεστής διακύμανσης (%)	Τυπική απόκλιση (ng/mL)	Συντελεστής διακύμανσης (%)
1	452,6	30,1	6,7%	30,1	6,7%
2	843,9	72,6	8,6%	75,5	9,0%

ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΜΕΤΑΞΥ ΟΛΟΚΛΗΡΟΥ ΑΙΜΑΤΟΣ ΕΝΑΝΤΙ ΠΛΑΣΜΑΤΟΣ

Συγκριτικές μελέτες πραγματοποιήθηκαν χρησιμοποιώντας δείγματα ολικού αίματος και πλάσματος χρησιμοποιώντας ως αντιπρηκτικό είτε ηπαρίνη λιθίου είτε κιτρικό άλας. Κατά την πραγματοποίηση ανάλυσης παλινδρόμησης Passing-Bablok για τη σύγκριση των συγκεντρώσεων στο ολικό αίμα έναντι των αντίστοιχων συγκεντρώσεων στο πλάσμα από δείγματα ιδίου ατόμου, τα αποτελέσματα ήταν:

Ολικό αίμα με ηπαρίνη λιθίου (Li-Hep) = 1,03 (πλάσμα με Li-Hep) - 9,1 ng/mL (N=30)

Ολικό αίμα με κιτρικό = 1,04 (πλάσμα με κιτρικό) - 4,85 ng/mL (N = 30)

Αναμενόμενες τιμές

ΑΝΩ ΟΡΙΟ ΑΝΑΦΟΡΑΣ

Από έναν πληθυσμό 244 ατόμων, χρησιμοποιήθηκε η IB10 sphingotest® D-Dimer για να προσδιοριστεί το ανώτερο όριο αναφοράς συγκέντρωσης του Δ-διμερούς. Ο εν λόγω πληθυσμός περιελάμβανε φαινομενικά υγιή άτομα. Το άνω όριο αναφοράς 95ου εκατοστημορίου, χρησιμοποιώντας ηπαρίνη λιθίου ως αντιπρηκτικό, είναι 446,8 FEU ng/mL. Κάθε εργαστήριο πρέπει να καθορίσει ένα εύρος αναφοράς που αντιπροσωπεύει τον πληθυσμό ασθενών που πρόκειται να αξιολογηθεί στις εγκαταστάσεις του.

ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΜΕΘΟΔΩΝ

Διενεργήθηκε μελέτη ισοδυναμίας μεταξύ της δοκιμασίας IB10 sphingotest® D-Dimer, με χρήση του αναλυτή Nexus IB10 και του συστήματος δοκιμασίας Roche Cobas Integra. Ελέγχθηκε ένα σύνολο 197 δειγμάτων εντός εύρους συγκέντρωσης του Δ-διμερούς από 100 FEU ng/mL έως 4000 FEU ng/mL. Η παλινδρόμηση Passing-Bablok ήταν:

IB10 sphingotest® D-Dimer = 1,21 (Cobas Integra D-dimer) - 85,9 ng/mL

Συντελεστής συσχέτισης, $r = 0.87$

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

- Anderson FA, Wheeler HB, Goldger RJ et al. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatalities of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. Arch Intern Med 1991;151:933-8.
- Kyrle PA, Eichinger S. Deep vein thrombosis. Lancet 2005;365:1163-74.
- Carson JL, Kelley MA, Duff A, et al. The clinical course of pulmonary embolism. N Engl J Med 1992;326:1240-5.
- Perrier A, Roy PM, Aujesky D, et al. Diagnosing pulmonary embolism in outpatients with clinical assessment, d dimer measurement, venous ultrasound, and helical computed tomography: a multicenter management study. Am J Med 2004;116:291-9.
- Budzynski AJ, Marder VJ, Parker ME, et al. Antigenic markers of fragment DD, a unique plasmic derivative of human crosslinked fibrin. Blood 1979;54:794-804.
- O'Shaughnessy D Makris, M Lillicrap D, eds. In: Practical Hemostasis and Thrombosis, 2nd ed. Oxford, UK: Blackwell Publishing Ltd; 2012.
- Charles WF, Victor JM. A molecular model of plasmic degradation of crosslinked fibrin. Semin Thromb Hemost 1982;8:25-35.
- Tholen DW, Linnet K, Kondratovich M et al. NCCLS. Protocols for Determination of Limits of Detection and Limits of Quantitation; Approved Guideline, NCCLS document EP17-A, Volume 24 Number 35, 2004.
- McEnroe, RJ, Burnitt, MF, Powers, DM, et al. CLSI Interference Testing in Clinical Chemistry; Approved Guideline – Second Edition. CLSI Document EP17-A2, Volume 25 Number 27, 2005.
- Tholen DW Kallner A, Kennedy JW et al. NCCLS. Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods: Approved Guideline-Second Edition. NCCLS document EP5-A2, Volume 25 Number 27, 2004.

