

INNOVANCE® D-Dimer

C€0197

Revisionsstrecket indikerar en uppdatering jämfört med föregående version.

Användningsområde

INNOVANCE® D-Dimer är ett in vitro-diagnostiskt reagens för kvantitativ, ej standardiserad bestämning av korslänkade nedbrytningsprodukter från fibrin (D-dimer) för uteslutande av djup ventrombos (DVT) och lungemboli (PE) tillsammans med en klinisk förtestmodell (PTP) för sannolikhetsbedömning hos öppenvårdspatienter med misstänkt djup ventrombos (DVT) och pulmonär embolism (PE), i human natriumcitrerad plasma med automatiserade, immunoturbidimetriska metoder.

Dessutom kan INNOVANCE® D-Dimer användas som stöd vid diagnos och övervakning av hyperkoagulerbara tillstånd hos patienter med risk för eller tecken på disseminerad intravasal koagulation (DIC) eller andra störningar som är kopplade till hyperkoagulation.

Sammanfattning och förklaring

D-Dimer är en global markör för koagulationsaktivering och fibrinolys och därför en indirekt markör för trombotisk aktivitet. Denna specifika korslänkade nedbrytningsprodukt från fibrin bildas genom sekventiell verkan av trombin, aktiverad FXIII och plasmin. Först omvandlar trombin, skapat när koagulation aktiveras, fibrinogen till fibrin och aktiverar FXIII. Sedan korslänkar FXIIIa kovalent D-domäner i angränsande fibrinmonomerer. Till sist spjälkar plasmin (som bildas på fibrinytan genom plasminogen aktivering) substratfibrin på specifika platser och när det spjälkar fibrin som korslänkats med FXIIIa, bildas D-Dimer. Lysering av korslänkat fibrin resulterar i en blandning av mindre och större nedbrytningsprodukter från fibrin som innehåller D-Dimer, den struktur som bildas av korslänkade angränsande D-domäner¹⁻³.

D-Dimer utsöndras via njurarna och det reticuloendoteliala systemet och har en plasmahalveringstid på ca 8 timmar. Låga nivåer av D-Dimer kan observeras under normala fysiologiska tillstånd medan patologiskt förhöjda nivåer kan observeras vid alla tillstånd förknippade med ökat fibrinbildande och fibrinolys, som venös tromboemboli, disseminerad intravasal koagulation (DIC), cancer, kirurgi, graviditet, inflammatoriska sjukdomar och andra¹.

Den huvudsakliga diagnostiska tillämpningen för D-Dimer-testning är uteslutande av tromboemboliska händelser, som djup ventrombos (DVT) och lungemboli (PE) och har implementerats i riktlinjer för diagnos och hantering av DVT och PE²⁻⁴. D-Dimer-testning rekommenderas för uteslutande av DVT och PE tillsammans med en klinisk förtestmodell (PTP) för sannolikhetsbedömning hos öppenvårdspatienter med misstänkt djup ventrombos (DVT). Användningen av åldersjusterad cut-off för D-Dimer hos öppenvårdspatienter äldre än 50 år (t.ex. åldersjusterad cut-off = ålder (år) x 0,010 mg/L (med D-Dimer-analyser med en cut-off på 0,500 mg/L) anses vara lika säkert som användning av standardvärdet för cut-off och ökar testets diagnostiska användbarhet⁵.

En allmän ökning i D-Dimer-koncentration vilket leder till minskad specificitet för uteslutande av VTE observeras för markören D-Dimer hos nyopererade patienter, patienter med sår och skador eller som genomgår trombolysbehandling, hos patienter med cancer, aortaaneurysm, skrumplever, sepsis eller allvarliga infektioner samt hos äldre patienter och under graviditet¹⁻³.

Ihållande höga värden av D-Dimer har konsekvent visats öka risken för återkommande VTE när behandling med antikoagulantia upphör. Strategier som inkluderar bedömning av D-Dimer har

potential att identifiera personer för vilka behandling med antikoagulantia ska fortsätta samt personer för vilka den kan avslutas^{6,7,8,9}.

D-Dimer-nivåer kan vara till hjälp vid diagnos av DIC. Poängssystem som inkluderar bestämning av trombocytantal, fibrinogennivå och protrombintid i tillägg till D-Dimer-nivån har tagits fram. Sådana poängssystem är användbara, inte bara för diagnos av DIC, utan även för att följa upp förloppet^{2,3,10,11}. Under graviditeter utan komplikationer stiger D-Dimer-nivåerna under graviditeten; de högsta nivåerna observeras under tredje trimestern¹². Användning av D-Dimer-mätning kan vara till hjälp för att styra behandling med antikoagulantia vid upprepade missfall kopplade till antifosfolipidsyndrom¹³.

Hos cancerpatienter har D-Dimer-nivåer rapporterats vara kopplade till risk för att utveckla tromboemboliska komplikationer, samt med sjukdomsförlopp^{14,15}.

Ytterligare tillämpningar av D-Dimer-testning inom preventiv kardiologi har beskrivits i samband med koronar och karotisateroskleros samt aortasjukdomar¹⁶.

Metodens princip

Polystyrenpartiklar som är kovalent coatade med en monoklonal antikropp (8D3)¹⁹ aggregeras vid blandning med prover som innehåller D-Dimer. Området för D-Dimer-korslänkning har en stereosymmetrisk struktur, dvs. epitopen för den monoklonala antikroppen förekommer två gånger. Det innebär att en antikropp är tillräckligt för att starta en aggregationsreaktion, som sedan detekteras turbidimetriskt genom ökningen av turbiditet.

Reagens

Observera: INNOVANCE® D-Dimer kan användas på automatiserade koagulationsinstrument. Siemens Healthineers tillhandahåller referensguider (protokollblad) för flera koagulationsinstrument. Referensguiderna (protokollbladen) innehåller instrument-/testspezifisk information om hantering och prestanda, vilka kan skilja sig från vad som tillhandahålls i dessa bruksanvisningar. I ett sådant fall, ersätter information i referensguiderna (protokollbladen) informationen i dessa bruksanvisningar. Ta också del av instruktionsmanualen från tillverkaren av instrumentet.

Reagens	Beskrivning	Förvaring	Stabilitet
INNOVANCE® D-Dimer			
REAGENT	Lyofiliserad reagens som innehåller: - polystyrenpartiklar coatade med monoklonala antikroppar mot D-Dimer, mus^a (rekonstituerad: 0,1 g/L) - Albumin, humant (rekonstituerad: 0,5 g/L) - Buffertar, konserveringsmedel	2–8 °C Kan användas fram till det utgångsdatum som anges på etiketten om produkten förvaras oöppnad.	2–8 °C: rekonstituerad, 4 veckor ^b ; ≤ –18 °C ^c : rekonstituerad, 4 veckor ^b
BUFFER	Klar att använda vätska som innehåller: buffertar/stabiliseringsmedel, konserveringsmedel	2–8 °C Kan användas fram till det utgångsdatum som anges på etiketten om produkten förvaras oöppnad.	2–8 °C: efter öppning, 4 veckor ^b ; ≤ –18 °C ^c : efter öppning, 4 veckor ^b
SUPPLEMENT	Klar att använda vätska som innehåller: - heterofilt blockeringsreagens (0,63 g/L) - Buffertar, konserveringsmedel	2–8 °C Kan användas fram till det utgångsdatum som anges på etiketten om produkten förvaras oöppnad.	2–8 °C: efter öppning, 4 veckor ^b ; ≤ –18 °C ^c : efter öppning, 4 veckor ^b

Reagens	Beskrivning	Förvaring	Stabilitet
DILUENT	Klar att använda vätska som innehåller: • Buffertar, konserveringsmedel	2–8 °C Kan användas fram till det utgångsdatum som anges på etiketten om produkten förvaras oöppnad.	2–8 °C: efter öppning, 4 veckor ^b ; ≤ –18 °C ^c : efter öppning, 4 veckor ^b
CALIBRATOR	Lyofiliserad reagens som innehåller: • humanplasma • D-dimer beredning, human^d (rekonstituerad: 5,0 mg/L FEU) • buffertar/stabiliseringsmedel, konserveringsmedel	2–8 °C Kan användas fram till det utgångsdatum som anges på etiketten om produkten förvaras oöppnad.	15–25 °C: rekonstituerad, 4 timmar ^b
EMPTY VIAL			

^a koncentrationen av antikroppar kan variera från lot till lot

^b stängd ursprunglig flaska

^c Får inte frysas om efter tining. Följ anvisningarna för frysning och tining i avsnittet "Förbereda reagenser".

^d nominellt värde per flaska

Ombord-stabilitet

Information avseende ombord-stabilitet anges i referensguiderna (protokollbladen) för de olika koagulationsinstrumenten.

Varningar och försiktighetsåtgärder

Endast för *in vitro*-diagnostisk användning.

För professionell användning i laboratorier

Enligt EU-förordning 2017/746 ska alla allvarliga incidenter som har inträffat med koppling till enheten rapporteras till tillverkaren och den behöriga myndigheten i EU-medlemsstaten i vilken användaren och/eller patienten är verksam.

Säkerhetsdatablad (MSDS/SDS) finns tillgängliga på [siemens-healthineers.com/sds](https://www.siemens-healthineers.com/sds).



Fara! INNOVANCE D-Dimer **REAGENT**

Farlig ingrediens: Imidazol (4,81 % [v/v]).

H315: Irriterar huden. **H318:** Orsakar allvarliga ögonskador. **H360D:** Kan skada det ofödda barnet.

P201: Inhämta särskilda instruktioner före användning. **P264:** Tvätta händerna grundligt efter användning. **P280:** Använd skyddshandskar/skyddskläder/ögonskydd/ansiktsskydd. **P308 + P313:** Vid exponering eller misstanke om exponering Sök läkarhjälp. **P305 + P351 + P338:** VID KONTAKT MED ÖGONEN: Skölj försiktigt med vatten i flera minuter. Ta ur eventuella kontaktlinser om det går lätt. Fortsätt att skölja. **P310:** Kontakta genast GIFTINFORMATIONSCENTRAL eller läkare.



Fara! INNOVANCE D-Dimer **DILUENT**

Farlig ingrediens: Imidazol (0,332 % [v/v]).

H360D: Kan skada det ofödda barnet.

P201: Inhämta särskilda instruktioner före användning. **P280:** Använd skyddshandskar/skyddskläder/ögonskydd/ansiktsskydd. **P308 + P313:** Vid exponering eller misstanke om exponering Sök läkarhjälp.



Varning! INNOVANCE D-Dimer **CALIBRATOR**

Farlig ingrediens: natriumazid (0,806 % [v/v]), reaktionsmassa av 5-klor-2-metyl-2H-isotiazol-3-on/2-metyl-2H-isotiazol-3-on (3:1) (0,00878 % [v/v]).

H317: Kan orsaka allergisk hudreaktion. **H412:** Skadliga långtidseffekter för vattenlevande organismer.

P261: Undvik att inandas damm. **P280:** Använd skyddshandskar/skyddskläder/ögonskydd/ansiktsskydd. **P273:** Undvik utsläpp till miljön. **P302 + P352:** VID HUDKONTAKT: Tvätta med mycket tvål och vatten. **P333 + P313:** Vid hudirritation eller utslag: Sök läkarhjälp. **P362 + P364:** Nedstänkta kläder tas av och tvättas innan de används igen. **P501:** Innehåll och behållare kasseras i enlighet med lokala, regionala och nationella föreskrifter.



IAKTTAG FÖRSIKTIGHET! MÖJLIG BIOLOGISK RISK

INNOVANCE D-Dimer **REAGENT**, **INNOVANCE D-Dimer** **CALIBRATOR**

Varje blodgivare eller bloddonation är testad och har gett negativt testresultat för humant immunbristvirus (HIV) 1 och 2, hepatit B virus (HBV) och hepatit C virus (HCV) då man använt tester som antingen är CE-märkta eller FDA-godkända för detta ändamål. Eftersom inga kända tester fullständigt kan utesluta smittfarliga ämnen, ska alla human-innehållande produkter hanteras med lämplig försiktighet.

lakttag försiktighet

INNOVANCE D-Dimer **REAGENT**, **INNOVANCE D-Dimer** **SUPPLEMENT**, **INNOVANCE D-Dimer** **CALIBRATOR**

Den här enheten innehåller material av animaliskt ursprung och ska hanteras som potentiellt smittbärande och smittöverförande.

Innehåller natriumazid som konserveringsmedel. Natriumazid kan reagera med koppar- eller blyrör och bilda explosiva metallazider. Spola ned reagenserna med stora mängder vatten vid kassering för att förhindra ackumulering av azider. Uthållning i avloppssystem måste ske i enlighet med rådande nationella bestämmelser.

Riskavfall och biologiskt kontaminerat material ska kasseras enligt rutinerna på arbetsplatsen. Allt material ska kasseras på ett säkert och acceptabelt sätt och i överensstämmelse med gällande bestämmelser.

Sammanfattning av säkerhet och prestanda (SSP) finns tillgänglig i den europeiska databasen över medicintekniska produkter (se Eudamed offentliga webbplats: <https://ec.europa.eu/tools/eudamed>). I händelse av att Eudamed inte är tillgänglig kan SSP levereras av Siemens Healthineers på begäran.

Reagensberedning

Alla kitets komponenter är lotspecifika utom **INNOVANCE D-Dimer** **DILUENT**. Kombination av andra loter än de som specificerats för respektive kitlot kan leda till felaktiga resultat.

Följ beredningsinstruktionerna innan användning enligt tabellen nedan. Förvaringsinstruktioner finns i avsnitt "Reagens", sida 2.

Beredningsinstruktioner för kitets komponenter

Instruktioner	REAGENT	BUFFER SUPPLEMENT / DILUENT	CALIBRATOR
Rekonstruktion	1. Späd med 4,0 mL destillerat vatten 2. Vänd 3 gånger 3. Låt flaskan stå under minst 15 minuter vid 15–25 °C	Klar att användas	1. Späd med 1,0 mL destillerat vatten 2. Blanda försiktigt utan att skum bildas 3. Låt flaskan stå under minst 15 minuter vid 15–25 °C
Före placering i instrumentet	1. Blanda väl (igen) genom att vända 3 gånger 2. Undvik skumbildning 3. Avlägsna alla bubblor	1. Undvik skumbildning 2. Endast BUFFER: lös upp eventuella precipitat genom att snurra försiktigt. Kvarvarande precipitat efter upprepade upplösningar påverkar inte testresultaten 3. Avlägsna alla bubblor	1. Blanda noggrant (igen) 2. Får ej användas om flaskan innehåller en synlig klott

Instruktioner	REAGENT	BUFFER SUPPLEMENT / DILUENT	CALIBRATOR
Alikvotering	1. Blanda väl (igen) genom att vända 3 gånger 2. Alikvotera i en tom flaska som följer med kitet 3. Kasta bort tomma flaskor om dessa är oanvända när hela kitet har förbrukats	1. Alikvotera i en tom flaska som följer med kitet 2. Kasta bort tomma flaskor om dessa är oanvända när hela kitet har förbrukats	Ej tillämpligt
Frys ned och tina	1. Använd den ursprungliga behållaren eller den tomma flaskan som följer med kitet 2. Följ förvaringsinstruktionerna i avsnitt "Reagens", sida 2 3. Tina vid 37 °C inom 10 minuter och blanda väl. Därefter får flaskan inte längre förvaras vid 2–8 °C. 4. Frys inte ned igen efter upptining.		Ej tillämpligt
Placering i instrumentet	Använd den plats som anges i respektive referensguide (protokollblad)		
Observera: Datum för rekonstituering, öppning och frysning kan dokumenteras på flaskans etikett på det inramade fria utrymmet.			

Provtagning och hantering av prover

Provtagning

- Använd trombocytfattig citratplasma för analysen.
- Plasman erhålles genom att noggrant blanda 1 del natriumcitratlösning (0,11 mol/L eller 3,2 %) med 9 delar venöst blod. Undvik skumbildning.
- Ett vakuumrörsystem eller en spruta kan användas.
- Centrifugera blodprovet efter provtagningen i 15 minuter vid 1 500 till 2 500 × g. Se CLSI-riktlinje H21-A5²⁰ för mer information. Tillverkarens instruktioner för provtagningsmaterialet måste också följas.
- Grumligh plasma kan göras klarare genom centrifugering ytterligare en gång vid cirka 15 000 × g i 10 minuter.

Förvara prover

Provernans stabilitet:

15 till 25 °C	4 timmar
2 till 8 °C	24 timmar
≤ −18 °C	4 veckor ^e

^e Vid infrysning inom 4 timmar från provtagningen.

Preparering av frysta prover

- Preparation av frysta plasmaaliquoter bör utföras i enlighet med CLSI-riktlinje H21-A5²⁰; se till att trombocytfattig plasma används (trombocyträkning < 10 000/μL).
- Frys ned plasman inom 4 timmar efter provtagningen vid ≤ −18 °C.
- Fryst plasma ska tinas inom 10 minuter vid 37 °C och homogeniseras genom att blandas försiktigt utan skumbildning.
- Klarna grumliga prover genom centrifugering vid ~15 000 × g i 10 minuter.
- Genomför D-dimer-bestämningen inom 2 timmar. Frys inte ned provet igen.

Reagens

Material som medföljer

REF	Innehåll		
OPBP03	INNOVANCE® D-Dimer		
	INNOVANCE® D-Dimer reagens INNOVANCE D-Dimer REAGENT	3 × →	4 mL
	INNOVANCE® D-Dimer buffert INNOVANCE D-Dimer BUFFER	3 ×	5 mL
	INNOVANCE® D-Dimer supplementär reagens INNOVANCE D-Dimer SUPPLEMENT	3 ×	2,6 mL
	INNOVANCE® D-Dimer provspädningslösning INNOVANCE D-Dimer DILUENT	3 ×	5 mL
	INNOVANCE® D-Dimer kalibrator INNOVANCE D-Dimer CALIBRATOR	2 × →	1 mL
	Empty vial EMPTY VIAL	1 ×	12 stk.
OPBP07	INNOVANCE® D-Dimer		
	INNOVANCE® D-Dimer reagens INNOVANCE D-Dimer REAGENT	6 × →	4 mL
	INNOVANCE® D-Dimer buffert INNOVANCE D-Dimer BUFFER	6 ×	5 mL
	INNOVANCE® D-Dimer supplementär reagens INNOVANCE D-Dimer SUPPLEMENT	6 ×	2,6 mL
	INNOVANCE® D-Dimer provspädningslösning INNOVANCE D-Dimer DILUENT	6 ×	5 mL
	INNOVANCE® D-Dimer kalibrator INNOVANCE D-Dimer CALIBRATOR	2 × →	1 mL

Ytterligare material behövs, men medföljer ej

Artikel	Beskrivning
REF OPDY03	INNOVANCE D-Dimer CONTROLS , INNOVANCE® D-Dimer kontroller
REF OPBR03	INNOVANCE D-Dimer DILUENT , INNOVANCE® D-Dimer Provspädningslösning
–	Destillerat eller avjoniserat vatten utan konserveringsmedel
–	Plaströr
–	Pipetter för precis mätning av 0,1 mL
Koagulationsinstrument ^f , som:	• Atellica® COAG 360 System • BCS® XP System • SYSMEX CA-500/CA-600 Series System • SYSMEX CA-1500 System • SYSMEX CS-2000i/CS-2100i System • SYSMEX CS-2500 System • SYSMEX CS-5100 System

^f Tillgängligheten av analysinstrument kan variera i olika länder.

Observera att applikationerna på andra analysapparater kan valideras av instrumenttillverkaren under eget ansvar, i enlighet med kraven i EU-FÖRORDNINGEN 2017/746, så länge avsett syfte och prestanda inte modifieras.

Kalibrering

Kalibreringsmaterial:	INNOVANCE D-Dimer CALIBRATOR
Kalibreringsschema:	6 nivåer, n = 2 per nivå
Enheter:	mg/L FEU (fibrinogenekvivalenta enheter)
Vanliga kalibreringsnivåer:	INNOVANCE D-Dimer CALIBRATOR späds automatiskt av instrumentet. Respektive nivåer definieras av den aktuella koncentrationen av INNOVANCE D-Dimer CALIBRATOR enligt tabellen med analytiska värden och av de systemspecifika spädningsinställningarna för kalibrering.
Kalibreringsfrekvens:	En ny kalibrering krävs - för varje ny reagenslot av INNOVANCE® D-Dimer. Använd endast den INNOVANCE D-Dimer CALIBRATOR som levererades med INNOVANCE® D-Dimer-kitet. - efter större underhålls- eller serviceåtgärder om kvalitetskontrollresultaten visar att så behövs. - i enlighet med laboratoriets kvalitetskontrollförfaranden. - när så krävs enligt statliga bestämmelser.

Intern kvalitetskontroll

- INNOVANCE D-Dimer **CONTROLS** måste testas med ett intervall på högst 8 timmar varje dag som test utförs och för varje flaska med reagens för respektive mätintervall för att säkerställa att systemet fungerar korrekt. Kontroll av det undre mätintervallet utförs med INNOVANCE D-Dimer **CONTROL 1** och för det övre intervallet med INNOVANCE D-Dimer **CONTROL 2**.
- De uppmätta värdena måste ligga inom de områden som finns i respektive tabell med tilldelade värden.
- Om de erhållna värdena ligger utanför områdena måste mätningen göras om. Om avvikelserna upprepas måste en ny kalibrering genomföras.
- Rapportera inte patientresultat om inte orsaken till avvikelserna för kontrollresultaten har identifierats och åtgärdats!

Resultat

- INNOVANCE® D-Dimer-resultat ges i mg/L FEU.
- Resultat i mg/L FEU kan omvandlas till µg/mL FEU, µg/L FEU eller ng/mL FEU som visat i ett exempel nedan.

Exempel på konvertering av enheter

INNOVANCE® D-Dimer-resultat som rapporteras av systemet (exempel):	1,25 mg/L FEU
Det rapporterade resultatexemplet motsvarar:	1,25 µg/mL FEU
Resultat som anges i mg/L omvandlas till µg/L eller ng/mL (faktor av 1 000):	1 250 µg/L FEU eller 1 250 ng/mL FEU

Mätområde

Mätintervallet beror på analysens individuella tillämpning på grund av instrumentrelaterade förhållanden. Applikationsspecifika prestandadata listas i respektive referensguider för instrumenten. Ett normalt kalibrerat mätintervall är 0,17 till 4,40 mg/L FEU (t.ex. BCS® XP-system). Prover med ett initialt resultat utanför mätintervallet kan spädas med **DILUENT**. BCS® XP-systemen utför automatiskt provspädning, vilket ger ett utökat mätintervall upp till 35,2 mg/L FEU.

Procedurens begränsningar

Följande ämnen befanns interferera med INNOVANCE® D-Dimer-metoden vid koncentrationer över de nivåer som anges nedan:

Kolesterol över 315 mg/dL (8,1 mmol/L), dextran 40 över 1 800 mg/dL. Antibakteriella läkemedel med lipoglykopeptider (såsom oritavancin) kan interferera med D-Dimer-analyser. Oritavancin har rapporterats höja D-Dimer-koncentrationer i upp till 72 timmar efter administrering¹⁷.

Grumlighet och partiklar i proverna kan störa bestämningen. Därför måste plasma som innehåller partiklar centrifugeras under 10 minuter vid ca 15 000 x g innan analysering påbörjas.

Lipemiska prover eller prover som innehåller partiklar som inte kan klaras genom centrifugering måste uteslutas från analys.

P.g.a. matriseffekter kan undersökning mellan laboratorier av patientprover (External Quality Assessment; EQA) och kontrollprover leda till resultat som skiljer sig från de som uppnås med andra metoder. Det kan därför vara nödvändigt att bedöma dessa resultat i relation till metodspecifika målvärden.

Patientprover kan innehålla heterofila antikroppar (t.ex. humana antimus-antikroppar (HAMA) och rematoida faktorer) som kan reagera i immunometoder och ge en felaktig förhöjning eller sänkning av resultatet. Denna metod har utformats för att minimera interferens från heterofila antikroppar. Trots detta går det inte att helt eliminera interferens i alla patientpreparat.

I en representativ studie testades nedbrytningsprodukter från fibrinogen (X, Y, D och E) enligt CLSI-riktlinje EP7-A2 med följande korsreaktivitet: Nedbrytningsprodukter från fibrinogen 2,0 till 20,0 mg/L med $\leq 2,5$ % korsreaktivitet. Obs! % korsreaktivitet = påvisbar koncentration av D-dimer minus faktisk koncentration dividerad med koncentrationen av det korsreaktiva ämnet multiplicerat med 100. Den observerade korsreaktiviteten resulterade i en ökning av påvisbara koncentrationer av D-Dimer.

Siemens Healthineers har validerat användningen av dessa reagens på olika analysinstrument för att optimera produktprestandan och uppfylla produktspecifikationerna. Observera att protokollen på andra analysinstrument kan vara validerade av instrumenttillverkaren i enlighet med kraven i FÖRORDNING (EU) 2017/746 under deras ansvar så länge som avsett ändamål och prestanda inte ändras.

Användardefinierade modifieringar stöds inte av Siemens Healthineers eftersom de kan inverka på systemets prestanda och därmed på analysresultaten. Användaren ansvarar själv för att validera modifieringar av dessa anvisningar eller användning av reagensen på andra analysinstrument än de som anges i Siemens Healthineers protokollblad eller denna bruksanvisning.

Resultat bör alltid tolkas tillsammans med patientens anamnes, den kliniska undersökningen och eventuella andra fynd.

Klinisk DVT-diagnos ska inte baseras endast på resultatet av INNOVANCE® D-Dimer.

En mycket liten procentandel patienter med DVT kan ge D-Dimer-resultat under cut-off på 0,50 mg/L FEU. Det är känt att detta är vanligare hos patienter med distal DVT¹⁸.

Patienter med subsegmental/perifer PE eller distal DVT kan ha ett normalt INNOVANCE® D-Dimer-resultat^{21,22}.

Uteslutande bevis för PE hos patienter med höga PTP-poäng har inte fastställts.

Kliniska prestandadata bestämdes på basis av en population av polikliniska patienter. Därför får de kliniska prestandavärdena inte extrapoleras på en population av sjukhuspatienter.

Förväntade värden

I en studie av till synes friska personer med en specifik lot av INNOVANCE® D-Dimer erhöles följande värden:

	n	90:te Percentil
BCS®/BCS® XP System	150	0,55 mg/L FEU

Referensintervall varierar mellan laboratorier, beroende på den population som studerats och teknik, metod, utrustning och reagenslot som används. Därför måste alla laboratorier fastställa sina egna referensintervall eller verifiera dem närhelst någon av de ovannämnda variablerna ändras.

Ökningar i D-Dimer-koncentration som observeras vid tromboemboliska händelser kan vara variabla på grund av trombosens placering, utbredning och ålder. En tromboembolisk händelse kan därför inte uteslutas med säkerhet baserat endast på att en ökad D-Dimer-koncentration är inom referensintervallet för till synes friska personer²³.

Prestanda

Observera

Värdena som anges för specifika prestandaegenskaper för analysen representerar typiska resultat och ska inte betraktas som specifikationer för INNOVANCE® D-Dimer.

Specifitet och korsreaktivitet

I en representativ undersökning testades nedbrytningsprodukter från fibrinogen (X, Y, D och E) enligt CLSI-riktlinje EP7-A2²⁵ med följande korsreaktivitet:

Korsreaktant	koncentration	% korsreaktivitet
Fibrinogennedbrytningsprodukter	2,0–20,0 mg/L	≤ 2,5

% korsreaktivitet = påvisbar D-Dimer-koncentration minus faktisk koncentration dividerad med koncentrationen av det korsreaktiva ämnet multiplicerat med 100²¹. Den observerade korsreaktiviteten resulterade i en ökning av påvisbara koncentrationer av D-dimer.

Precision

Precisionsstudier utfördes med BCS®/BCS® XP-systemet, som beskrivet i CLSI-riktlinje EP5-A2²⁴, med INNOVANCE D-Dimer **CONTROL 1** (kontrollplasma i det normala intervallet) och INNOVANCE D-Dimer **CONTROL 2** (kontrollplasma i det patologiska intervallet) samt 3 koncentrationsnivåer i humanplasma, dvs., normal, låg patologisk och hög patologisk.

Prov	n	Medelvärde [mg/L FEU]	Repeterbarhet CV [%]	Inom-utrustning/lab precision CV [%]
INNOVANCE D-Dimer CONTROL 1	80	0,3	4,1	4,3
INNOVANCE D-Dimer CONTROL 2	80	2,6	1,4	2,2
Normal plasmapool	80	0,2	7,8	7,9
Plasmapool låg	80	0,8	3,4	4,5
Plasmapool hög	80	3,6	1,5	2,6

Andra instrumentspecifika resultat ges i respektive referensguider (protokollblad).

Reproducerbarheten utvärderas av Siemens Healthineers för INNOVANCE® D-Dimer baserat på information om kvalifikationsprovning som fanns tillgänglig för allmänheten 2019/2020. Median-CV% för övergripande reproducerbarhet befanns vara < 15 % (normala prover) respektive < 12 % (patologiska prover) inberäknat variationsfaktorer avseende lot, instrument, laboratorium och operatör.

Metodjämförelse

En studie utfördes på BCS® XP-systemet för att jämföra INNOVANCE® D-Dimer-analysen med Stratus® CS DDMR Test Pak och en annan kommersiellt tillgänglig analys för mätning av D-Dimer.

Resultaten från Passing-Bablok regressionsanalysen sammanfattas i följande tabell:

INNOVANCE® D-Dimer	n	Koncentration ⁹	Lutning	Skärningspunkt	Korrelationskoefficient
Stratus® CS DDMR	1 067	0,17–35,2 mg/L FEU	1,036	0,023 mg/L FEU	0,978
Kommersiellt tillgänglig analys	1 417	0,17–35,2 mg/L FEU	1,312	0,172 mg/L FEU	0,961

⁹ Koncentrationsområdet för undersökta plasmaprover

Diagnostisk sensitivitet och specifitet

INNOVANCE® D-Dimer-analysens diagnostiska användbarhet för att utesluta diagnosen venös tromboemboli (VTE) validerades i en prospektiv hanteringsstudie.

- Prover samlades in prospektivt från öppenvårdspatienter med misstänkt DVT/PE på fyra olika platser. Patienter som behandlades med antikoagulantia eller använde det profylaktiskt samt gravida kvinnor undantogs från studien. Diagnosen DVT och/eller PE bekräftades genom att använda godkända diagnostiska algoritmer, inklusive sannolikhetsbedömningen av den kliniska förtestmodellen och/eller användning av bilddiagnostiska metoder. Patientuppföljning utfördes efter 3 månader.

Patienternas åldrar i studien låg mellan 18 och över 90 år, med en majoritet av patienterna över 61 år.

- Förekomsten av VTE var 21 % bland de som ingick i studien.
- Proven lagrades nedfrusna framtill vidare analys.
- INNOVANCE® D-Dimer-resultaten analyserades med en klinisk cut-off på 0,50 mg/L FEU där ett resultat på $\geq 0,50$ mg/L FEU ansågs positivt och ett resultat på $< 0,50$ mg/L FEU ansågs negativt.

Testprestanda sammanfattas i följande tabell. Två prover testades falskt negativa med INNOVANCE® D-Dimer konsekvent över alla system, tagna från patienter som diagnostiserades med distal DVT. Dessa prover testade falskt negativt även med två jämförelsemetoder.

System	Cut-Off [mg/L FEU]	Diagnostisk känslighet/LCL [%]	Diagnostisk specificitet/LCL [%]	Negativt prediktivt värde (NPV)/LCL [%]	Prov n =
BCS®/BCS® XP System	0,50	99,4 / 98,0	38,2 / 35,8	99,5 / 98,6	1 425
Atellica® COAG 360 System	0,50	98,9 / 94,8	36,6 / 33,0	99,5 / 97,6	586 ^h
SYSMEX CA-1500 System	0,50	99,4 / 98,0	39,3 / 36,9	99,5 / 98,7	1 425
SYSMEX CA-560 SYSMEX CA-660 System	0,50	99,4 / 98,0	37,8 / 35,4	99,5 / 98,6	1 425

LCL = lägre 95 % konfidensgräns. Studiens utformning beskrivs i respektive publikationer^{26,27}.

För specifika värden för systemen SYSMEX CS-2000i/CS-2100i, SYSMEX CS-2500 och SYSMEX CS-5100, se de systemspecifika referensguiderna (protokollblad). Prestandadata för uteslutande av DVT och PE med SYSMEX CS-2000i/CS-2100i-, SYSMEX CS-2500- och SYSMEX CS-5100-systemen utvärderades enligt CLSI-riktlinje H59-A³⁴.

^h Olika studiepopulationer användes både för SYSMEX CS-instrumentet och för Atellica® COAG 360-instrumentet.

Interferens

- D-Dimer-metoden utvärderades för interferens enligt CLSI-riktlinje EP7-A2²⁵.
- Avvikelsen är skillnaden i resultat mellan kontrollprovet (utan interferensen) och testprovet (som innehåller interferensen) uttryckt i procent. Avvikelse som överskrider 10 % anses vara interferens.
- Den potentiella interferensen från bilirubin, hemoglobin och lipider beskrivs i de instrumentspecifika "Reference Guide" (protokollblad).
- I enskilda fall kan ospecifika reaktioner inträffa oberoende av D-Dimer-koncentrationen. I enskilda fall kan provspädning därför leda till avvikande resultat²⁸.

Testade substanser (BCS®/BCS® XP System)	Substans-kon- centration	S.I.-enheter	D-Dimer-kon- centration	Avvi- kelse ⁱ [%]	D-Dimer-kon- centration	Avvi- kelse ⁱ [%]
Hemoglobin (hemolysat)	200 mg/dL	124 µmol/L	0,29 mg/L	3,4	2,43 mg/L	1,2
Bilirubin (Icke-konjugerat)	60 mg/dL	1 026 µmol/L	0,29 mg/L	–3,3	2,56 mg/L	0,8
Triglycerider (kommersiell lösning)	600 mg/dL	6 840 µmol/L	0,28 mg/L	–3,6	2,32 mg/L	0,4

ⁱ Analysresultat borde inte korrigeras baserat på denna avvikelse.

Ej interfererande substanser

Följande ämnen interfererar inte INNOVANCE® D-Dimer-metoden vid förekomst i plasma i de koncentrationer som anges. Felaktigheter (bias) på grund av dessa ämnen är mindre än 10 % vid D-Dimer-koncentrationer på 0,45 till 0,55 mg/L.

Substans	Testkoncentration	SI-enheter
Acetaminofen	20 mg/dL	1 324 µmol/L
Acetylsalicylsyra	60 mg/dL	3,33 mmol/L
Amikacin	15 mg/dL	256 µmol/L
Ampicillin	5,3 mg/dL	152 µmol/L
Askorbinsyra	5,0 mg/dL	284 µmol/L
Koffein	6,0 mg/dL	308 µmol/L
Kaptopril	20 mg/dL	922 µmol/L
Karbamazepin	3,0 mg/dL	127 µmol/L
Kloramfenikol	5,0 mg/dL	155 µmol/L
Klordiazepoxid	1,0 mg/dL	33,3 µmol/L
Klorpromazin	0,2 mg/dL	6,3 µmol/L
Cimetidin	2,0 mg/dL	79,2 µmol/L
Cyklosporin	35 mg/dL	291 µmol/L
Dalteparinnatrium (anti-faktor Xa) ²⁹	5 IU/mL	n.a.
Dextran 40	1 800 mg/dL	n.a.
Diazepam	0,5 mg/dL	18 µmol/L
Digoxin	5 ng/mL	6,4 nmol
Erytromycin	6,0 mg/dL	81,6 µmol/L
Etanol	400 mg/dL	86,8 mmol/L
Etosuximid	25 mg/dL	1 770 µmol/L
Furosemid	6,0 mg/dL	181 µmol/L
Gentamicin	12 mg/dL	251 µmol/L
Heparin, ammonium- ³⁰	3 U/mL	n.a.
Heparin, litium- ³⁰	3 U/mL	n.a.
Heparin, natrium- ³⁰	3 U/mL	n.a.
Ibuprofen	50 mg/dL	2 425 µmol/L
Lidokain	1,2 mg/dL	51,2 µmol/L
Litiumklorid	2,3 mg/dL	3,2 mmol/L
Nicotin	0,1 mg/dL	6,2 µmol/L
Penicillin G ³¹	25 U/mL	n.a.
Pentobarbital	8,0 mg/dL	354 µmol/L
Fenobarbital	10 mg/dL	431 µmol/L
Fenytoin	5,0 mg/dL	198 µmol/L
Primidon	4,0 mg/dL	183 µmol/L

Substans	Testkoncentration	SI-enheter
Propoxyfen	0,2 mg/dL	6,1 µmol/L
Propranolol	0,5 mg/dL	19 µmol/L
Teofyllin	4,0 mg/dL	222 µmol/L
Valproinsyra	50 mg/dL	3 472 µmol/L
Warfarin	11 mg/dL	357 µmol/L

Endogena interferenser

Följande ämnen interfererar inte INNOVANCE® D-Dimer-metoden vid förekomst i plasma i de koncentrationer som anges. Studier har utförts genom att antingen tillsätta det interfererande ämnet eller genom att utföra blandningsstudier med prover som innehåller det interfererande ämnet i en låg och hög koncentration. Utbytet var i intervallet 100 ±10 %.

Substans	Testkoncentration	SI-enheter
Kreatinin	30 mg/dL	2 655 µmol/L
Albumin	6 g/dL	60 g/L
Kolesterol	315 mg/dL	8,1 mmol/L
Reumatoida faktorer ³²	1 330 IU/mL	n.a.
Fibrinogen	10 g/L	29,4 µmol/L
Urea	500 mg/dL	83,3 mmol/L
Urinsyra	20 mg/dL	1,2 mmol/L
Immunglobulin G (IgG)	5 g/dL	50 g/L

Utbyte

Utbyte från en blandning av låga och höga prover varierade mellan 94 till 105 % med ett genomsnittligt utbyte på 98 %.

Antigenöverskott

INNOVANCE® D-Dimer-metoden uppvisar ingen högdos "hook"-effekt upp till 500 mg/L D-Dimer.

Detektionsgräns

Enligt en studie utförd med BCS® XP-systemet är detektionsgränsen (LoD – den lägsta koncentrationen som tillförlitligt kan detekteras) för D-dimer 0,05 mg/L FEU. Den befanns uppfylla CLSI-riktlinje EP17-A³³ och ha proportioner falska positiva resultat (α) lägre än 5 % och falska negativa resultat (β) lägre än 5 %; baserat på 16 bestämningar, med 4 blankprover och 4 prover med låg nivå. Blankgränsen (LoB) är den högsta koncentration som sannolikt kan observeras för ett blankprov; det är 0,02 mg/L FEU.

Teknisk support

Kontakta den lokala tekniska supportavdelningen eller distributören om du behöver hjälp.
siemens-healthineers.com

Aktuell version av protokollblad

INNOVANCE® D-Dimer kan användas i kombination med flera automatiserade koagulationsinstrument. Siemens Healthineers tillhandahåller referensguider/protokollblad för de koagulationsinstrument som listas i avsnitt "Ytterligare material behövs, men medföljer ej", sida 6 under därför avsedd länk nedan:
siemens-healthineers.com/rg

Eftersom Siemens Healthineers kontinuerligt övervakar produktprestandan och säkerheten måste användarna säkerställa att de arbetar med korrekt revision av instruktionerna för de produktloter som används. Granska regelbundet tillgängligheten till nya märkningsrevisioner för att säkerställa säker användning av produkten.

Versionsnumret för IFU:n finns på produktlådans etikett. Siemens Healthineers säkerställer att alla produktloter som bär samma IFU-versionsnummer är kompatibla med den elektroniska märkningen som tillhandahålls via [siemens-healthineers.com/elFU](https://www.siemens-healthineers.com/elFU).

Referenser

1. Bates SM. D-dimer assays in diagnosis and management of thrombotic and bleeding disorders. *Semin Thromb Hemost.* 2012;38(7):673-82.
2. Weitz JI, Fredenburgh JC, Eikelboom JW. A Test in Context: D-Dimer. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(19):2411-2420.
3. Tripodi A. D-dimer testing in laboratory practice. *Clin Chem.* 2011;57(9):1256-62.
4. Lim W, Le Gal G, Bates SM, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: diagnosis of venous thromboembolism. *Blood Adv.* 2018;2(22):3226-56.
5. Parry BA, Chang AM, Schellong SM, et al. International, multicenter evaluation of a new Ddimer assay for the exclusion of venous thromboembolism using standard and ageadjusted cut-offs. *Am J Emerg Med.* 2019;37(1):33-7
6. Raja AS, Greenberg JO, Qaseem A. et al. Evaluation of Patients With Suspected Acute Pulmonary Embolism: Best Practice Advice From the Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. *Am J Emerg Med.* 2014;32(12):1499-502.
7. Prandoni P. The Optimal Duration of Anticoagulation in Patients with Unprovoked Venous Thromboembolism. *Adv Exp Med Biol.* 2017;906:89-100.
8. Zhang L, Long Y, Xiao H, et al. Use of D-dimer in oral anticoagulation therapy. *Int J Lab Hematol.* 2018 May 27.
9. Legnani C, Palareti G, Cosmi B, et al. for the PROLONG Investigators (on behalf of FCSA, Italian Federation of Thrombosis Centers). Different cut-off values of quantitative D-dimer methods to predict the risk of venous thromboembolism recurrence: a post-hoc analysis of the PROLONG study. *Haematologica.* 2008;93:900-7
10. Suzuki K, Wada H, Imai H, et al., for the Subcommittee on Disseminated Intravascular Coagulation. A re-evaluation of the D-dimer cut-off value for making a diagnosis according to the ISTH overt-DIC diagnostic criteria: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2018;16:1442-4.
11. Khalafallah A, Jarvis C, Morse M, et el. Evaluation of the Innovance d-dimer assay for the diagnosis of disseminated intravascular coagulopathy in different clinical settings. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2014;20(1):91-7.
12. Khalafallah AA, Morse M, Al-Barzan AM, et al. D-Dimer levels at different stages of pregnancy in Australian women: a single centre study using two different immunoturbidimetric assays. *Thromb Res.* 2012;130(3):e171-7.
13. Bao SH, Sheng SL, Liao H, et al. Use of D-dimer measurement to guide anticoagulant treatment in recurrent pregnancy loss associated with antiphospholipid syndrome. *Am J Reprod Immunol.* 2017;78(6).
14. Pabinger I, van Es N, Heinze G, et al. A clinical prediction model for cancer-associated venous thromboembolism: a development and validation study in two independent prospective cohorts. *Lancet Haematol.* 2018;5(7):e289-e298.
15. Dai H, Zhou H, Sun Y, et al. D-dimer as a potential clinical marker for predicting metastasis and progression in cancer. *Biomed Rep.* 2018;9(5):453-457.
16. Soomro AY, Guerchicoff A, Nichols DJ, et al. The current role and future prospects of D-dimer biomarker. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2016;2(3):175-84.
17. ORBACTIV (The Medicines Co.), Manufacturer information. Labels for NDA 206334 [cited 2016 Oct 17]. Available from: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>.
18. Lowe GDO. Fibrin D-Dimer and cardiovascular risk. *Semin Vasc Med.* 2005;5:387-98.
19. Holvoet P, Stassen JM, Hashimoto Y, et al. Binding properties of monoclonal antibodies against human fragment D-Dimer of cross-linked fibrin to human plasma clots in an in vivo model in rabbits. *Thromb Haemost.* 1989;61:307-3.
20. CLSI. Collection, Transport, and Processing of Blood Specimens for Testing Plasma-Based Coagulation Assays and Molecular Hemostasis Assays. Approved Guideline – Fifth Edition. CLSI document **H21-A5** [ISBN 1-56238-657-3]. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA, 2008.

21. Jennersjö CM, Fagerberg IH, Karlander SG, et al. Normal D-Dimer concentration is a common finding in symptomatic outpatients with distal deep vein thrombosis. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2005;16:517-23.
22. Sijens PE, van Ingen HE, van Beek EJR, et al. Rapid ELISA assay for plasma D-Dimer in the diagnosis of segmental and subsegmental pulmonary embolism, A comparison with pulmonary angiography. *Thromb Haemost*. 2000;84:156-9.
23. van Beek EJ, van den Ende B, Berckmans RJ, et al. A comparative analysis of D-Dimer assays in patients with clinically suspected pulmonary embolism. *Thromb Haemost*. 1993;70:408-13.
24. NCCLS. Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods; Approved Guideline-Second Edition. NCCLS document **EP5-A2** [ISBN 1-56238-542-9]. NCCLS, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA, 2004
25. CLSI. Interference testing in clinical chemistry; Approved Guideline-Second Edition. CLSI document **EP7-A2** [ISBN 1-56238-584-4]. Clinical Laboratory Standards Institute, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA, 2005.
26. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, et al. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: Increasing the models utility with the SimpliRED D-Dimer. *Thromb Haemost*. 2000;83:416-20.
27. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, et al. Evaluation of D-Dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis. *N Engl J Med*. 2003;349:1227-35.
28. Ellis DR, Eaton AS, Plank MC, et al. A comparative evaluation of ELISAs for D-Dimer and related fibrin(ogen) degradation products. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 1993;4:537-49
29. Gray E, Rigsby P, Behr-Gross ME. Collaborative study to establish the low-molecular-mass heparin for assay - European Pharmacopeia Biological Reference Preparation. *Pharmeuropa Bio*. 2004:59-76.
30. The United States Pharmacopeia USP 31 NF26 2008 2321 USP Heparin Sodium reference standard. Rockville, MD: United States Pharmacopeial Convention.
31. The United States Pharmacopeia USP 31 NF26 2008 2933 USP Penicillin G Potassium reference standard.
32. Anderson SG, Bentzon MW, Houba V, et al. International reference preparation of rheumatoid arthritis Serum. *Bull Wld Hlth Org*. 1970;42:311-8
33. CLSI. Protocols for determination of limits of detection and limits of quantitation; Approved Guideline. CLSI document **EP17-A** [ISBN 1-56238-551-8]. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA, 2004.
34. CLSI. Quantitative D-dimer for the Exclusion of Venous Thromboembolic Disease; Approved Guideline. CLSI document **H59-A** [ISBN 1-56238-747-2]. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 2500, Wayne, PA 19087-1898 USA, 2011.

Definition av symboler

Följande symboler kan visas på produktens etikett:

	Återanvänd ej		Använd före
	Lotnummer		Katalognummer
	Försiktighet, se handhavandebeskrivningen		Tillverkare
	Auktoriserad representant i Europeiska Gemenskapen		Räcker till "n" antal tester
	Biologisk risk		Medicintekniska produkter för <i>in vitro</i> -diagnostik
	Temperaturbegränsning		Se handhavandebeskrivningen
	Ej steril		CE-märkning
	CE-märkning med anmält organs ID-nummerID-nummer för anmält organ kan variera.		Innehåll
	Rekonstitueringsvolym		Nivå
	Skyddas mot solljus och värme		Varning
	Fara		Receptenhet (endast USA)
	Streckkod med unik produktidentifiering (UDI)		xx/xx/xx REACH auktoriseringsnummer

Rättslig information

Atellica, BCS, INNOVANCE och Stratus är varumärken som tillhör Siemens Healthineers.

SYSMEX är ett varumärke som tillhör SYSMEX CORPORATION.

Alla andra varumärken tillhör sina respektive ägare.

© Siemens Healthineers, 2009–2021. Med ensamrätt.

Siemens Healthineers Headquarters

Siemens Healthcare GmbH
Henkestraße 127
91052 Erlangen
Germany
Phone: +49 9131 84-0
siemens-healthineers.com



Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH

Emil-von-Behring-Str. 76
35041 Marburg
Germany
siemens-healthineers.com