

VIDAS® D-Dimer Exclusion II™ (DEX2)

IVD

VIDAS® D-Dimer Exclusion II™ jest automatycznym testem ilościowym w systemie VIDAS® do immunoenzymatycznego oznaczania produktów degradacji fibryny (FbDP) w ludzkim osoczu (z cytrynianem sodu) z wykorzystaniem techniki ELFA (metoda enzymoimmunofluorescencyjna).

VIDAS® D-Dimer Exclusion II™ jest testem zalecanym, w połączeniu z modelem oceny klinicznego prawdopodobieństwa, **do wykluczania zakrzepicy żył głębokich (ZZG) i zatorowości płucnej (ZP)** u pacjentów z podejrzeniem ZZG lub ZP.

VIDAS® D-Dimer Exclusion II™ jest testem zalecanym w ramach algorytmu decyzji klinicznej HERDOO2 (CDR) do oceny ryzyka nawrotu żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) u kobiet, u których wystąpiła pierwsza niesprowokowana ŻChZZ. Stratyfikacja ryzyka przy użyciu tego algorytmu decyzji klinicznej stanowi pomoc we wskazaniu długości trwania doustnego leczenia przeciwzakrzepowego.

WPROWADZENIE

Produkty rozpadu fibryny, które są wysoce heterogenną grupą rozpuszczalnych fragmentów, powstają na drodze dwóch, zachodzących jednocześnie, procesów fizjologicznych (1):

- Koagulacji, wynikającej z przekształcenia rozpuszczalnego fibrynogenu w nierozpuszczalną, stabilną formę fibryny pod wpływem działania trombiny i czynnika XIIIa,
- Fibrynolizy, wynikającej z rozpuszczenia skrzepu fibrynowego przez plazminę. Końcowym produktem tego procesu są D-Dimery (2).

Chociaż produkty rozpadu fibryny mają różną wielkość, charakteryzują się obecnością epitopów D-Dimer (1, 2). Z tego powodu, produkty rozpadu fibryny zwane są razem D-Dimerami. Test można wykonywać bezpośrednio w osoczu, ponieważ wykorzystuje on przeciwciała monoklonalne zdolne do rozpoznawania epitopów specyficznych dla fibryny bez reaktywności krzyżowej ze strony fibrynogenu oraz produktów jego rozkładu (1).

D-dimery odzwierciedlają obecność stabilnej formy fibryny, co sprawia, że marker ten jest przydatnym narzędziem w diagnostyce żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (3). Wysoka czułość testów D-Dimer z użyciem technik ELISA na obecność uformowanego skrzepu pokazuje, że są one szczególnie przydatne przy wykluczaniu żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (4, 5).

W połączeniu z oceną klinicznego prawdopodobieństwa, gdy stężenie D-Dimerów jest poniżej punktu odcięcia określonego na podstawie szczegółowych badań, możliwe jest bezpieczne wykluczenie zakrzepicy żył głębokich (ZZG) i/lub zatorowości płucnej (ZP) u pacjentów ambulatoryjnych (5–7). Przydatność kliniczna testów D-Dimer ELISA w diagnostyce ZZG i ZP przejawia się w znacznej redukcji ilości koniecznych testów inwazyjnych i jednoczesnej redukcji całościowych kosztów diagnostycznych (8, 9).

W przypadku pacjentów z podejrzeniem zatorowości płucnej użycie wartości odcięcia dostosowanej do wieku pacjenta, w porównaniu z pojedynczym klinicznym punktem odcięcia pozwala zmniejszyć liczbę wymaganych testów inwazyjnych (10).

D-Dimer nie jest specyficzny dla ZZG/ZP ze względu na kilka stanów fizjologicznych lub klinicznych, które mogą prowadzić do zwiększenia poziomu D-Dimerów, a nie są spowodowane niespodziewanym wystąpieniem zakrzepicy (na przykład operacje, urazy, infekcje, zapalenia, ciąża i choroby nowotworowe) (3). To sprawia, że D-Dimer jest mniej przydatny do wykluczania ZZG lub ZP u pacjentów hospitalizowanych ze względu na wysoki odsetek chorób współistniejących związanych z podwyższonym stężeniem D-Dimerów (5, 11). W pewnych sytuacjach mogą wystąpić niższe niż oczekiwane wyniki testu D-dimer, powodując fałszywie ujemne reakcje. Dlatego też nie jest bezpieczne użycie testu D-Dimer do wykluczania ZZG/ZP u chorych: z określonym wysokim prawdopodobieństwem klinicznym przed testem, z długo trwającymi objawami ZZG/ZP (dłużej niż jeden tydzień) lub w trakcie leczenia przeciwzakrzepowego (11, 12).

Test VIDAS® D-Dimer Exclusion II™ jest częścią algorytmu decyzji klinicznej HERDOO2, służącego do identyfikacji kobiet z nieprovokowaną ŻChZZ i wystarczająco niskim ryzykiem wystąpienia nawrotu ŻChZZ pozwalającym przerwać przyjmowanie antykoagulantów po zakończeniu krótkoterminowego leczenia (13).

Algorytm HERDOO2 ma zastosowanie w przypadku, gdy nie występuje żadne z poniższych kryteriów lub występuje tylko jedno z nich: 1) **H**yperpigmentation, **E**dema lub **R**edness (HER) (przebarwienie, obrzęk lub zaczerwienienie) po badaniu nóg; 2) **D**-dimer ≥ 250 ng/ml; 3) **O**besity (otyłość) (wskaźnik masy ciała ≥ 30 kg/m²); 4) **O**lder age (starszy wiek) (≥ 65 lat).

Międzynarodowe Towarzystwo Skaz Krwotocznych i Zakrzepicy (International Society of Thrombosis and Haemostasis, ISTH) sugeruje, że można bezpiecznie przerwać przyjmowanie antykoagulantów, jeśli ryzyko nawrotu ŻChZZ jest mniejsze niż 5% po upływie jednego roku od zakończenia leczenia przeciwzakrzepowego (14).

Badanie REVERSE II potwierdziło, że wskaźnik nawrotu ŻChZZ w skali roku był niższy od zalecanego przez ISTH, ponieważ wskaźnik nawrotu choroby u kobiet z pierwszą niesprowokowaną ŻChZZ i 0 lub 1 kryterium HERDOO2 wynosił w tym badaniu 3,0% (15).

ZASADA

Podstawą badania jest dwustopniowa enzymoimmunologiczna metoda kanapkowa, z końcowym odczytem fluorescencji (ELFA).

Pipetka SPR (SPR) służy jako faza stała z opłaszczonymi wewnątrz przeciwciałami monoklonalnymi anti-FbDP i jest jednocześnie urządzeniem pipetującym w trakcie wykonywania analizy. Odczynniki są gotowe do użycia i zawarte w szczelnie zamkniętych paskach testowych.

Wszystkie etapy reakcji przeprowadzane są automatycznie przez aparat. Medium reakcyjne jest kilkakrotnie, cyklicznie podciągane i wypuszczane z pipetki SPR.

Najpierw próbka jest pobierana przez pipetkę SPR, rozcieńczana, a następnie kilkakrotnie podciągana i wypuszczana z pipetki SPR. Antygen łączy się z przeciwciałami anti-FbDP opłaszczonymi wewnątrz pipetki SPR. Niezwiązane elementy są eliminowane podczas procesu płukania.

W drugim etapie koniugat zawierający fosfatazę alkaliczną znakowaną monoklonalnymi przeciwciałami anti-FbDP jest cyklicznie wprowadzany i wypuszczany z pipetki SPR i tworzy „kanpkę” z wcześniej powstałym kompleksem.

Niezwiązane elementy są eliminowane podczas procesu płukania. Podczas końcowego etapu wykrywania substrat (fosforan 4-metyloumbeliferylu) jest cyklicznie wprowadzany do pipetki SPR i z niej wypuszczany. Enzym koniugatu katalizuje hydrolizę tego substratu do produktu fluorescencyjnego (4-metyloumbeliferonu), którego fluorescencję mierzy się przy długości fali 450 nm. Intensywność fluorescencji jest proporcjonalna do stężenia antygeny obecnego w próbce.

Po zakończeniu badania wyniki obliczane są automatycznie przez aparat w odniesieniu do krzywej kalibracyjnej przechowywanej w pamięci, a następnie są drukowane.

ZAWARTOŚĆ ZESTAWU (60 TESTÓW) — PRZYGOTOWYWANIE ODCZYNNIKÓW:

60 pasków testowych DEX2 ^(a)	STR	Gotowe do użycia.
60 pipetek SPR DEX2 2 × 30	SPR	Gotowe do użycia. Wnętrze pipetek SPR opłaszczane jest monoklonalnymi immunoglobulinami anty FbDP (mysie).
Standard DEX2: Standard S1 ^(b) 2 × 2 ml (liofilizat)	S1	Rozpuścić w 2 ml wody destylowanej. Odczekać 5 min., a następnie wymieszać. Po rozpuszczeniu kalibrator zachowuje stabilność przez 28 dni w temperaturze 2–8 °C lub do upływu daty ważności zestawu, jeśli jest przechowywany w temperaturze -25 ± 6 °C (zamrozić niezwłocznie po rozpuszczeniu). Dopuszczalnych jest 5 cykli zamrażania/rozmarzania. Produkty degradacji fibryny uzyskane z ludzkiego osocza* rozcieńczone w buforze składającym się z glicyny-albuminy wołowej + środki konserwujące. Dane MLE wskazują stężenie w ng/ml (FEU) („Wartość dawki standardu (S1)”), a przedział ufności jako wartość „Wartość względna fluorescencji” („Zakres wartości RFV standardu (S1)”).
Kontrola DEX2: Kontrola C1 ^(b) 2 × 2 ml (liofilizat) Kontrola C2 ^(b) 2 × 2 ml (liofilizat)	C1 C2	Rozpuścić w 2 ml wody destylowanej. Odczekać 5 min., a następnie wymieszać. Po rozpuszczeniu kontrole zachowują stabilność przez 28 dni w temperaturze 2–8 °C lub do upływu daty ważności zestawu, jeśli są przechowywane w temperaturze -25 ± 6 °C (zamrozić niezwłocznie po rozpuszczeniu). Dopuszczalnych jest 5 cykli zamrażania/rozmarzania. Produkty degradacji fibryny uzyskane z ludzkiego osocza* rozcieńczone w buforze składającym się z glicyny-albuminy wołowej + środki konserwujące. Dane MLE wskazują przedział ufności w ng/ml (FEU) („Zakres wartości dawki kontroli C1” lub „Zakres wartości dawki kontroli C2”).
Rozcieńczalnik DEX2 ^(b) 1 × 5 ml (płyn)	R1	Gotowy do użycia. Bufor TRIS (0,05 mol/l, pH 7,4) + surowica cielęca + środki konserwujące.
Fabryczne dane, wymagane do skalibrowania testu: • dane MLE (Master Lot Entry) znajdujące się w zestawie Lub jako • kod paskowy MLE umieszczony na etykiecie opakowania.		
1 Ulotka techniczna zawarta w opakowaniu lub do pobrania na stronie: www.biomerieux.com/techlib .		

* Produkt został poddany testom i uznany za wolny od antygenu HBs, oraz przeciwciał przeciwko HIV1, HIV2 i HCV. Jednak ponieważ nie istnieje metoda mogąca zapewnić całkowitą pewność jeżeli chodzi o wykluczenie obecności tych patogenów, niniejszy produkt powinien być traktowany jako potencjalnie zakaźny. Z tego względu należy przestrzegać obowiązujących procedur bezpieczeństwa.

(a) **NIEBEZPIECZEŃSTWO****UWAGA**

H317 / H318 / EUH208 / P261 / P280 / P302 + 352 / P305 + P351 + P338

(b) **UWAGA**

H317 / EUH208 / P261 / P280 / P302 + P352

Zwroty określające zagrożenie

EUH208: Zawiera 2-metylo-2H-izotiazolin-3-on. Może powodować wystąpienie reakcji alergicznej.

H317: Może powodować reakcję alergiczną skóry.

H318: Powoduje poważne uszkodzenie oczu.

Zwroty określające środki ostrożności

P261: Unikać wdychania pyłu/dymu/gazu/mgły/par/rozpylonej cieczy.

P280: Stosować rękawice ochronne/odzież ochronną/ochronę oczu/ochronę twarzy.

P302 + P352: W PRZYPADKU DOSTANIA SIĘ NA SKÓRĘ: Umyć dużą ilością wody z mydłem.

P305 + P351 + P338: W PRZYPADKU DOSTANIA SIĘ DO OCZU: ostrożnie płukać wodą przez kilka minut. Wyjąć soczewki kontaktowe, jeżeli są i można je łatwo usunąć. Nadal płukać.

Więcej informacji znajduje się w Karcie Produktów Niebezpiecznych.

Pipetka SPR

Wnętrze pipetki SPR w czasie produkcji jest opłaszczane monoklonalnymi, mysimi immunoglobulinami anty-FbDP. Każda pipetka SPR jest oznaczona kodem DEX2. Z torebki należy wyjmować tylko potrzebną liczbę pipetek SPR, a potem **ją dokładnie zamknąć**.

Pasek testowy

Pasek testowy składa się z 10 zakrytych folią studzienek. Naklejka naklejona na folii zawiera kod kreskowy, który określa typ wykonywanego oznaczenia, numer serii i datę ważności testu. Aby ułatwić wprowadzenie badanej próbki do pierwszej studzienki, folia zakrywająca tę studzienkę jest perforowana. Ostatnia studzienka w każdym pasku to kuweta pomiarowa, w której wykonywany jest pomiar fluorescencji. Studzienki w centralnej części paska zawierają wymagane odczynniki.

Opis paska testowego DEX2

Studzienki	Odczynniki
1	Studzienka na próbkę.
2 - 3 - 4	Puste studzienki.
5	Koniugat: mysie, monoklonalne immunoglobuliny anty-FbDP wyznakowane fosfatazą alkaliczną w buforze TRIS (0,05 mol/l, pH 6,5) + surowica końska + środki konserwujące (400 µl).
6 - 7 - 9	Bufor płuczący: bufor TRIS (0,05 mol/l, pH 7,3) + chemiczne stabilizatory + środki konserwujące (600 µl).
8	Rozcieńczalnik: bufor TRIS (0,05 mol/l, pH 7,4) + surowica cielęca + chemiczne stabilizatory + środki konserwujące (600 µl).
10	Kuweta pomiarowa z substratem: fosforan 4-metyloumbeliferylu (0,6 mmol/l) + dietanolamina (DEA) (0,62 mol/l lub 6,6%, pH 9,2) + 1 g/l azydku sodu (300 µl).

WYPOSAŻENIE WYMAGANE LECZ NIE WCHODZĄCE W SKŁAD ZESTAWU

- Pipeta jednorazowa i/lub mikropipety do odmierzenia żądanej objętości.
- Rękawiczki jednorazowe bez talku.
- Informacje dotyczące innego wyposażenia i materiałów jednorazowych można znaleźć w instrukcji użytkownika aparatu.
- Aparaty z systemu VIDAS®.

OSTRZEŻENIA I ŚRODKI OSTROŻNOŚCI

- **Wyłącznie do zastosowania w diagnostyce *in vitro*.**
- **Wyłącznie do zastosowania profesjonalnego przez wykwalifikowany personel w laboratoriach klinicznych.**
- Zestaw ten zawiera produkty pochodzenia ludzkiego. Materiały, z których pozyskano kontrole i kalibratory zostały przebadane i uzyskały wyniki ujemne na obecność HIV1, HIV2, HCV i HBsAg. Żadne Jednakznane metody nie gwarantują całkowicie wykrycia czynników zakaźnych. Dlatego zaleca się, aby te produkty były traktowane jako potencjalnie zakaźne. Z tego powodu powinno się przestrzegać zasad bezpieczeństwa przy posługiwaniu się nimi (patrz „Laboratory biosafety manual” - WHO Geneva-Latest Edition).
- Zestaw zawiera produkty pochodzenia zwierzęcego. Wiedza o pochodzeniu i/lub o stanie sanitarnym zwierząt nie gwarantują całkowicie nieobecności czynników zakaźnych. Dlatego zaleca się, aby te produkty były traktowane jako potencjalnie zakaźne. Z tego powodu powinno się przestrzegać zasad bezpieczeństwa przy posługiwaniu się nimi (nie spożywać i nie wdychać).
- Nie używać pipetek SPR, jeśli torebka jest uszkodzona lub jeśli odkleiła się kolorowa naklejka z kodem testu na pipetce SPR.
- Nie używać uszkodzonych w widoczny sposób pasków STR (zniszczona folia albo plastik).
- Nie używać odczynników po upływie terminu ważności, który jest wskazany na etykiecie opakowania.
- Nie mieszać odczynników (lub materiałów zużywalnych) z różnych serii.
- **Używać rękawiczek bez talku**, ponieważ talk może powodować fałszywe wyniki w przypadku pewnych badań immunoenzymatycznych.
- Zestaw odczynników zawiera azydek sodu, który może reagować z ołowiem lub miedzią, prowadząc do tworzenia wybuchowych azydków metali. Jeżeli jakiś roztwór zawierający azydek sodowy jest usuwany do kanalizacji, odpływy powinny być opłukiwane wodą dla uniknięcia niekorzystnego wpływu na armaturę.

- **Należy zapoznać się z podanymi powyżej zwrotami wskazującymi rodzaj zagrożenia („H”) i zwrotami wskazującymi środki ostrożności („P”).**
- Zabrudzenia aparatu powinny być dokładnie wycierane przy użyciu roztworu detergentu lub przygotowanego, wybielającego roztworu zawierającego przynajmniej 0,5% podchlorynu sodu. Informacje dotyczące usuwania zabrudzeń znajdujących się wewnątrz lub na zewnątrz aparatu zawarte są w podręczniku obsługi. Nie wolno autoklawować substancji zawierających wybielacz.
- Aparaty wymagają regularnej konserwacji (instrukcje dotyczące działań zapobiegawczych i konserwacyjnych zawiera podręcznik obsługi).

WARUNKI PRZECHOWYWANIA

- Zestaw VIDAS® D-Dimer Exclusion II™ należy przechowywać w temp. 2–8 °C.
- **Nie zamrażać odczynników, oprócz rozpuszczonych standardów i kontroli.**
- **Wszystkie nieużywane odczynniki przechowywać w temp. 2–8 °C.**
- Po otwarciu zestawu należy sprawdzić, czy torebka z pipetkami SPR jest zabezpieczona i czy nie jest uszkodzona. Jeżeli jest uszkodzona, nie należy używać tych pipetek SPR.
- **Torebkę należy dokładnie zamykać, pamiętając, aby w środku pozostał osuszacz, który zapewni trwałość pipetek SPR. Tak zabezpieczony zestaw można dalej przechowywać w temperaturze 2–8 °C.**
- Przechowywanie w zalecanych warunkach gwarantuje stabilność wszystkich składników do terminu ważności podanego na etykiecie. W celu zapoznania się ze specjalnymi warunkami przechowywania należy zapoznać się z tabelą zawierającą dane o zawartości zestawu.

PRÓBKİ**Typy próbek i ich pobieranie**

- Pobrać krew metodą czystego nakłucia żyły **na cytrynian trójsodowy** (0,109 mol/l / 3,2% lub 0,129 mol/l / 3,8%) lub **CTAD** (cytrynian, teofilina, adenozylna i dipirydamol) przestrzegając właściwego stosunku antykoagulantu do krwi.
- Należy postępować zgodnie z zaleceniami producenta próbek dotyczącymi ich użycia.
- Pobieranie strzykawką nie jest zalecane ze względu na możliwość powstawania mikro-skrzepów w próbce.

Przygotowanie próbek

Bieżąca wersja dokumentu WHO/DIL/LAB/99.1 zawiera zalecenia dotyczące przygotowania próbek.

Probówki na próbki powinny być używane zgodnie z zaleceniami dostarczonymi przez ich producenta.

Etap przedanalizyczny, w tym przygotowanie próbek krwi, jest istotnym pierwszym krokiem podczas wykonywania analiz medycznych.

Zgodnie z dobrą praktyką laboratoryjną odpowiedzialność za poprawność niniejszego etapu spoczywa na kierowniku laboratorium.

Stabilność próbek

Próbki osocza oddzielone od osadu mogą być przechowywane przez 3 dni w temp. 2–8 °C. Jeżeli wymagane jest dłuższe przechowywanie, osocze można zamrozić w temp. -25 ± 6 °C na okres do 6 miesięcy; dopuszczalne są 2 cykle zamrażania/rozmarzania.

Rozmrażać osocze w temp. 37 °C przed wykonaniem oznaczenia.

Interferencje związane z próbka

Interferencje badano zgodnie z zaleceniami zawartymi w dokumencie CLSI EP7-A2.

Żaden z poniższych czynników nie ma znaczącego wpływu na wynik oznaczenia:

- hemoliza (po dodaniu znanej ilości hemoglobiny: do 300 µmol/l (monomer)),
- lipemia (po dodaniu znanej ilości lipidów: do 30 g/l w przeliczeniu na triglicerydy),
- bilirubinemia (po dodaniu znanej ilości bilirubiny: do 537 µmol/l),
- czynnik reumatoidalny: do 400 IU/ml (jednostki międzynarodowe na mililitr),
- ludzka albumina: do 60 g/l.

Jednakże, nie zaleca się badania próbek wykazujących wyraźną hemolizę, lipemię, żółtaczkę i jeśli jest to możliwe pobrać nową próbkę do oznaczenia.

Badano wpływ 51 substancji *in vitro*: nie zaobserwowano interferencji.

Lek	Badane stężenie	Lek	Badane stężenie	Lek	Badane stężenie
Acetaminofen	20 mg/dl	Cyklosporyna A	0,4 mg/dl	Chlorek litu	14 mg/dl
Kwas acetylosalicylowy = aspiryna	65 mg/dl	Eteksylan dabigatranu	18 mg/dl	L-tyroksyna	0,06 mg/dl
Allopurynol	4 mg/dl	Dekstran 75	2500 mg/dl	Nikotyna	0,1 mg/dl
Siarczan amikacyny	10,4 mg/dl	Diazepam	0,5 mg/dl	Nifedypina	0,04 mg/dl
Ampicylina	5 mg/dl	Digoksyna	0,0006 mg/dl	Sól sodowa penicyliny G	2500 U/dl
Apiksaban	0,6 mg/dl	Chlorowodorek D-L metylodopy	1,8 mg/dl	Pentobarbital	9 mg/dl
Kwas askorbinowy (witamina C)	6 mg/dl	Chlorowodorek dopaminy	0,1 mg/dl	Fenobarbital	10 mg/dl
Atenolol	1 mg/dl	Edoksaban	3,6 mg/dl	Fenytoina	5 mg/dl
Kofeina	6 mg/dl	Erytromycyna	6 mg/dl	Prymidon	4 mg/dl
Kaptopryl	0,5 mg/dl	Etanol	400 mg/dl	Chlorowodorek propranololu	0,2 mg/dl
Karbamazepina	3 mg/dl	Etosuksymid	25 mg/dl	Rywaroksaban	1,2 mg/dl
Chloramfenikol	5 mg/dl	Furosemid	6 mg/dl	Teofilina	4 mg/dl
Chlorowodorek chlordiazepoksydu	1,1 mg/dl	Siarczan gentamycyny	1 mg/dl	Mocznik	500 mg/dl
Chlorowodorek chloropromazyny	0,2 mg/dl	Heparynian litu	300 U/dl	Kwas moczowy	24 mg/dl
Cimetidine	2 mg/dl	Heparynian sodu	300 U/dl	Sól sodowa kwasu walproinowego	60 mg/dl
Cynaryzyna	3 mg/dl	Ibuprofen	50 mg/dl	Chlorowodorek werapamilu	0,2 mg/dl
Kreatynina	30 mg/dl	Lidokaina	1,2 mg/dl	Warfaryna	1 mg/dl

INSTRUKCJA UŻYTKOWANIA

Pełne instrukcje zawiera Podręcznik Użytkownika.

Wprowadzanie danych protokołu VIDAS® PTC i danych MLE

Przed pierwszym użyciem testu:

Za pomocą zewnętrznego czytnika kodów kreskowych zeskanować kody kreskowe (PTC i MLE) w następującej kolejności:

1. W zależności od rodzaju użytego aparatu zeskanować odpowiednie kody kreskowe PTC znajdujące się na końcu ulotki technicznej lub pobrać dane ze strony www.biomerieux.com/techlib. Umożliwia to wprowadzenie aktualnych danych protokołu VIDAS® PTC do oprogramowania aparatu.
2. Następnie zeskanować kod MLE z etykiety na opakowaniu.

Przed użyciem nowej serii odczynników:

Przed wykonaniem badań za pomocą zewnętrznego czytnika kodów kreskowych zeskanować kod MLE znajdujący się na etykiecie opakowania.

Uwaga: dane wzorcowe serii (MLE) wprowadza się raz dla każdej serii odczynników.

Dane MLE można wprowadzać **ręcznie lub automatycznie**, w zależności od aparatu (patrz podręcznik obsługi).

Kalibracja

Kalibracja przy użyciu **standardu** znajdującego się w zestawie musi być przeprowadzona po otrzymaniu nowej serii odczynników, ale dopiero po wprowadzeniu danych MLE. Kalibrację należy przeprowadzać **co 28 dni**. Dzięki tej operacji uzyskuje się krzywe kalibracyjne specyficzne dla danego urządzenia, operacja ta również pozwala skompensować ewentualne, niewielkie odchylenia sygnału, aż do upłynięcia daty ważności zestawu.

Standard oznaczony jako S1 powinien być badany **w duplecie** (patrz Instrukcja Użytkownika).

Wartość RFV standardu „Relative Fluorescence Value” musi mieścić się w wyznaczonym przedziale. Jeżeli tak nie jest, należy ponownie wykonać kalibrację.

Kontrole w zestawie

Dwie kontrole znajdują się w każdym zestawie VIDAS® D-Dimer Exclusion II™. Kontrole muszą być nastawiane po otwarciu każdego nowego opakowania testu w celu sprawdzenia jakości odczynników. Kontrole muszą zostać oznaczone także podczas każdej kalibracji. Aparat będzie w stanie sprawdzić wartość kontroli tylko wtedy, gdy kontrole oznaczane będą jako C1 i C2.

Jeżeli wyniki kontroli nie mieszczą się w zakresach wartości oczekiwanych, niemożliwe jest zatwierdzenie wyników pacjenta.

Procedura

1. Wyjąć zestaw z miejsca przechowywania w temperaturze 2–8 °C i wyjąć z opakowania potrzebne odczynniki. Torebkę z pipetkami SPR należy ponownie dokładnie zamknąć i umieścić zestaw z powrotem w temperaturze 2–8 °C. Odczynniki mogą być użyte bezpośrednio po wyjęciu z lodówki.
2. Użyć po jednym pasku testowym „DEX2” i jednej pipetce SPR „DEX2” dla każdej próbki, kontroli lub standardu, które będą badane. Należy zwrócić uwagę, by po wyjęciu odpowiedniej liczby pipetek, torebka z pipetkami SPR była stale, szczelnie zamknięta.
3. Test jest oznaczony kodem „DEX2” w aparacie. Standard musi być oznaczony jako „S1” i badany w duplecie. Jeżeli testowane są kontrole, powinny być oznaczone jako „C1” oraz „C2” i badane pojedynczo.
4. Jeśli to konieczne, w celu uzyskania klarownej próbki należy ją odwirować.
5. W celu zapewnienia jak najlepszej powtarzalności wyników należy wymieszać standard, kontrole i próbki (oddzielone od osadu) przy użyciu mieszadła typu Vortex.
6. W celu otrzymania optymalnych wyników należy zapoznać się z informacjami w części **PRÓBKİ**.
7. Przed pipetowaniem upewnić się, że próbki, kalibratory, kontrole i rozcieńczalnik nie zawierają bąbelków powietrza.
8. Dla tego testu objętość testowa kalibratora, kontroli i próbki wynosi 200 µl.
9. Umieścić paski testowe „DEX2” i pipetki SPR „DEX2” w odpowiednich miejscach w aparacie. Sprawdzić, czy kolorowe naklejki z kodem testu na pipetkach SPR zgadzają się z analogicznymi kodami umieszczonymi na paskach testowych.
10. **Niezwłocznie rozpocząć badanie** zgodnie z Instrukcją Użytkownika. Wszystkie etapy badania są przeprowadzane przez aparat.
11. Po zakończeniu pipetowania ponownie zamknąć folię i umieścić w wymaganej temperaturze.
12. Badanie zostanie wykonane w ciągu około 20 minut. Po zakończeniu badania wyjąć paski testowe i pipetki SPR z aparatu.
13. Wyrzucić zużyte pipetki SPR i paski do odpowiedniego pojemnika.

KONTROLA JAKOŚCI

Dodatkowe kontrole jakości przeprowadzić zgodnie z lokalnymi przepisami prawnymi lub wymogami związanymi z certyfikacją, a także wymaganiami zdefiniowanymi w ramach laboratoryjnej procedury kontroli jakości.

WYNIKI I INTERPRETACJA

Po zakończeniu badania komputer automatycznie analizuje wyniki. Wyniki obliczane są w oparciu o krzywą kalibracyjną przechowywaną w pamięci aparatu (4-parametrowy model logistyczny) i następnie drukowane. Stężenia D-Dimerów wyrażane są w ng/ml jednostki odpowiadającej fibrynogenowi (FEU).

Test VIDAS® D-Dimer Exclusion II™ został skalibrowany na podstawie wewnętrznego panelu ludzkiego osocza, którego stężenia zostały zmierzone wcześniej przy użyciu zestawu VIDAS® D-Dimer Exclusion™ (nr kat. 30 442). Produkt i nr kat. (30 442) nie jest już sprzedawany.

Próbki o stężeniu D-dimerów powyżej 10 000 ng/ml (FEU) mogą być oznaczone ponownie po rozcieńczeniu ich 1/5 rozcieńczalnikiem zawartym w zestawie. **Jeśli współczynnik rozcieńczenia wprowadzono podczas tworzenia listy roboczej, wynik będzie przeliczony automatycznie przez aparat. Jeśli nie wprowadzono współczynnika rozcieńczenia, wyniki należy pomnożyć przez współczynnik rozcieńczenia, aby uzyskać stężenie próbek.**

Opis wartości odcięcia odpowiadającej decyzjom klinicznym

- **Wykluczenie ZZG i ZP w połączeniu z oceną klinicznego prawdopodobieństwa.**

W przypadku zakrzepicy żył głębokich **wartość odcięcia wynosi 500 ng/ml.**

W przypadku zatorowości płucnej **wartość odcięcia wynosi 500 ng/ml** lub jest dostosowana do wieku pacjenta w następujący sposób:

- **< 50 lat: wartość odcięcia 500 ng/ml**
- **≥ 50 lat: wiek × 10 ng/ml** (przykład: wartość odcięcia 650 ng/ml dla 65 lat)

W przypadku wartości odcięcia odpowiadającej decyzjom klinicznym równej 500 ng/ml wynik testu D-Dimer ≥ 500 ng/ml (FEU) jest uznany za dodatni, a wynik < 500 ng/ml (FEU) — za ujemny.

W przypadku wartości odcięcia dostosowanej do wieku pacjenta wynik testu D-Dimer ≥ wartości odcięcia skorygowanej względem wieku jest uznany za dodatni, a wynik < wartości odcięcia skorygowanej względem wieku — za ujemny.

- **Pomoc w ocenie wskaźnika nawrotu ŻChZZ u kobiet, u których występuje pierwsza niesprowokowana ŻChZZ, w celu wskazania długości trwania doustnego leczenia przeciwzakrzepowego.**

Wartość odcięcia w przypadku algorytmu decyzji klinicznej HERDOO2 wynosi **250 ng/ml**. Kobiety, u których występuje pierwsza niesprowokowana ŻChZZ, poddane doustnemu leczeniu przeciwzakrzepowemu są uznane za dodatnie (1 punkt w ramach algorytmu decyzji klinicznej) na podstawie wyniku testu VIDAS® D-Dimer Exclusion II™ ≥ 250 ng/ml i ujemne (0 punktów w ramach reguły decyzji klinicznej) na podstawie wyniku testu < 250 ng/ml.

OGRANICZENIA METODY

- Interferencje mogą być spotykane w pewnych osoczach zawierających przeciwciała skierowane przeciwko składnikom odczynników. Z tego powodu wyniki powinny być interpretowane w porównaniu z historią choroby pacjenta (kliniczne prawdopodobieństwo) i wynikami innych badań.

- Dane dotyczące oceny klinicznej uzyskano z populacji pacjentów ambulatoryjnych. Wyniki ujemne nie powinny być brane pod uwagę w przypadku pacjentów hospitalizowanych, ponieważ wyniki testu D-Dimer są wyższe u pacjentów hospitalizowanych ze względu na długotrwałe leżenie, choroby przewlekłe, leczenie pooperacyjne oraz inne nietypowe warunki podnoszące poziom D-dimerów. Z tego powodu, wyniki oceny klinicznej nie powinny być ekstrapolowane na populacji pacjentów hospitalizowanych.
- Uzyskanie wyniku testu VIDAS® D-Dimer Exclusion II™ poniżej dolnego limitu detekcji wynoszącego 45 ng/ml spowodowane jest najczęściej błędem przedlaboratoryjnym lub nieprawidłową obsługą techniczną aparatu. W związku z tym badanie należy powtórzyć. W celu uzyskania pomocy należy skontaktować się z Działem Obsługi Klienta.
- Algorytm HERDOO2: w przypadku kobiet po okresie menopauzy (≥ 50 lat) z kryterium 0 lub 1 reguły HERDOO2, które przerwały doustne leczenie antykoagulantami (n = 162), wskaźnik nawrotu wyniósł 5,7% (95% PU 2,6–10,9%) (15). Mając na uwadze fakt, że ISTH sugeruje, iż można bezpiecznie przerwać przyjmowanie antykoagulantów, jeśli wskaźnik nawrotu jest niższy niż 5% po upływie jednego roku od zaprzestania leczenia (14), tym ważniejsze jest, aby klinicyści uwzględniali historię kliniczną pacjentów w tej grupie przed podjęciem jakichkolwiek decyzji.

WARTOŚCI REFERENCYJNE

W badaniu przeprowadzonym na 215 osoczach pobranych na cytrynian i pochodzących od dawców krwi, 90% wyników było poniżej 500 ng/ml (FEU).

Zalecane jest, aby każde laboratorium ustaliło swoje własne zakresy wartości spodziewanych na podstawie starannie wyselekcjonowanej populacji.

WIARYGODNOŚĆ

Badania przeprowadzone przy użyciu testu VIDAS® D-Dimer Exclusion II™ dały następujące wyniki:

Zakres pomiarowy

Zakres pomiarowy ilościowego testu VIDAS® D-Dimer Exclusion II™ wynosi od 45 ng/ml (FEU) do 10 000 ng/ml (FEU) (górną granicą oznaczalności).

Liniowość

Liniowość testu została wyznaczona badając próbki osocza zgodnie z zaleceniami zawartymi w dokumencie CLSI EP6-A. Otrzymane wyniki pokazały, że test VIDAS® D-Dimer Exclusion II™ jest liniowy od 45 do 10 000 ng/ml (FEU). Jakkolwiek, w przypadku kilku pojedynczych próbek, test VIDAS® D-Dimer Exclusion II™ może być nieliniowy z powodu efektu matrycy.

Granica wykrywalności

Definiowana jako najmniejsze stężenie D-dimerów, które różni się w znaczący sposób od stężenia zero z ryzykiem α równym 5%: **< 45 ng/ml (FEU)**. Wyniki granicy wykrywalności określono zgodnie z normą CLSI EP17-A.

Effekt haka

Nie natrafiono na efekt haka przy stężeniu D-Dimerów do 400 000 ng/ml (FEU).

Swoistość

Interferencje badano zgodnie z zaleceniami zawartymi w dokumencie CLSI EP7-A2.

Czynnik interferujący	Stężenie (próbki wzbogacone)	Reakcja krzyżowa
Fibrynogen	≤ 10 g/l	Nie
Produkty degradacji fibrynogenu X	≤ 10 µg/ml	Nie
Produkty degradacji fibrynogenu Y	≤ 10 µg/ml	Nie
Produkty degradacji fibrynogenu D	10–100 µg/ml	Tak*

*: tak wysokie poziomy produktów degradacji fibrynogenu D nie występują w populacji docelowej chorych z podejrzeniem ŻChZZ (żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej). Mogą być one obserwowane u pacjentów otrzymujących terapeutycznie leki trombolityczne (16).

Uwaga: Swoistość dwóch przeciwciał użytych w tym teście nie była testowana w stosunku do produktów degradacji fibrynogenu E, zatem reakcji krzyżowych nie można wykluczyć.

Precyzja

Testowano trzy próbki w duplikacie w 40 różnych cyklach (2 powtórzenia dziennie) na 2 seriach odczynników w 3 ośrodkach (n = 240).

Powtarzalność (dokładność w cyklu), odtwarzalność pomiędzy seriami były obliczone przy użyciu poniższego protokołu, opartego na zaleceniach zawartych w dokumencie CLSI EP5-A2:

Próbka	Średnie stężenie ng/ml (FEU)	Powtarzalność		Odtwarzalność pomiędzy seriami	
		Odchylenie standardowe	CV (%)	Odchylenie standardowe	CV (%)
Próbka 1	277,97	6,88	2,5	18,25	6,6
Próbka 2	544,14	11,05	2,0	32,13	5,9
Próbka 3	7788,88	113,83	1,5	468,18	6,0

Porównanie z innymi metodami

Badanie nr 1:

328 świeżych cytrynianowych próbek osocza, które uzyskano w ramach rutynowej działalności laboratoriów (jednego z Europy i dwóch z Ameryki Północnej), badano przy użyciu dwóch serii testu VIDAS® D-Dimer Exclusion II™ i pięciu serii testu VIDAS® D-Dimer Exclusion™ zgodnie z zaleceniami zawartymi w dokumencie CLSI EP9-A2. Zakres stężeń D-dimerów w badanych próbkach wynosił od 58,46 do 9594,96 ng/ml (FEU). Uzyskano następujące wyniki:

• Regresja Passing & Bablok i współczynnik korelacji (r):

Lokalizacja	n	Krzywa	Przecięcie	r
Europa	Ośrodek nr 1	158	-41,96	0,991
Ameryka Północna	Ośrodek nr 2	43	-10,31	0,988
	Ośrodek nr 3	125	-43,18	0,989
Wszystkie	326*	1,19	-34,92	0,987

*2 wyniki statystycznie skrajne nie były brane pod uwagę w obliczeniach.

Badanie nr 2:

378 osoczy cytrynianowych, które uzyskano w ramach rutynowej działalności ośrodka w Europie, badano przy użyciu dwóch serii testu VIDAS® D-Dimer Exclusion II™ i dwóch serii testu VIDAS® D-Dimer Exclusion™ zgodnie z zaleceniami zawartymi w dokumencie CLSI EP9-A2. Zakres stężeń D-dimerów w badanych próbkach wynosił od 46,70 do 9913,53 ng/ml (FEU). Uzyskano następujące wyniki:

• Regresja Passing & Bablok, i współczynnik korelacji (r):

Ośrodek nr 4	n	Krzywa	Przecięcie	r
Europa	374*	1,09	-29,35	0,991

*4 wyniki statystycznie skrajne nie były brane pod uwagę w obliczeniach

Podsumowując, te dwa badania pokazują, że **średni współczynnik kierunkowy krzywej regresji (Slope)** pomiędzy testem VIDAS® D-Dimer Exclusion II™ a testem VIDAS® D-Dimer Exclusion™ wynosi 1,14, a w zależności od serii testu waha się między 1,09 a 1,19.

Ocena kliniczna

Ocena kliniczna przy użyciu testu VIDAS® D-Dimer Exclusion II™ w połączeniu z oceną pacjenta pod kątem klinicznego prawdopodobieństwa przed testem do wykluczenia ŻChZZ (żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej)

Badania zostały wykonane przy użyciu 315 zamrożonych próbek od pacjentów **klinicznie scharakteryzowanych w poprzednich prospektywnych badaniach klinicznych** (17, 18).

Całkowita częstość występowania ŻChZZ w całości badanej populacji wynosi 23,5% (74/315). Czułość, swoistość, ujemna wartość predykcyjna (NPV) i dodatnia wartość predykcyjna (PPV) używające klinicznej wartości odcięcia wynoszącej 500 ng/ml (FEU) są podsumowane poniżej z odpowiednim 95% przedziałem ufności (PU).

		Pacjenci z podejrzeniem ŻChZZ		
		Niskie i średnie prawdopodobieństwo przed testem n = 303	Wysokie prawdopodobieństwo przed testem n = 12	Wszystkie prawdopodobieństwa n = 315
% czułości (95% PU*)	VIDAS® D-Dimer Exclusion II™	100% (94,2–100)	100% (73,5–100)	100% (95,1–100)
	VIDAS® D-Dimer Exclusion™	100% (94,2–100)	100% (73,5–100)	100% (95,1–100)
% swoistości (95% PU*)	VIDAS® D-Dimer Exclusion II™	35,7% (29,6–42,1)	N/D	35,7% (29,6–42,1)
	VIDAS® D-Dimer Exclusion™	37,8% (31,6–44,2)	N/D	37,8% (31,6–44,2)
% NPV (95% PU*)	VIDAS® D-Dimer Exclusion II™	100% (95,8–100)	N/D	100% (95,8–100)
	VIDAS® D-Dimer Exclusion™	100% (96,0–100)	N/D	100% (96,0–100)
% PPV (95% PU*)	VIDAS® D-Dimer Exclusion II™	28,6% (22,7–35,1)	100% (73,5–100)	32,3% (26,3–38,8)
	VIDAS® D-Dimer Exclusion™	29,2% (23,2–35,9)	100% (73,5–100)	33,0% (26,9–39,6)

* 95% PU obliczono z zastosowaniem dokładnej metody

Badanie zgodności pomiędzy dwiema metodami (VIDAS® D-Dimer Exclusion II™ i VIDAS® D-Dimer Exclusion™) i **oceną kliniczną** przedstawiono poniżej (n = 315 zamrożonych próbek):

			Ocena kliniczna	
VIDAS® D-Dimer Exclusion II™	VIDAS® D-Dimer Exclusion™	Wszystkie próbki	UJEMNY (BRAK ŻChZZ)	DODATNI (ŻChZZ)
< 500 ng/ml	< 500 ng/ml	85	85	0
	≥ 500 ng/ml	1	1	0
≥ 500 ng/ml	< 500 ng/ml	6	6	0
	≥ 500 ng/ml	223	149	74
Wszystkie próbki		315	241	74

Nie ma znaczącej różnicy przy poziomie ryzyka 5% pomiędzy czułością i swoistością obydwu testów.

Analiza retrospektywna z zastosowaniem wartości odcięcia dostosowanej do wieku pacjenta została przeprowadzona u pacjentów z podejrzeniem zatorowości płucnej (ZP) przy niskim i średnim prawdopodobieństwie przed testem. Wśród tych pacjentów występowanie ZP określono na 20,5% (62/303). Czulość, swoistość, ujemna wartość predykcyjna (NPV) i dodatnia wartość predykcyjna (PPV) używające klinicznej wartości odcięcia dostosowanej do wieku pacjenta są podsumowane poniżej z odpowiednim 95% przedziałem ufności (PU).

	Pacjenci z podejrzeniem ZP
	Niskie i średnie prawdopodobieństwo przed testem n = 303
% czulości (95% PU*)	100% (94,2–100)
% swoistości (95% PU*)	40,2% (34,3–46,5)
% NPV (95% PU*)	100% (96,3–100)
% PPV (95% PU*)	30,1% (24,2–36,7)

* PU: przedział ufności

W przypadku testu VIDAS® D-Dimer Exclusion II™ swoistość obliczona z użyciem wartości odcięcia dostosowanej do wieku pacjenta jest znacznie wyższa niż swoistość obliczona z użyciem klinicznej wartości odcięcia wynoszącej 500 ng/ml (FEU). Nie ma znaczącej różnicy przy poziomie ryzyka 5% pomiędzy czulością obliczoną z użyciem wartości odcięcia dostosowanej do wieku pacjenta i swoistością obliczoną z użyciem klinicznej wartości odcięcia wynoszącej 500 ng/ml (FEU).

Ocena kliniczna przy użyciu testu VIDAS® D-Dimer Exclusion™ w połączeniu z oceną klinicznego prawdopodobieństwa przed testem

❖ Do wykluczania ZŻG

Zamrożone próbki pochodzące od pacjentów biorących udział w **wieloośrodkowych badaniach kohortowych** (19) zostały użyte, aby potwierdzić przydatność diagnostyczną testu VIDAS® D-Dimer Exclusion™ do wykluczania rozpoznania zakrzepicy żył głębokich (ZŻG).

W trzech szpitalach, w trakcie prowadzenia badania, oceniano kolejno zakwalifikowanych pacjentów ambulatoryjnych (n = 556) z pierwszym epizodem podejrzenia ZŻG. Korzystając z modelu Wellsa do oceny prawdopodobieństwa wystąpienia ZŻG pacjentów zakwalifikowano do grup posiadających wysokie, średnie lub niskie prawdopodobieństwo przed testem (PTP) wystąpienia ZŻG (20).

Testy VIDAS® D-Dimer Exclusion™ wykonano bez wiedzy o wynikach oceny klinicznego prawdopodobieństwa PTP i oceny klinicznej pacjentów, od których próbki pochodziły. Użyto klinicznej wartości odcięcia wynoszącej 500 ng/ml (FEU).

Wynik D-dimerów ≥ 500 ng/ml (FEU) uznano za dodatni, a wynik < 500 ng/ml (FEU) — za ujemny.

Podczas badania pacjenci zostali podzieleni w zależności od oceny klinicznego prawdopodobieństwa przed testem (PTP). Pacjenci z ujemnym wynikiem D-dimerów i niskim lub średnim klinicznym prawdopodobieństwem wystąpienia ZŻG bez dalszej diagnostyki byli obserwowani przez około 3 miesiące w celu sprawdzenia, czy nie wystąpi u nich ZŻG. Pacjentom z dodatnim wynikiem D-dimerów lub wysokim prawdopodobieństwem klinicznym wykonano uciskową próbę ultrasonograficzną (UPU).

Całkowita częstość występowania zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) w całości badanej populacji wynosiła 10,1% (56/556). Jedna próbka z badanej populacji nie została badana z powodu zbyt małej objętości osocza. Podsumowanie czulości, swoistości i ujemnej wartości predykcyjnej (NPV) testu VIDAS® D-Dimer Exclusion™ przy użyciu klinicznej wartości odcięcia wynoszącej 500 ng/ml (FEU) znajduje się w tabeli poniżej z odpowiednim 95% przedziałem ufności (PU).

	Pacjenci z podejrzeniem ZŻG			
	Niskie prawdopodobieństwo przed testem n = 295	Średnie prawdopodobieństwo przed testem n = 189	Wysokie prawdopodobieństwo przed testem n = 71	Wszystkie prawdopodobieństwa n = 555
% czułości (95% PU)	100% (81,5%–100%)	100% (80,5%–100%)	100% (83,9%–100%)	100% (93,6%–100%)
% swoistości (95% PU)	39,7% (33,9%–45,7%)	26,7% (20,3%–34,0%)	16,0% (7,2%–29,1%)	32,9% (28,8%–37,2%)
% NPV (95% PU)	100% (96,7%–100%)	100% (92,3%–100,0%)	100% (63,1%–100%)	100% (97,8%–100%)

❖ **Do wykluczania zatorowości płucnej (ZP)**

Przydatność diagnostyczna testu VIDAS® D-Dimer Exclusion™ do wykluczania ZP została potwierdzona w **wieloośrodkowych badaniach kohortowych** przy użyciu świeżych próbek pobranych od 1290 pacjentów, którzy zostali przyjęci na SOR z podejrzeniem ZP (21). Spośród 1290 wytypowanych pacjentów, 325 zostało wyłączonych z oceny i ostatecznie do końcowej analizy włączono 965 pacjentów.

Wszyscy wytypowani pacjenci zostali zakwalifikowani według punktacji Geneva do grup o wysokim, średnim lub niskim prawdopodobieństwie klinicznym wystąpienia ZP (22).

Wyniki testów D-Dimer \geq wartości odcięcia wynoszącej 500 ng/ml (FEU) uznano za dodatnie, a wyniki < 500 ng/ml (FEU) — za ujemne.

Wszyscy pacjenci mający ujemny wynik w teście D-Dimer nie byli leczeni i nie byli poddawani dalszym badaniom diagnostycznym. Pacjenci z dodatnim wynikiem testu D-Dimer byli dalej badani przy użyciu ultrasonografii, spiralnej tomografii komputerowej i/lub angiografii. Pacjenci ci byli następnie leczeni w oparciu o wyniki dodatkowych testów diagnostycznych. Wszyscy pacjenci byli badani przez okres trzech miesięcy pod kątem wystąpienia zakrzepicy żyłnej (ZŻG lub ZP) oraz krwawień.

Całkowita częstość występowania ZP (zatorowości płucnej) w całej populacji wynosiła 23,0% (222/965). Czułość, swoistość, ujemna wartość predykcyjna (NPV) i dodatnia wartość predykcyjna (PPV) obliczone przy zastosowaniu klinicznej wartości odcięcia wynoszącej 500 ng/ml (FEU) są podsumowane poniżej z odpowiednim 95% przedziałem ufności (PU).

	Pacjenci z podejrzeniem ZP		
	Niskie i średnie prawdopodobieństwo przed testem n = 891	Wysokie prawdopodobieństwo przed testem n = 74	Wszystkie prawdopodobieństwa n = 965
% czułości (95% PU)	100% (97,7%–100%)	100% (94,3%–100%)	100% (98,4%–100%)
% swoistości (95% PU)	37,6% (34,0%–41,2%)	45,5% (16,7%–76,6%)	37,7% (34,2%–41,3%)
% NPV (95% PU)	100% (98,7%–100%)	100% (47,8%–100%)	100% (98,7%–100%)
% PPV (95% PU)	25,8% (22,4%–29,5%)	91,3% (82,0%–96,7%)	32,4% (28,9%–36,1%)

Analiza retrospektywna z zastosowaniem wartości odcięcia dostosowanej do wieku pacjenta została przeprowadzona u pacjentów z podejrzeniem zatorowości płucnej (ZP) przy niskim i średnim prawdopodobieństwie przed testem. Wśród tych pacjentów występowanie ZP określono na 17,8% (159/891). Czulość, swoistość, ujemna wartość predykcyjna (NPV) i dodatnia wartość predykcyjna (PPV) obliczone przy zastosowaniu klinicznej wartości odcięcia dostosowanej do wieku pacjenta są podsumowane poniżej z odpowiednim 95% przedziałem ufności (PU).

Pacjenci z podejrzeniem ZP	
Niskie i średnie prawdopodobieństwo przed testem n = 891	
% czulości (95% PU*)	98,1% (94,6–99,6)
% swoistości (95% PU*)	45,4% (41,8–49,0)
% NPV (95% PU*)	99,1% (97,4–99,8)
% PPV (95% PU*)	28,1% (24,5–31,9)

* PU: przedział ufności

Dla testu VIDAS® D-Dimer Exclusion II™ swoistość obliczona z użyciem wartości odcięcia dostosowanej do wieku pacjenta jest znacznie wyższa niż swoistość obliczona z użyciem klinicznej wartości odcięcia wynoszącej 500 ng/ml (FEU). Nie ma znaczącej różnicy przy poziomie ryzyka 5% pomiędzy czulością obliczoną z użyciem wartości odcięcia dostosowanej do wieku pacjenta i swoistością obliczoną z użyciem klinicznej wartości odcięcia wynoszącej 500 ng/ml (FEU).

Ocena kliniczna przy użyciu testu VIDAS® D-Dimer Exclusion™ i VIDAS® D-Dimer Exclusion II™ w połączeniu z oceną pacjenta pod kątem klinicznego prawdopodobieństwa przed testem do wykluczania ZP (zatorowości płucnej)

Przeprowadzono wieloośrodkowe badanie prospektywne (19 szpitali) z udziałem 3324 pacjentów z podejrzeniem ZP (10). Występowanie ZP (zatorowości płucnej) w badanej populacji określono na 19% (631/3324).

Przy użyciu testów VIDAS® D-Dimer Exclusion™ i VIDAS® D-Dimer Exclusion II™ zmierzono poziom D-dimerów u 1345 pacjentów ze średnim lub niskim prawdopodobieństwem wystąpienia ZP.

Pacjenci ze średnim lub niskim klinicznym prawdopodobieństwem wystąpienia ZP i wynikiem testu D-Dimer poniżej ich wartości odcięcia dostosowanej do wieku pacjenta nie byli leczeni i nie byli poddawani dalszym badaniom diagnostycznym. Współczynnik niepowodzenia u tych pacjentów oceniono po upływie 3-miesięcznej obserwacji klinicznej ze wszystkimi podejrzanymi przypadkami wystąpienia zakrzepicy żyłnej i zgonami orzeczonymi przez niezależną komisję.

W tym badaniu w przypadku testów VIDAS® D-Dimer Exclusion™ i VIDAS® D-Dimer Exclusion II™ współczynnik wykluczenia ZP znacząco wzrósł z 31,4% (423/1345) przy wartości odcięcia wynoszącej 500 ng/ml do 41,1% (553/1345) przy wartości odcięcia dostosowanej do wieku pacjenta, co stanowi względny wzrost o 30,7%. Współczynnik niepowodzenia dla testów VIDAS® D-Dimer Exclusion™ i VIDAS® D-Dimer Exclusion II™ po upływie 3-miesięcznej obserwacji klinicznej pacjentów ze stężeniem D-dimerów > 500 ng/ml, ale < wartość odcięcia dostosowana do wieku pacjenta wyniósł 0,0% (95% PU: [0,0–2,9]).

Skuteczność kliniczna testów VIDAS® D-Dimer Exclusion™ i VIDAS® D-Dimer Exclusion II™ w kontekście zastosowania algorytmu decyzji klinicznej HERDOO2

Algorytm decyzji klinicznej HERDOO2 został zatwierdzony podczas międzynarodowego wieloośrodkowego badania prospektywnego (44 szpitali) (15). Do udziału w badaniu wybrano 2785 pacjentów (1572 mężczyzn i 1213 kobiet) cierpiących na niesprowokowaną ŻChZZ i przyjmujących antykoagulanty w ramach leczenia doustnego przez okres od 5 do 12 miesięcy. Wynik HERDOO2 obliczono dla kobiet w celu rozróżnienia między pacjentkami z wysokim lub niskim ryzykiem ponownego wystąpienia ŻChZZ. Pomiary D-dimerów przeprowadzono przy użyciu testu VIDAS® D-Dimer Exclusion™ lub VIDAS® D-Dimer Exclusion II™, podczas gdy pacjenci nadal przyjmowali antykoagulanty.

Dzięki algorytmowi decyzji klinicznej HERDOO2 z 631 kobiet zakwalifikowanych do grup niskiego ryzyka nawrotu 591 mogło przerwać przyjmowanie antykoagulantów. Wskaźnik nawrotu ŻChZZ w okresie jednego roku u kobiet z niesprowokowaną ŻChZZ, które zakończyły doustne przyjmowanie antykoagulantów po upływie okresu trwającego od 5 do 12 miesięcy wyniósł 3,0% (PU 95%: [1,8; 4,8]). Wskaźnik nawrotu jest niższy niż rekomendowana wartość 5% określona przez ISTH (14).

UTYLIZACJA ODPADÓW










Zużyte lub niewykorzystane odczynniki jak również wszelkie inne skażone materiały należy utylizować zgodnie z procedurami dotyczącymi produktów zakaźnych lub potencjalnie zakaźnych.

Za obchodzenie się i składowanie wytworzonych odpadów oraz ścieków odpowiedzialne jest laboratorium, które musi traktować je i składować (lub powierzyć do składowania) stosownie do stopnia ich niebezpieczeństwa oraz zgodnie z odpowiednimi regulacjami prawnymi.

LITERATURA

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

TABELA SYMBOLI

Symbol	Znaczenie
	Numer katalogowy
	Wyrób medyczny do diagnostyki <i>in vitro</i>
	Wytwórca
	Zakres temperatury
	Użyć przed
	Kod partii
	Sprawdź w instrukcji użytkowania
	Wystarczy na wykonanie <n> testów
	Data produkcji

OGRANICZONA GWARANCJA

Firma bioMérieux gwarantuje poprawne działanie produktu zgodnie z jego wskazanym zastosowaniem, pod warunkiem ścisłego przestrzegania wszelkich procedur użycia, przechowywania i obsługi, czasu przydatności do użycia (jeśli dotyczy) oraz środków ostrożności opisanych w instrukcji użycia (IFU).

Z wyjątkiem wyraźnie określonej gwarancji, wskazanej powyżej, firma bioMérieux niniejszym wyłącza wszelkie gwarancje, w tym wszelkie domniemane gwarancje przydatności handlowej i przydatności do określonego celu lub zastosowania, oraz wyłącza wszelką odpowiedzialność, bezpośrednią, pośrednią lub wynikową, za jakiegokolwiek użycie odczynnika, oprogramowania, urządzenia i materiałów eksploatacyjnych („System”) w sposób inny niż wskazano w instrukcji użycia (IFU).

HISTORIA ZMIANKategoria zmiany:

N/D

Poprawka

Zmiana techniczna

Administracyjna

Nie dotyczy (pierwsze wydanie)

Poprawka nieprawidłowości w dokumentacji

Uzupełnienie, korekta i/lub usunięcie informacji dotyczących produktu

Wdrożenie zmian innych niż techniczne, istotnych dla użytkownika

Uwaga:

Historia zmian nie zawiera drobnych zmian typograficznych, gramatycznych oraz dotyczących formatowania.

Data wydania	Numer wydania	Typ zmiany	Podsumowanie zmiany
2017/03	21967A	Zmiana techniczna	PRODUKT REFERENCYJNY WPROWADZENIE ZASADA ZAWARTOŚĆ ZESTAWU (60 TESTÓW) — PRZYGOTOWYWANIE ODCZYNNIKÓW WYPOSAŻENIE WYMAGANE LECZ NIE WCHODZĄCE W SKŁAD ZESTAWU OSTRZEŻENIA I ŚRODKI OSTROŻNOŚCI PRÓBK INSTRUKCJA UŻYTKOWANIA KONTROLA JAKOŚCI WYNIKI I INTERPRETACJA OGRANICZENIA METODY WARTOŚCI REFERENCYJNE WIARYGODNOŚĆ LITERATURA OGRANICZONA GWARANCJA
2019-07	048150-02	Zmiana techniczna	ZAWARTOŚĆ ZESTAWU (60 TESTÓW) OSTRZEŻENIA I ŚRODKI OSTROŻNOŚCI
2021-05	048150-03	Zmiana techniczna	OGRANICZENIA METODY

BIOMERIEUX, logo BIOMERIEUX, VIDAS oraz SPR są znakami towarowymi używanymi, w trakcie rejestracji i/lub zastrzeżonymi, należącymi do bioMérieux, jednego z jego podmiotów zależnych lub jednej z jego firm.

CLSI jest znakiem towarowym należącym do Clinical Laboratory and Standards Institute, Inc.

Jakiegokolwiek inne nazwy i znaki handlowe należą do odpowiednich właścicieli.