



Instructions for Use

MRX Green D-dimer, K5011

Contents

English [EN]	3
Čeština [CS]	8
Español [ES]	13
Slovenčina [SK]	19

Instructions for Use [EN]

MRX Green D-dimer

REF K5011

For *In vitro* Diagnostic Use.

1 Intended use

Latex immunoassay for quantitative determination of D-dimer in citrated human plasma. Can be used to exclude the presence of thrombosis in patients with suspected venous thromboembolism (VTE) and as an aid in patient management in Covid-19 disease. Intended to be used by professional laboratory personnel using analysers with turbidimetric detection in the 500 - 700 nm wavelength range.

2 Valid combinations

This device is intended for use in combination with an instrument with turbidimetric detection. Valid combination is:

Reagent	Instrument	Instrument settings
K5011	Sysmex CS-series	Refer to your local distributor for instrument-specific application sheets

Note that if the device is used in combination with other instruments or other instrument-specific application sheets not provided by Nordic Biomarker, the combination must be validated in accordance with Regulation (EU) 2017/746.

3 Background and principle of method

Fibrin fragments containing D-dimer antigen is always present in plasma as a result of plasmin degradation of cross-linked fibrin. After an injury, or when suffering from conditions associated with increased haemostatic activity, there is an increase in plasma D-dimer concentration. D-dimer determination has become a common aid in the diagnosis of thrombosis. Elevated levels of D-dimer are found in clinical conditions such as deep vein thrombosis (DVT), pulmonary embolism (PE) and disseminated intravascular coagulation (DIC).¹⁻⁴ A negative D-dimer test result from a patient with a suspected thrombotic disorder has a high negative predictive value.

In patients with Covid-19 disease, increasing plasma D-dimer concentration is seen with worsening disease. Markedly elevated D-dimer is a prognostic marker for mortality and can be used as an aid in managing anti-coagulant treatment of hospitalized Covid-19 patients.^{5,6}

MRX Green D-dimer consists of D-dimer specific monoclonal antibodies coupled to sub-micron sized polystyrene particles. When the reagent is exposed to a plasma sample containing D-dimer, the particles will agglutinate, giving rise to increased light-scattering. When exposed to the appropriate wavelength of light, the increase in measured turbidity, or light-scattering over time, is proportional to the amount of D-dimer in the sample.

4 Components

MRX Green D-dimer consists of:

- Latex Reagent: 5 × 3.5 mL polystyrene particles, coated with monoclonal antibodies, suspended in buffer with stabilisers and preservatives.
- Reaction Buffer: 5 × 7 mL containing buffer, Heterophilic Blocking Reagent (HBR), and preservatives.

5 Warnings and precautions

Wear suitable clothing for protection. Avoid contact with skin and eyes. Do not empty into drains. Waste must be disposed of in accordance with local regulations.

The Latex Reagent contains Bovine Serum Albumin. The animals were approved by veterinarians by ante- and post-mortem inspections. However, as no method can offer complete assurance, this material should be handled as potentially infectious.

The Latex Reagent and Reaction Buffer contain sodium azide (less than 0.1%) and 2-methylisothiazol-3(2H)-one (less than 0.0015%) to prevent microbial growth; use proper disposal procedures.

EUH208: Contains 2-methylisothiazol-3(2H)-one. May produce an allergic reaction.

EUH210: Safety data sheet available on request.

6 Preparation

- Latex Reagent: Ready to use. As the microparticles will settle during storage, swirl the vial gently a few times every day before use to ensure a homogenous suspension. Do not shake.
- Reaction Buffer: Ready to use. Swirl the vial gently a few times before use.

7 Storage and stability

- Latex Reagent: Store at 2 - 8 °C. Do not freeze. After opening, stable for 8 weeks at 2 - 8 °C in the closed original vial, provided no contamination occurs. For information regarding on-board stability, refer to the instrument-specific application sheet.
- Reaction Buffer: Store at 2 - 8 °C. Do not freeze. After opening, stable for 8 weeks at 2 - 8 °C in the closed original vial, provided no contamination occurs. For information regarding on-board stability, refer to the instrument-specific application sheet.

8 Material required but not provided

- Analyser with turbidimetric detection in the 500 - 700 nm wavelength range (refer to section 2 for valid instruments) and pipettes.
- MRX D-dimer Calibrator for calibration.
- Control materials with different D-dimer levels for quality control.
- Phosphate buffered saline (PBS) for sample dilution.

Calibrators	REF
MRX D-dimer DDU Calibrator or MRX D-dimer FEU Calibrator	K5012 K5045

Recommended materials are presented below:

Control material	REF
MRX Routine Normal Control and MRX Routine Abnormal Control or	K5039 K5040
MRX Specialty Normal Control and MRX Specialty Abnormal Control	K5021 K5022

Solutions for sample dilution	REF
MRX PBS Diluent	K5047

9 Specimen collection and preparation

Venous blood is collected in 3.2% sodium citrate at a ratio of 9 parts blood to 1 part anticoagulant (1:10 ratio). The ratio is critical. Trauma or stasis during blood sampling should be avoided. Invert immediately after sampling. The presence of any clots in a specimen is a cause for rejection. Centrifuge to produce platelet-poor plasma and use for analysis. Refer to CLSI guideline H21-A5 for further instructions on specimen collection, handling and storage.⁷

10 Procedure

For detailed information, refer to the instrument operator's manual and to the instrument-specific application sheet.

10.1 Application settings

Enter the product specific settings in the instrument according to the instrument-specific application sheet.

10.2 Calibration

Each lot of MRX Green D-dimer must be calibrated prior to determination of D-dimer values in patients' plasma samples. Calibrate the assay according to the instrument-specific application sheet. The lot-specific D-dimer concentration of the calibrator is found in the Certificate of Analysis for the calibrator used (K5012/K5045).

Recalibration must be performed when a new lot of reagent is introduced and it is also suggested when controls are not within the acceptable range.

10.3 Quality control

To maintain consistent assay results, it is recommended that controls in different levels are analysed together at regular intervals. Each laboratory is recommended to establish its own acceptable range to determine the allowable variation in the day-to-day performance of the test, as well as appropriate intervals for analysing controls in accordance with good laboratory practice. A new acceptable range must be determined for each individual lot of controls. Refer to section 8 "Material required but not provided" for recommended control materials.

10.4 Sample analysis

For analysis of samples, refer to the instrument operator's manual.

11 Results

The results are reported in ng/mL D-dimer Units (DDU) or Fibrinogen Equivalent Unit (FEU) depending on the calibrator used (K5012/K5045).

Result in ng/mL DDU can be converted to ng/mL FEU by a conversion factor of 2.5.

Ex. 200 ng/mL DDU = 500 ng/mL FEU

Results in ng/mL can be converted to mg/L or µg/mL.

Ex. 500 ng/mL FEU = 0.5 mg/L FEU = 0.5 µg/mL FEU

Samples that are reported above the measuring range should be manually diluted and re-analysed. No result outside the measuring range should be used in forming a diagnosis or for patient management.

12 Expected values

The normal level of D-dimer in the population is typically below 500 ng/mL FEU.^{4,8} Elevated levels of D-dimer are found in patients with deep venous thrombosis (DVT), pulmonary embolism, disseminated intravascular coagulation, severe Covid-19 disease and trauma.^{5,9} D-dimer levels increase during pregnancy and with age.^{10,11}

Expected values in the normal population were estimated based on analysis of 120 healthy blood donors.

No. of samples	Expected values
120	0–556 ng/mL FEU ^{a,b}

^a Evaluated using MRX Red D-dimer on Sysmex CS-series which is equivalent to MRX Green D-dimer on Sysmex CS-series.

^b 95% confidence interval

As there is no internationally established standard for D-dimer, the concentration of D-dimer in any given specimen may differ when determined using D-dimer assays from different manufacturers. In addition, the expected values differ depending on the population being studied. Thus, each laboratory should establish its own expected values.

13 Limitations and interfering substances

The results should be used together with other clinical and diagnostic information in forming a diagnosis and for patient management.

Turbid or opalescent plasma may cause erratic results and should be interpreted with caution: dilute the sample

and re-assay. MRX Green D-dimer is insensitive to the following substances on Sysmex CS-series instruments:

Interfering substance	Tolerance
Bilirubin	Up to 40 mg/dL
Haemoglobin	Up to 1000 mg/dL
Triglycerides	Up to 1500 mg/dL
Unfractionated heparin	Up to 330 U/dL
Low molecular weight heparin	Up to 330 U/dL
Rheumatoid factor	Up to 399 IU/mL

Specimens from patients who have received preparations of mouse monoclonal antibodies for diagnosis or therapy may contain anti-mouse antibodies (HAMA), which may cause over-estimation of D-dimer values. The presence of rheumatoid factor may also result in falsely elevated D-dimer values. The reaction buffer includes HBR that reduces unspecific reactions, but users should be aware that there still is a possibility of over-estimated D-dimer values for samples with HAMA or rheumatoid factor.

The monoclonal antibody in MRX Green D-dimer has been screened for its specificity against cross-linked fibrin degradation products. MRX Green D-dimer has more than 100-fold specificity for D-dimer (fibrin or purified D-dimer), over fibrinogen, or fibrinogen fragment E.

14 Analytical performance characteristics

Analytical performance characteristics for MRX Green D-dimer on Sysmex CS-series instruments:

Measuring range:

Limit	ng/mL FEU
Lower Limit	219
Upper Limit	8269
No prozone below	250 000

Precision:

Sample	Repeatability		Reproducibility	
	ng/mL FEU	CV %	ng/mL FEU	CV %
Level 1	819	4.8	1124	4.3
Level 2	1224	1.6	2283	3.3
Level 3	2100	1.3	4038	2.1

15 Clinical performance characteristics

The following clinical performance for exclusion of thrombosis in patients with suspected VTE was obtained using the diagnostic cut-off 500 ng/mL FEU.¹²

D-dimer assay	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	NPV
Medirox MRX (n=810)	0.94 (0.90–0.99)	0.66 (0.62–0.69)	0.99

Medirox MRX, current product name is MRX Red D-dimer which is equivalent to MRX Green D-dimer; CI, confidence interval; NPV, negative predictive value.

The use of an age-adjusted cut-off, of age × 10 ng/mL FEU (for patients ≥ 50 years) increases the diagnostic specificity to 0.72 (95% CI 0.69–0.76), thus increasing the diagnostic utility of the assay.¹²

In patient management in Covid-19 disease, the D-dimer result shall only be used as one of several parameters.^{6,13} Thus, clinical performance characteristics based only on MRX Green D-dimer is not relevant.

16 Summary of Safety and Performance

The Summary of Safety and Performance (SSP) is available in the European database on medical devices (Eudamed), where it is linked to this Basic UDI-DI, 7350060320106M.

The Eudamed public website is found on <https://ec.europa.eu/tools/eudamed>. In case Eudamed is not fully functional, the SSP is available from Nordic Biomarker on request.

17 Reporting of incidents

Any serious incidents that occur in relation to this device shall be reported to Nordic Biomarker as well as the national competent authority in which the user is established.

18 Additional information

A paper copy of these Instructions for Use is available on request. Contact your local distributor.

The instrument-specific application sheet is available from your local distributor.

19 References

- HEIT, John A., et al. Determinants of plasma fibrin D-dimer sensitivity for acute pulmonary embolism as defined by pulmonary angiography. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*, 1999, 123.3: 235-240.
- BOUNAMEAUX, Henri, et al. Plasma measurement of D-dimer as diagnostic aid in suspected venous thromboembolism: an overview. *Thrombosis and haemostasis*, 1994, 71.01: 001-006.
- PFITZNER, Susanne A., et al. Fibrin Detected in Plasma of Patients with Disseminated intravascular Coagulation by Fibrin-specific Antibodies Consists Primarily of High Molecular Weight Factor XIIIa-crosslinked and Plasmin-modified Complexes Partially Containing Fibrinopeptide A. *Thrombosis and haemostasis*, 1997, 78.09: 1069-1078.
- LINDAHL, T. L., et al. Clinical evaluation of a diagnostic strategy for deep venous thrombosis with exclusion by low plasma levels of fibrin degradation product D-dimer. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation*, 1998, 58.4: 307-316.
- ROSTAMI, Mehrdad; MANSOURITORGHABEH, Hassan. D-dimer level in COVID-19 infection: a systematic review. *Expert review of hematology*, 2020, 13.11: 1265-1275.
- COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Available at <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. Accessed [2022 05 05].
- 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. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2008.
- GARDINER, Chris, et al. An evaluation of rapid D-dimer assays for the exclusion of deep vein thrombosis. *British journal of haematology*, 2005, 128.6: 842-848.
- MEISSNER, Mark H.; CHANDLER, Wayne L.; ELLIOTT, Jennifer S. Venous thromboembolism in trauma: a local manifestation of systemic hypercoagulability?. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 2003, 54.2: 224-231.
- BALLEGEER, V., et al. Fibrinolytic response to venous occlusion and fibrin fragment D-dimer levels in normal and complicated pregnancy. *Thrombosis and haemostasis*, 1987, 58.08: 1030-1032.
- KARIO, Kazuomi; MATSUO, Takefumi; KOBAYASHI, Hiroko. Which factors affect high D-dimer levels in the elderly?. *Thrombosis research*, 1991, 62.5: 501-508.
- FARM, M., et al. Age-adjusted D-dimer cut-off leads to more efficient diagnosis of venous thromboembolism in the emergency department: a comparison of four assays. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2018, 16.5: 866-875.
- BOKNÅS, Niklas, et al. Associations between hemostatic markers and mortality in COVID-19—Compounding effects of D-dimer, antithrombin and PAP complex. *Thrombosis Research*, 2022, 213: 97-104.

20 Definition of symbols



Manufacturer



Consult electronic instructions for use

nordicbiomarker.com/IFU



CE mark



Use-by date



In vitro diagnostic medical device



Temperature limit



Catalogue number



Biological risks



Batch code



Contains biological material of animal origin

21 Revision history

Version	Changes to previous version
9.0	The document has been revised in connection with CE marking under Regulation (EU) 2017/746.

Návod k použití [CS]

MRX Green D-dimer

REF K5011

Pro diagnostické použití *in vitro*.

1 Učené použití

Latexová imunoanalýza pro kvantitativní stanovení D-dimerů v citrátové lidské plazmě. Může být použita pro vyloučení přítomnosti trombózy u pacientů s podezřením na žilní tromboembolii (VTE) a jako pomůcka při léčbě pacientů s onemocněním Covid-19. Určeno pro profesionální laboratorní pracovníky používající analyzátoři s turbidimetrickou detekcí v rozsahu vlnových délek 500–700 nm.

2 Platné kombinace

Tento prostředek je určen k použití v kombinaci s přístrojem s turbidimetrickou detekcí. Platná kombinace je:

Činidlo	Přístroj	Nastavení přístroje
K5011	Sysmex CS-series	Viz aplikační listy pro konkrétní přístroj, které získáte od místního distributora.

Upozorňujeme, že pokud je přístroj používán v kombinaci s jinými přístroji nebo jinými aplikačními listy specifickými pro přístroj, které neposkytuje společnost Nordic Biomarker, musí být tato kombinace validována v souladu s nařízením (EU) 2017/746.

3 Základní informace a princip metody

Fragmenty fibrinu obsahující antigen D-dimeru jsou vždy přítomny v plazmě v důsledku degradace zesíťovaného fibrinu plazminem. Po úrazu nebo při stavech spojených se zvýšenou hemostatickou aktivitou dochází ke zvýšení plazmatické koncentrace D-dimerů. Stanovení D-dimerů se stalo běžnou pomůckou při diagnostice trombózy. Zvýšené hladiny D-dimerů se vyskytují u klinických stavů, jako je hluboká žilní trombóza (DVT), plicní embolie (PE) a diseminovaná intravaskulární koagulace (DIC).¹⁻⁴ Negativní výsledek testu na D-dimery u pacienta s podezřením na trombotickou poruchu má vysokou negativní prediktivní hodnotu.

U pacientů s onemocněním Covid-19 se koncentrace D-dimerů zvyšuje během zhoršení nemoci. Výrazně zvýšené D-dimery jsou prognostickým ukazatelem mortality a mohou být použity jako pomoc při plánování antikoagulační léčby u hospitalizovaných pacientů s onemocněním Covid-19.^{5,6}

MRX Green D-dimer se skládá z monoklonálních protilátek specifických pro D-dimer spojených s polystyrenovými částicemi submikronové velikosti. Když je činidlo vystaveno vzorku plazmy obsahujícímu D-dimery, částice se shlukují, což vede ke zvýšenému rozptylu světla. Při vystavení příslušné vlnové délce světla je nárůst naměřeného zákalu nebo rozptylu světla v čase úměrný množství D-dimeru ve vzorku.

4 Součásti

MRX Green D-dimer obsahuje:

- Latex Reagent: 5 × 3,5 ml polystyrenových částic potažených monoklonálními protilátkami, suspendovaných v pufru se stabilizátory a konzervačními látkami.
- Reaction Buffer: 5 × 7 ml obsahující pufr, heterofilní blokovací činidlo (HBR) a konzervační látky.

5 Varování a bezpečnostní opatření

Používejte vhodný ochranný oděv. Zabráňte kontaktu s kůží a očima. Nevypouštějte do kanalizace. Odpad musí být likvidován v souladu s místními předpisy.

Latex Reagent obsahuje hovězí sérový albumin. Zvířata byla schválena veterinárními lékaři na základě prohlídek před porážkou a po ní. Protože však žádná metoda nemůže poskytnout úplnou jistotu, mělo by se s tímto materiálem zacházet jako s potenciálně infekčním.

Latex Reagent a Reaction Buffer obsahují azid sodný (méně než 0,1 %) a 2-methylisothiazol-3(2H)-on (méně než 0,0015 %), aby se zabránilo růstu mikroorganismů; použijte správné postupy likvidace.

EUH208: Obsahuje 2-methylisothiazol-3(2H)-on. Může vyvolat alergickou reakci.

EUH210: Bezpečnostní list je k dispozici na vyžádání.

6 Příprava

- Latex Reagent: Připraveno k použití. Protože se mikročástice během skladování usazují, každý den před použitím lahvičku několikrát jemně otočte, abyste zajistili homogenní suspenzi. Neprotřepávejte.
- Reaction Buffer: Připraveno k použití. Před použitím lahvičkou několikrát jemně zatočte.

7 Skladování a stabilita

- Latex Reagent: Skladujte při teplotě 2–8 °C. Nezmrazujte. Po otevření je stabilní po dobu 8 týdnů při teplotě 2–8 °C v uzavřené původní lahvičce, pokud nedojde ke kontaminaci. Informace o stabilitě po umístění do přístroje naleznete v aplikačním listu konkrétního přístroje.
- Reaction Buffer: Skladujte při teplotě 2–8 °C. Nezmrazujte. Po otevření je stabilní po dobu 8 týdnů při teplotě 2–8 °C v uzavřené původní lahvičce, pokud nedojde ke kontaminaci. Informace o stabilitě po umístění do přístroje naleznete v aplikačním listu konkrétního přístroje.

8 Požadovaný, ale nedodaný materiál

- Analyzátor s turbidimetrickou detekcí v rozsahu vlnových délek 500–700 nm (viz oddíl 2, kde jsou uvedeny platné přístroje) a pipety.
- MRX D-dimer Calibrator pro kalibraci.
- Kontrolní materiály s různými hladinami D-dimerů pro kontrolu kvality.
- Fosfátový pufr (PBS) pro ředění vzorků.

Kalibrátory	REF
MRX D-dimer DDU Calibrator nebo	K5012
MRX D-dimer FEU Calibrator	K5045

Doporučené materiály jsou uvedeny níže:

Kontrolní materiál	REF
MRX Routine Normal Control a	K5039
MRX Routine Abnormal Control nebo	K5040
MRX Specialty Normal Control a	K5021
MRX Specialty Abnormal Control	K5022

Roztoky pro ředění vzorků	REF
MRX PBS Diluent	K5047

9 Odběr a příprava vzorků

Venózní krev se odebírá do roztoku 3,2% citrátu sodného v poměru 9 dílů krve na 1 díl antikoagulantu (poměr 1:10). Tento poměr je rozhodující. Při odběru krve je třeba se vyvarovat traumatu nebo stáze. Po odběru vzorku jej okamžitě otočte vzhůru nohama. Přítomnost jakýchkoli sraženin ve vzorku je důvodem k vyřazení. Odstředte pro získání plazmy chudé na krevní destičky a použijte ji k analýze. Další pokyny k odběru, manipulaci a skladování vzorků naleznete v pokynech CLSI H21-A5.7

10 Postup

Podrobné informace naleznete v návodu k obsluze přístroje a v aplikačním listu konkrétního přístroje.

10.1 Nastavení aplikace

Zadejte do přístroje specifická nastavení výrobku podle aplikačního listu konkrétního přístroje.

10.2 Kalibrace

Před stanovením hodnot dimerů ve vzorcích plazmy pacientů musí být každá šarže přípravku MRX Green D-dimer kalibrována. Kalibraci testu proveďte podle aplikačního listu konkrétního přístroje. Koncentrace D-dimeru specifická pro danou šarži kalibrátoru je uvedena v certifikátu analýzy použitého kalibrátoru (K5012/K5045).

Rekalibrace se musí provést při zavedení nové šarže činidla a doporučuje se také v případě, že kontroly nejsou v přijatelném rozmezí.

10.3 Kontrola kvality

Pro zachování konzistentních výsledků testů se doporučuje, aby kontroly v různých úrovních byly analyzovány společně v pravidelných intervalech. Doporučuje se, aby si každá laboratoř stanovila vlastní přijatelný rozsah pro určení přípustné odchylky v každodenním provádění testu, jakož i vhodné intervaly pro analýzu kontrol v souladu se správnou laboratorní praxí. Pro každou jednotlivou šarži kontrol musí být stanoven nový přijatelný rozsah. Doporučené kontrolní materiály naleznete v oddíle 8 „Požadovaný, ale nedodaný materiál“.

10.4 Analýza vzorků

Informace o analýze vzorků naleznete v návodu k obsluze přístroje.

11 Výsledky

Výsledky se uvádějí v ng/ml jednotek D-dimerů (DDU) nebo v jednotkách ekvivalentu fibrinogenu (FEU) v závislosti na použitém kalibrátoru (K5012/K5045).

Výsledek v ng/ml DDU lze převést na ng/ml FEU pomocí konverzního faktoru 2,5.

Např. 200 ng/ml DDU = 500 ng/ml FEU

Výsledky v ng/ml lze převést na mg/l nebo µg/ml.

Např. 500 ng/ml FEU = 0,5 mg/l FEU = 0,5 µg/ml FEU

Vzorky, které jsou hlášeny nad rozsahem měření, by měly být ručně zředěny a znovu analyzovány. Pro stanovení diagnózy ani pro léčbu pacienta by neměl být použit žádný výsledek mimo rozsah měření.

12 Očekávané hodnoty

Normální hladina D-dimerů v populaci je obvykle nižší než 500 ng/ml FEU.^{4,8} Zvýšené hladiny D-dimerů se vyskytují u pacientů s hlubokou žilní trombózou (DVT), plicní embolií, diseminovanou intravaskulární koagulací, závažným onemocněním Covid-19 a traumatem.^{5,9} Hladiny D-dimerů se zvyšují během těhotenství a s věkem.^{10,11}

Očekávané hodnoty v normální populaci byly odhadnuty na základě analýzy 120 zdravých dárců krve.

Počet vzorků	Očekávané hodnoty
120	0–556 ng/ml FEU ^{a,b}

^a Vyhodnoceno pomocí MRX Red D-dimer na přístroji Sysmex CS-series, který je ekvivalentní MRX Green D-dimer na přístroji Sysmex CS-series.

^b 95% interval spolehlivosti

Vzhledem k tomu, že neexistuje žádný mezinárodně zavedený standard pro D-dimery, může se koncentrace D-dimerů v daném vzorku při stanovení pomocí testů D-dimerů od různých výrobců lišit. Kromě toho se očekávané hodnoty liší v závislosti na studované populaci. Každá laboratoř by tedy měla stanovit své vlastní očekávané hodnoty.

13 Omezení a interferující látky

Při stanovení diagnózy a léčbě pacienta by se výsledky měly používat společně s dalšími klinickými a diagnostickými údaji.

Zakalená nebo opaleskující plazma může způsobit nevyrovnané výsledky a měla by být interpretována s opatrností: vzorek zřed'te a proved'te opakovaný test.

MRX Red D-dimer je na přístrojích Sysmex CS-series necitlivý na následující látky:

Interferující látka	Tolerance
Bilirubin	Až 40 mg/dl
Hemoglobin	Až 1 000 mg/dl
Triglyceridy	Až 1 500 mg/dl
Nefrakcionovaný heparin	Až 330 U/dl
Nízkomolekulární heparin	Až 330 U/dl
Revmatoidní faktor	Až 399 IU/ml

Vzorky od pacientů, kteří dostali přípravky myších monoklonálních protilátek pro diagnostiku nebo terapii, mohou obsahovat protilátky proti myším (HAMA), které mohou způsobit nadhodnocení hodnot D-dimerů. Přítomnost revmatoidního faktoru může rovněž vést k falešně zvýšeným hodnotám D-dimerů. Reakční pufr obsahuje HBR, který snižuje nespecifické reakce, ale uživatelé by si měli být vědomi, že stále existuje možnost nadhodnocení hodnot D-dimerů u vzorků s HAMA nebo revmatoidním faktorem.

Monoklonální protilátka v MRX Green D-dimer byla testována na specifitu vůči zesíťovaným degradačním produktům fibrinu. MRX Green D-dimer má více než 100násobnou specifitu pro D-dimer (fibrin nebo purifikovaný D-dimer) oproti fibrinogenu nebo fragmentu fibrinogenu E.

14 Charakteristiky analytické účinnosti

Analytické charakteristiky pro MRX Green D-dimer na přístrojích Sysmex CS-series:

Rozsah měření:

Limit	ng/ml FEU
Spodní limit	219
Horní limit	8269
Žádná falešně negativní odpověď níže	250 000

Přesnost:

Vzorek	Opakovatelnost		Reprodukovatelnost	
	ng/ml FEU	CV %	ng/ml FEU	CV %
Hladina 1	819	4,8	1124	4,3
Hladina 2	1224	1,6	2283	3,3
Hladina 3	2100	1,3	4038	2,1

15 Charakteristiky klinické účinnosti

Následující klinická účinnost pro vyloučení trombózy u pacientů s podezřením na VTE byla získána při použití diagnostické hranice 500 ng/ml FEU.¹²

Test D-dimeru	Senzitivita (95% CI)	Specifická (95% CI)	NPV
Medirox MRX (n = 810)	0,94 (0,90–0,99)	0,66 (0,62–0,69)	0,99

Medirox MRX, současný název produktu je MRX Red D-dimer, který je ekvivalentní MRX Green D-dimer; CI – interval spolehlivosti; NPV – negativní prediktivní hodnota.

Použití věkově upravené hraniční hodnoty, věk \times 10 ng/ml FEU (pro pacienty \geq 50 let), zvyšuje diagnostickou specifickou na 0,72 (95% CI 0,69–0,76), čímž se zvyšuje diagnostická užitečnost testu.¹²

Při léčbě pacientů s onemocněním Covid-19 se výsledek D-dimerů používá pouze jako jeden z několika parametrů.^{6,13} Klinické charakteristiky založené pouze na MRX Green D-dimer tedy nejsou relevantní.

16 Shrnutí bezpečnosti a účinnosti

Souhrn bezpečnosti a účinnosti (SSP) je k dispozici v evropské databázi zdravotnických prostředků (Eudamed), kde je propojen s tímto základním UDI-DI, 7350060320106M.

Veřejné webové stránky Eudamed najdete na adrese <https://ec.europa.eu/tools/eudamed>. V případě, že Eudamed není plně funkční, je SSP na vyžádání k dispozici u společnosti Nordic Biomarker.

17 Hlášení událostí

Jakékoli závažné události, ke kterým dojde v souvislosti s tímto prostředkem, musí být hlášeny společnosti Nordic Biomarker a příslušnému národnímu orgánu země, v níž uživatel sídlí.

18 Další informace

Na vyžádání je k dispozici vytištěná kopie tohoto návodu k použití. Obrátte se na svého místního distributora. Aplikační list pro konkrétní přístroj je k dispozici u místního distributora.

19 Odkazy

- HEIT, John A., et al. Determinants of plasma fibrin D-dimer sensitivity for acute pulmonary embolism as defined by pulmonary angiography. *Archives of*

- Pathology and Laboratory Medicine*, 1999, 123.3: 235-240.
- BOUNAMEAUX, Henri, et al. Plasma measurement of D-dimer as diagnostic aid in suspected venous thromboembolism: an overview. *Thrombosis and haemostasis*, 1994, 71.01: 001-006.
- PFITZNER, Susanne A., et al. Fibrin Detected in Plasma of Patients with Disseminated intravascular Coagulation by Fibrin-specific Antibodies Consists Primarily of High Molecular Weight Factor XIIIa-crosslinked and Plasmin-modified Complexes Partially Containing Fibrinopeptide A. *Thrombosis and haemostasis*, 1997, 78.09: 1069-1078.
- LINDAHL, T. L., et al. Clinical evaluation of a diagnostic strategy for deep venous thrombosis with exclusion by low plasma levels of fibrin degradation product D-dimer. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation*, 1998, 58.4: 307-316.
- ROSTAMI, Mehrdad; MANSOURITORGHABEH, Hassan. D-dimer level in COVID-19 infection: a systematic review. *Expert review of hematology*, 2020, 13.11: 1265-1275.
- COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Available at <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. Accessed [2022 05 05].
- 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. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2008.
- GARDINER, Chris, et al. An evaluation of rapid D-dimer assays for the exclusion of deep vein thrombosis. *British journal of haematology*, 2005, 128.6: 842-848.
- MEISSNER, Mark H.; CHANDLER, Wayne L.; ELLIOTT, Jennifer S. Venous thromboembolism in trauma: a local manifestation of systemic hypercoagulability?. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 2003, 54.2: 224-231.
- BALLEGEER, V., et al. Fibrinolytic response to venous occlusion and fibrin fragment D-dimer levels in normal and complicated pregnancy. *Thrombosis and haemostasis*, 1987, 58.08: 1030-1032.
- KARIO, Kazuomi; MATSUO, Takefumi; KOBAYASHI, Hiroko. Which factors affect high D-dimer levels in the elderly?. *Thrombosis research*, 1991, 62.5: 501-508.
- FARM, M., et al. Age-adjusted D-dimer cut-off leads to more efficient diagnosis of venous thromboembolism in the emergency department: a comparison of four assays. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2018, 16.5: 866-875.
- BOKNÄS, Niklas, et al. Associations between hemostatic markers and mortality in COVID-19 – Compounding effects of D-dimer, antithrombin and PAP complex. *Thrombosis Research*, 2022, 213: 97-104.

20 Definice symbolů



Výrobce



Přečtěte si elektronický návod k použití

nordicbiomarker.com/IFU



Označení CE



Datum použitelnosti



Diagnostický zdravotnický prostředek in vitro



Teplotní limit



Katalogové číslo



Biologická rizika



Kód šarže



Obsahuje biologický materiál živočišného původu

21 Historie revizí

Verze	Změny oproti předchozí verzi
9.0	Dokument byl revidován v souvislosti s označením CE podle nařízení (EU) 2017/746.

Instrucciones de uso [ES]

MRX Green D-dimer

REF K5011

Para uso diagnóstico *in vitro*.

1 Uso previsto

Inmunoensayo de látex para la determinación cuantitativa de dímero D en plasma humano citratado. Puede utilizarse para excluir la presencia de trombosis en pacientes con sospecha de tromboembolismo venoso (TEV) y como ayuda en el manejo del paciente en la enfermedad Covid-19. Destinado al personal profesional de laboratorio que utiliza analizadores con detección turbidimétrica en el rango de longitudes de onda de 500 a 700 nm.

2 Combinaciones válidas

Este dispositivo está destinado a utilizarse en combinación con un instrumento con detección turbidimétrica. La combinación válida es:

Reactivo	Instrumento	Ajustes del instrumento
K5011	Sysmex CS-series	Consulte a su distribuidor local para obtener las hojas de aplicación específicas de cada instrumento

Tenga en cuenta que si el dispositivo se utiliza en combinación con otros instrumentos u otras hojas de aplicación específicas del instrumento no proporcionados por Nordic Biomarker, la combinación debe validarse de conformidad con el Reglamento (UE) 2017/746.

3 Antecedentes y principio del método

Los fragmentos de fibrina que contienen el antígeno dímero D siempre están presentes en el plasma como resultado de la degradación por plasmina de la fibrina reticulada. Después de una lesión, o cuando se padecen afecciones asociadas a una mayor actividad hemostática, se produce un aumento de la concentración plasmática de dímero D. La determinación del dímero D se ha convertido en una ayuda habitual en el diagnóstico de la trombosis. Se encuentran niveles elevados de dímero D en afecciones clínicas como la trombosis venosa profunda (TVP), la embolia pulmonar (EP) y la coagulación

intravascular diseminada (CID).¹⁻⁴ Un resultado negativo de la prueba del dímero D en un paciente con sospecha de trastorno trombotico tiene un alto valor predictivo negativo.

En los pacientes con la enfermedad Covid-19, se observa un aumento de la concentración plasmática de dímero D con empeoramiento de la enfermedad. El dímero D marcadamente elevado es un marcador pronóstico de mortalidad y puede utilizarse como ayuda en la gestión del tratamiento anticoagulante de los pacientes hospitalizados por Covid-19.^{5,6}

MRX Green D-dimer se compone de anticuerpos monoclonales específicos del dímero D acoplados a partículas de poliestireno de tamaño submicrónico. Cuando el reactivo se expone a una muestra de plasma que contiene dímero D, las partículas se aglutinan, dando lugar a un aumento de la dispersión de luz. Cuando se expone a la longitud de onda de luz adecuada, el aumento de turbidez medido, o dispersión de la luz con el tiempo, es proporcional a la cantidad de dímero D en la muestra.

4 Componentes

MRX Green D-dimer se compone de:

- Latex Reagent: partículas de poliestireno de 5 × 3,5 mL recubiertas con anticuerpos monoclonales, suspendidas en tampón con estabilizadores y conservantes.
- Reaction Buffer: 5 × 7 mL con tampón, reactivo de bloqueo heterofílico (HBR) y conservantes.

5 Advertencias y precauciones

Use ropa adecuada para protegerse. Evite el contacto con la piel y los ojos. No vacíe en los desagües. Los residuos deben eliminarse de acuerdo con la normativa local.

Latex Reagent contiene albúmina de suero bovino. Los animales fueron aprobados por los veterinarios mediante inspecciones ante y postmortem.

Sin embargo, como ningún método puede ofrecer una garantía completa, este material debe ser tratado como potencialmente infeccioso.

Latex Reagent y Reaction Buffer contienen azida sódica (menos del 0,1 %) y 2-metilisotiazol-3(2H)-ona (menos del 0,0015 %) para evitar el crecimiento microbiano; utilice los procedimientos de eliminación adecuados.

EUH208: Contiene 2-metilisotiazol-3(2H)-ona. Puede producir una reacción alérgica.

EUH210: Hoja de datos de seguridad disponible a petición.

6 Preparación

- Latex Reagent: Listo para usar. Dado que las micropartículas se asientan durante el almacenamiento, se debe girar suavemente el vial unas cuantas veces cada día antes de su uso para asegurar una suspensión homogénea. No agitar.
- Reaction Buffer: Listo para usar. Gire el vial suavemente unas cuantas veces antes de su uso.

7 Almacenamiento y estabilidad

- Latex Reagent: Conservar a 2-8 °C. No congelar. Una vez abierto, es estable durante 8 semanas a 2-8 °C en el vial original cerrado, siempre que no se produzca contaminación. Para obtener información sobre la estabilidad a bordo, consulte la hoja de aplicación específica del instrumento.
- Reaction Buffer: Conservar a 2-8 °C. No congelar. Una vez abierto, es estable durante 8 semanas a 2-8 °C en el vial original cerrado, siempre que no se produzca contaminación. Para obtener información sobre la estabilidad a bordo, consulte la hoja de aplicación específica del instrumento.

8 Material necesario pero no suministrado

- Analizador con detección turbidimétrica en el rango de longitudes de onda de 500 a 700 nm (consulte los instrumentos válidos en la sección 2) y pipetas.
- MRX D-dimer Calibrator para calibración.
- Materiales de control con diferentes niveles de dímero D para el control de calidad.
- Solución salina tamponada con fosfato (PBS) para dilución de las muestras.

Calibradores	REF
MRX D-dimer DDU Calibrator o	K5012
MRX D-dimer FEU Calibrator	K5045

A continuación se presentan los materiales recomendados:

Material de control	REF
MRX Routine Normal Control y	K5039
MRX Routine Abnormal Control o	K5040
MRX Specialty Normal Control y	K5021
MRX Specialty Abnormal Control	K5022

Soluciones para la dilución de muestras	REF
MRX PBS Diluent	K5047

9 Recogida de muestras y preparación

La sangre venosa se recoge en citrato de sodio al 3,2 % en una proporción de 9 partes de sangre por 1 parte de anticoagulante (proporción 1:10). La proporción es fundamental. Deben evitarse los traumatismos o la estasis durante la toma de muestras de sangre. Invertir inmediatamente después del muestreo. La presencia de cualquier coágulo en una muestra es una causa de rechazo. Centrifugar para producir plasma pobre en plaquetas y utilizarlo para el análisis. Consultar la directriz H21-A5 del CLSI para obtener más instrucciones sobre la recogida, manipulación y almacenamiento de las muestras.⁷

10 Procedimiento

Para obtener información detallada, consulte el manual del operador del instrumento y la hoja de aplicación específica del instrumento.

10.1 Ajustes de la aplicación

Introduzca los ajustes específicos del producto en el instrumento de acuerdo con la hoja de aplicación específica del instrumento.

10.2 Calibración

Cada lote de MRX Green D-dimer debe calibrarse antes de la determinación de los valores de dímero D en las muestras de plasma de los pacientes. Calibre el ensayo de acuerdo con la hoja de aplicación específica del instrumento. La concentración de dímero D específica del lote del calibrador se encuentra en el certificado de análisis del calibrador utilizado (K5012/K5045).

Debe realizarse una recalibración al introducir un nuevo lote de reactivo y también se sugiere cuando los controles no están dentro del rango aceptable.

10.3 Control de calidad

Para mantener la consistencia de los resultados del ensayo, se recomienda analizar juntos controles de diferentes niveles a intervalos regulares. Se recomienda que cada laboratorio establezca su propio rango aceptable para determinar la variación aceptable en los resultados diarios de la prueba, así como los intervalos apropiados para analizar los controles de acuerdo con las buenas prácticas de laboratorio. Debe determinarse un nuevo rango aceptable para cada lote individual de controles. Consulte la sección 8, "Material necesario pero no suministrado", para conocer los materiales de control recomendados.

10.4 Análisis de muestras

Para el análisis de las muestras, consulte el manual del operador del instrumento.

11 Resultados

Los resultados se informan en unidades de dímero D (DDU) de ng/mL o en unidades equivalentes de fibrinógeno (FEU) según el calibrador utilizado (K5012/K5045).

El resultado en ng/mL DDU puede convertirse en ng/mL FEU mediante un factor de conversión de 2,5.

Ej. 200 ng/mL DDU = 500 ng/mL FEU

Los resultados en ng/mL pueden convertirse a mg/L o µg/mL.

Ej. 500 ng/mL FEU = 0,5 mg/L FEU = 0,5 µg/mL FEU

Si los resultados de una muestra están por encima del rango de medición, la muestra debe diluirse manualmente y volver a analizarse. No se debe utilizar ningún resultado fuera del rango de medición para establecer un diagnóstico o para el manejo del paciente.

12 Valores esperados

El nivel normal de dímero D en la población suele ser inferior a 500 ng/mL de ng/mL FEU.^{4,8} Los niveles elevados de dímero D se encuentran en pacientes con trombosis venosa profunda (TVP), embolia pulmonar, coagulación intravascular diseminada, enfermedad Covid-19 grave y traumatismos.^{5,9} Los niveles de dímero D aumentan durante el embarazo y con la edad.^{10,11}

Los valores esperados en la población normal se estimaron a partir del análisis de 120 donantes de sangre sanos.

Número de muestras	Valores esperados
120	0-556 ng/mL FEU ^{a,b}

^a Evaluado utilizando MRX Red D-dimer en Sysmex CS-series, que es equivalente a MRX Green D-dimer en Sysmex CS-series.

^b Intervalo de confianza del 95 %

Dado que no existe un estándar establecido internacionalmente para el dímero D, la concentración de dímero D en cualquier muestra puede diferir cuando se determina utilizando ensayos de dímero D de diferentes fabricantes. Además, los valores esperados difieren en función de la población estudiada. Así pues, cada laboratorio debe establecer sus propios valores esperados.

13 Limitaciones y sustancias interferentes

Los resultados deben utilizarse junto con otros datos clínicos y diagnósticos para establecer un diagnóstico y para el manejo del paciente.

El plasma turbio u opalescente puede provocar resultados erráticos y debe interpretarse con precaución: diluya la muestra y vuelva a analizarla. MRX Green D-dimer es insensible a las siguientes sustancias en los instrumentos Sysmex CS-series:

Sustancia interferente	Tolerancia
Bilirrubina	Hasta 40 mg/dL
Hemoglobina	Hasta 1000 mg/dL
Triglicéridos	Hasta 1500 mg/dL
Heparina no fraccionada	Hasta 330 U/dL
Heparina de bajo peso molecular	Hasta 330 U/dL
Factor reumatoide	Hasta 399 UI/mL

Las muestras de pacientes que han recibido preparaciones de anticuerpos monoclonales murinos para el diagnóstico o la terapia pueden contener anticuerpos antimurinos (HAMA), que podrían causar una sobreestimación de los valores de dímero D. La presencia del factor reumatoide también puede dar lugar a valores falsamente elevados del dímero D. El tampón de reacción incluye HBR que reduce las reacciones inespecíficas, sin embargo, los usuarios deben ser conscientes de que sigue existiendo la posibilidad de que se sobreestimen los valores de dímero D para las muestras con HAMA o factor reumatoide.

El anticuerpo monoclonal en MRX Green D-dimer se ha examinado respecto a su especificidad contra los productos de degradación de la fibrina reticulada. MRX

Green D-dimer tiene una especificidad de más de 100 veces para el dímero D (fibrina o dímero D purificado), sobre el fibrinógeno o el fragmento E del fibrinógeno.

14 Características de rendimiento analítico

Características de rendimiento analítico de MRX Green D-dimer en instrumentos Sysmex CS-series:

Rango de medición:

Límite	ng/mL FEU
Límite inferior	219
Límite superior	8269
Sin prozona por debajo de	250 000

Precisión:

Muestra	Repetibilidad		Reproducibilidad	
	ng/mL FEU	CV %	ng/mL FEU	CV %
Nivel 1	819	4,8	1124	4,3
Nivel 2	1224	1,6	2283	3,3
Nivel 3	2100	1,3	4038	2,1

15 Características de rendimiento clínico

El siguiente rendimiento clínico para la exclusión de trombosis en pacientes con sospecha de TEV se obtuvo utilizando el límite de diagnóstico de 500 ng/mL FEU.¹²

Ensayo de dímero D	Sensibilidad (IC del 95 %)	Especificidad (IC del 95 %)	VPN
Medirox MRX (n = 810)	0,94 (0,90-0,99)	0,66 (0,62-0,69)	0,99

Medirox MRX, el nombre actual del producto es MRX Red D-dimer, que es equivalente a MRX Green D-dimer; IC, intervalo de confianza; VPN, valor predictivo negativo.

El uso de un punto de corte ajustado según la edad, de edad × 10 ng/mL FEU (para pacientes ≥ 50 años) aumenta la especificidad diagnóstica a 0,72 (IC del 95 %: 0,69-0,76), aumentando así la utilidad diagnóstica del ensayo.¹²

En el manejo del paciente en la enfermedad Covid-19, el resultado del dímero D solo debe usarse como uno de varios parámetros.^{6,13} Por lo tanto, las características de rendimiento clínico basadas únicamente en MRX Green D-dimer no son relevantes.

16 Resumen de seguridad y funcionamiento

El resumen de seguridad y funcionamiento (SSP) está disponible en la base de datos europea sobre productos sanitarios (Eudamed), donde está vinculado a este UDI-DI básico, 7350060320106M.

El sitio web público de Eudamed se encuentra en <https://ec.europa.eu/tools/eudamed>. En caso de que Eudamed no funcione plenamente, Nordic Biomarker puede suministrar el SSP previa solicitud.

17 Notificación de incidentes

Cualquier incidente grave que se produzca en relación con este dispositivo deberá notificarse a Nordic Biomarker, así como a la autoridad nacional competente en la que esté establecido el usuario.

18 Información adicional

Se puede solicitar una copia en papel de estas instrucciones de uso. Póngase en contacto con su distribuidor local.

La hoja de aplicación específica del instrumento está disponible en su distribuidor local.

19 Referencias

- HEIT, John A., et al. Determinants of plasma fibrin D-dimer sensitivity for acute pulmonary embolism as defined by pulmonary angiography. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*, 1999, 123.3: 235-240.
- BOUNAMEAUX, Henri, et al. Plasma measurement of D-dimer as diagnostic aid in suspected venous thromboembolism: an overview. *Thrombosis and haemostasis*, 1994, 71.01: 001-006.
- PFITZNER, Susanne A., et al. Fibrin Detected in Plasma of Patients with Disseminated Intravascular Coagulation by Fibrin-specific Antibodies Consists Primarily of High Molecular Weight Factor XIIIa-crosslinked and Plasmin-modified Complexes Partially Containing Fibrinopeptide A. *Thrombosis and haemostasis*, 1997, 78.09: 1069-1078.
- LINDAHL, T. L., et al. Clinical evaluation of a diagnostic strategy for deep venous thrombosis with exclusion by low plasma levels of fibrin degradation product D-dimer. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation*, 1998, 58.4: 307-316.

5. ROSTAMI, Mehrdad; MANSOURITORGHABEH, Hassan. D-dimer level in COVID-19 infection: a systematic review. *Expert review of hematology*, 2020, 13.11: 1265-1275.
6. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Disponible en <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. Accessed [2022 05 05].
7. 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. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2008.
8. GARDINER, Chris, et al. An evaluation of rapid D-dimer assays for the exclusion of deep vein thrombosis. *British journal of haematology*, 2005, 128.6: 842-848.
9. MEISSNER, Mark H.; CHANDLER, Wayne L.; ELLIOTT, Jennifer S. Venous thromboembolism in trauma: a local manifestation of systemic hypercoagulability?. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 2003, 54.2: 224-231.
10. BALLEGEER, V., et al. Fibrinolytic response to venous occlusion and fibrin fragment D-dimer levels in normal and complicated pregnancy. *Thrombosis and haemostasis*, 1987, 58.08: 1030-1032.
11. KARIO, Kazuomi; MATSUO, Takefumi; KOBAYASHI, Hiroko. Which factors affect high D-dimer levels in the elderly?. *Thrombosis research*, 1991, 62.5: 501-508.
12. FARM, M., et al. Age-adjusted D-dimer cut-off leads to more efficient diagnosis of venous thromboembolism in the emergency department: a comparison of four assays. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2018, 16.5: 866-875.
13. BOKNÄS, Niklas, et al. Associations between hemostatic markers and mortality in COVID-19—Compounding effects of D-dimer, antithrombin and PAP complex. *Thrombosis Research*, 2022, 213: 97-104.

20 Definición de símbolos



Fabricante



Consulte las instrucciones electrónicas de uso

nordicbiomarker.com/IFU



Marca CE



Fecha de caducidad



Dispositivo médico de diagnóstico in vitro



Límite de temperatura



Número de catálogo



Riesgos biológicos



Código de lote



Contiene material biológico de origen animal

21 Historial de revisiones

Versión	Cambios respecto a la versión anterior
9.0	El documento se ha revisado en relación con el marcado CE en virtud del Reglamento (UE) 2017/746.

Návod na použitie [SK]

MRX Green D-dimer

REF K5011

Na diagnostické použitie *in vitro*.

1 Určené použitie

Latexový imunoanalytický test na kvantitatívne stanovenie D-diméru v citrátovej ľudskej plazme. Môže sa použiť na vylúčenie prítomnosti trombózy u pacientov s podozrením na venóznou tromboembóliu (VTE) a ako pomôcka pri liečení pacientov s ochorením covid-19. Produkt slúži na to, aby ho používali odborní laboratórni pracovníci v analyzátoroch s turbidimetrickou detekciou v rozsahu vlnových dĺžok 500 – 700 nm.

2 Prijateľné kombinácie

Táto pomôcka je určená na použitie v kombinácii s prístrojom s turbidimetrickou detekciou. Prijateľná kombinácia je:

Činidlo	Prístroj	Nastavenia prístroja
K5011	Sysmex CS-series	Aplikačné listy ku konkrétnym prístrojom vám poskytnú miestny distribútor.

Upozorňujeme, že ak sa pomôcka používa v kombinácii s inými prístrojmi alebo inými aplikačnými listami ku konkrétnym prístrojom, ktoré neposkytuje spoločnosť Nordic Biomarker, takúto kombináciu je nutné validovať v súlade s nariadením (EÚ) 2017/746.

3 Základné informácie a princíp metódy

Antigén D-dimér obsahujúci fibrínové fragmenty je vždy prítomný v plazme následkom degradácie zosieťovaného fibrínu plazmínom. Po úraze alebo pri stavoch spojených so zvýšenou hemostatickou aktivitou dochádza k zvýšeniu koncentrácie D-diméru v plazme. Stanovenie D-diméru je dnes bežnou pomôckou pri diagnostike trombózy. Zvýšené hladiny D-diméru sa vyskytujú pri klinických stavoch, ako je hlboká žilová trombóza (DVT), pľúcna embólia (PE) a roztrúsená vnútrocievna koagulácia (DIC).¹⁻⁴ Negatívny výsledok testu na D-dimér u pacienta s podozrením na trombotické ochorenie má vysokú negatívnu prediktívnu hodnotu.

U pacientov s ochorením covid-19 sa pozoruje zvyšovanie koncentrácie D-diméru v plazme, keď sa choroba zhoršuje. Výrazne zvýšený D-dimér je prognostický marker úmrtnosti a môže sa použiť ako pomôcka pri riadení antikoagulačnej liečby hospitalizovaných pacientov s ochorením covid-19.^{5,6}

MRX Green D-dimer obsahuje špecifické monoklonálne protilátky proti D-diméru, ktoré sú naviazané na polystyrénové častice menšie než mikrometer. Keď sa činidlo zavedie do vzorky plazmy, ktorá obsahuje D-dimér, dôjde k zhlukovaniu týchto častíc, ktoré má za následok zvýšenú mieru rozptylu svetla. Pri vystavení svetlu s vhodnou vlnovou dĺžkou je zvýšenie nameraného zakalenia, t. j. rozptylu svetla za určitý čas, úmerné množstvu D-diméru vo vzorke.

4 Komponenty

MRX Green D-dimer obsahuje:

- Latex Reagent: 5 × 3,5 ml, polystyrénové častice potiahnuté monoklonálnymi protilátkami suspendované v tlmivom roztoku so stabilizátormi a konzervantmi.
- Reaction Buffer: 5 × 7 ml, obsahuje tlmivý roztok, heterofilné blokovacie činidlo (HBR) a konzervanty.

5 Výstrahy a bezpečnostné opatrenia

Noste vhodný ochranný odev. Zabráňte kontaktu výrobku s pokožkou a očami. Výrobok nelejte do kanalizácie. Odpad sa musí likvidovať v súlade s miestnymi predpismi.

Latex Reagent obsahuje bovinný sérový albumín. Príslušné zvieratá boli schválené veterinármi na základe prehliadok ante mortem a post mortem. Keďže však žiadna metóda nemôže zaručiť úplnú istotu, s týmto materiálom treba zaobchádzať ako s potenciálne infekčným.

Latex Reagent a Reaction Buffer obsahujú azid sodný (menej ako 0,1 %) a 2-metyl-2H-izotiazol-3-ón (menej ako 0,0015 %) kvôli prevencii mikrobiálneho rastu. Pri likvidácii dodržujte náležité postupy.

EUH208: Obsahuje 2-metyl-2H-izotiazol-3-ón. Môže vyvolať alergickú reakciu.

EUH210: Na požiadanie možno poskytnúť kartu bezpečnostných údajov.

6 Príprava

- Latex Reagent: Hotový prípravok. Mikročastice sa počas skladovania usadzujú, preto každý deň pred použitím niekoľkokrát jemne zakrúžte fľaštičkou, aby bola suspenzia homogénna. Nepretrepávajte.
- Reaction Buffer: Hotový prípravok. Pred použitím niekoľkokrát jemne zakrúžte fľaštičkou.

7 Skladovanie a stabilita

- Latex Reagent: Skladujte pri teplote 2 – 8 °C. Nezamrazujte. Po otvorení je obsah v uzavretej pôvodnej fľaštičke stabilný 8 týždňov pri teplote 2 – 8 °C, pokiaľ nedôjde ku kontaminácii. Informácie o stabilite v systéme nájdete v aplikačnom liste k danému prístroju.
- Reaction Buffer: Skladujte pri teplote 2 – 8 °C. Nezamrazujte. Po otvorení je obsah v uzavretej pôvodnej fľaštičke stabilný 8 týždňov pri teplote 2 – 8 °C, pokiaľ nedôjde ku kontaminácii. Informácie o stabilite v systéme nájdete v aplikačnom liste k danému prístroju.

8 Potrebné materiály, ktoré nie sú súčasťou balenia

- Analyzátor s turbidimetrickou detekciou v rozsahu vlnových dĺžok 500 – 700 nm (prijateľné prístroje nájdete v časti 2) a pipety.
- MRX D-dimer Calibrator na kalibráciu.
- Kontrolné materiály s rôznymi hladinami D-diméru na kontrolu kvality.
- Fosfátom pufrovaný fyziologický roztok (PBS) na riedenie vzoriek.

Kalibrátory	REF
MRX D-dimer DDU Calibrator alebo	K5012
MRX D-dimer FEU Calibrator	K5045

Odporúčané materiály sú uvedené nižšie:

Kontrolný materiál	REF
MRX Routine Normal Control a	K5039
MRX Routine Abnormal Control alebo	K5040
MRX Specialty Normal Control a	K5021
MRX Specialty Abnormal Control	K5022

Roztoky na riedenie vzoriek	REF
MRX PBS Diluent	K5047

9 Odber a príprava vzoriek

Žilovú krv je potrebné odobrať do 3,2 % citrátu sodného v pomere 9 dielov krvi na 1 diel antikoagulancia (podiel antikoagulancia 1 : 10). Tento pomer je veľmi dôležitý. Pri odbere krvi sa treba vyhýbať traume a stáze. Vzorku po odbere ihneď invertujte. Prítomnosť akýchkoľvek zrazenín vo vzorke je dôvodom na zamietnutie vzorky. Centrifugáciou pripravte plazmu chudobnú na krvné doštičky a použite ju na analýzu. Ďalšie pokyny o odbere vzorky, zaobchádzaní so vzorkou a skladovaní vzorky nájdete v usmernení CLSI H21-A5.⁷

10 Postup

Podrobné informácie nájdete v návode na obsluhu prístroja a v aplikačnom liste k danému prístroju.

10.1 Aplikačné nastavenia

Zadajte do prístroja špecifické nastavenia produktu podľa aplikačného listu k danému prístroju.

10.2 Kalibrácia

Každá šarža produktu MRX Green D-dimer sa musí nakalibrovať pred stanovením hodnôt D-diméru vo vzorkách plazmy pacientov. Analytický test nakalibrujte podľa aplikačného listu k danému prístroju. Koncentrácia D-diméru tej-ktorej šarže kalibrátora je uvedená v osvedčení o rozboře príslušného použitého kalibrátora (K5012/K5045).

Opätovná kalibrácia sa musí vykonať vždy pri nasadení novej šarže činidla a odporúča sa aj vtedy, keď kontroly nie sú v prijateľnom rozsahu.

10.3 Kontrola kvality

V záujme udržovania konzistentných výsledkov analýzy sa odporúča v pravidelných intervaloch spoločne analyzovať kontroly s rôznymi hladinami. Všetkým laboratóriám sa odporúča, aby si stanovili vlastný prijateľný rozsah na určenie prípustnej variability pri vykonávaní testu v rôzne

dni, ako aj vhodné intervaly na analýzu kontrol v súlade so zásadami správnej laboratórnej praxe. Pre každú šaržu kontrol je nutné jednotlivo určiť nový prijateľný rozsah. Odporúčané kontrolné materiály sú uvedené v časti 8 „Potrebné materiály, ktoré nie sú súčasťou balenia“.

10.4 Analýza vzoriek

Informácie o analyzovaní vzoriek nájdete v návode na obsluhu prístroja.

11 Výsledky

Výsledky sa uvádzajú v ng/ml DDU (z angl. D-dimer Units, jednotky D-diméru) alebo FEU (z angl. Fibrinogen Equivalent Unit, jednotka ekvivalentná fibrinogénu) v závislosti od použitého kalibrátora (K5012/K5045).

Výsledok v ng/ml DDU možno previesť na ng/ml FEU pomocou prepočítavacieho koeficientu 2,5.
Např. 200 ng/ml DDU = 500 ng/ml FEU

Výsledky v ng/ml možno previesť na mg/l alebo µg/ml.
Např. 500 ng/ml FEU = 0,5 mg/l FEU = 0,5 µg/ml FEU

Vzorky, ktorých hlásené výsledky prekračujú merací rozsah, je potrebné manuálne zriediť a opätovne analyzovať. Žiadny výsledok mimo meracieho rozsahu sa nesmie použiť pri určovaní diagnózy ani pri liečení pacientov.

12 Očakávané hodnoty

Normálna hladina D-diméru v populácii je zvyčajne menej ako 500 ng/ml FEU.^{4,8} Zvýšené hladiny D-diméru sa vyskytujú u pacientov s hlbokou žilovou trombózou (DVT), pľúcnou embóliou, roztrúsenou vnútrocievnu koaguláciou, ťažkým priebehom ochorenia covid-19 a úrazom.^{5,9} Hladiny D-diméru sú zvýšené počas gravidity a stúpajú s vekom.^{10,11}

Očakávané hodnoty v normálnej populácii boli odhadnuté na základe analýzy 120 zdravých darcov krvi.

Počet vzoriek	Očakávané hodnoty
120	0 – 556 ng/ml FEU ^{a,b}

^a Zhodnotené pomocou produktu MRX Red D-dimer v prístroji Sysmex CS-series, ktorý je ekvivalentný produktu MRX Green D-dimer v prístroji Sysmex CS-series.

^b 95 % interval spoľahlivosti

Keďže pre D-dimér nejestvuje medzinárodne ustanovený štandard, koncentrácia D-diméru v tej-ktorej vzorke sa môže rôzniť pri stanoveniach pomocou analytických testov na D-dimér od rôznych výrobcov. Očakávané hodnoty sa navyše rôznia v závislosti od skúmanej populácie. Každé laboratórium si má preto stanoviť vlastné očakávané hodnoty.

13 Obmedzenia a interferujúce látky

Pri určovaní diagnózy a pri liečení pacientov treba výsledky používať spolu s ďalšími klinickými a diagnostickými informáciami.

Zakalená alebo opalescenná plazma môže spôsobiť chybné výsledky, pri jej interpretácii treba dbať na opatrnosť: zriediť vzorku a opätovne ju analyzujte. Produkt MRX Green D-dimer pri použití v prístrojoch Sysmex CS-series nie je citlivý na tieto látky:

Interferujúca látka	Tolerancia
Bilirubín	do 40 mg/dl
Hemoglobín	do 1 000 mg/dl
Triglyceridy	do 1 500 mg/dl
Nefrakcionovaný heparín	do 330 U/dl
Heparín s nízkou molekulovou hmotnosťou	do 330 U/dl
Reumatoidný faktor	do 399 IU/ml

Vzorky od pacientov, ktorým boli kvôli diagnostike alebo liečbe podané prípravky s myšími monoklonálnymi protilátkami, môžu obsahovať ľudské protilátky proti myším protilátkam (HAMA), ktoré môžu spôsobiť nadsadenie hodnôt D-diméru. Aj prítomnosť reumatoidného faktora môže viesť k falošne zvýšeným hodnotám D-diméru. Reakčný tlmivý roztok obsahuje činidlo HBR, ktoré obmedzuje nešpecifické reakcie. Je však potrebné, aby používatelia brali na vedomie, že pri vzorkách s protilátkami HAMA alebo reumatoidným faktorom stále existuje možnosť nadsadenia hodnôt D-diméru.

Monoklonálna protilátka v produkte MRX Green D-dimer bola testovaná z hľadiska špecifickosti voči produktom degradácie zosieťovaného fibrínu. MRX Green D-dimer má viac ako 100-násobnú špecifickosť pre D-dimér (fibrínový alebo purifikovaný D-dimér) v porovnaní s fibrinogénom alebo fibrinogénovým fragmentom E.

14 Parametre analytického výkonu

Parametre analytického výkonu produktu MRX Green D-dimer v prístrojoch Sysmex CS-series:

Merací rozsah:

Hranica	ng/ml FEU
Spodná hranica	219
Horná hranica	8 269
Bez fenoménu prozóny do	250 000

Zhodnosť:

Vzorka	Opakovateľnosť		Reprodukovateľnosť	
	ng/ml FEU	CV %	ng/ml FEU	CV %
Hladina 1	819	4,8	1 124	4,3
Hladina 2	1 224	1,6	2 283	3,3
Hladina 3	2 100	1,3	4 038	2,1

15 Parametre klinického výkonu

Nasledujúci klinický výkon z hľadiska vylúčenia trombózy u pacientov s podozrením na VTE bol dosiahnutý s použitím diagnostickej hranice 500 ng/ml FEU.¹²

Analytický test na stanovenie hladiny D-diméru	Citlivosť (95 % IS)	Špecifickosť (95 % IS)	NPH
Medirox MRX (n = 810)	0,94 (0,90 – 0,99)	0,66 (0,62 – 0,69)	0,99

Medirox MRX – v súčasnosti sa nazýva MRX Red D-dimer a ide o produkt ekvivalentný produktu MRX Green D-dimer; IS – interval spoľahlivosti; NPH – negatívna prediktívna hodnota.

Pri použití hranice upravenej podľa veku, t. j. vek × 10 ng/ml FEU (u pacientov vo veku ≥ 50 rokov) sa diagnostická špecifickosť zvyšuje na 0,72 (95 % IS 0,69 – 0,76), takže sa zvyšuje aj diagnostická využiteľnosť analytického testu.¹²

V rámci liečenia pacientov s ochorením covid-19 sa výsledok D-diméru môže používať len ako jeden z viacerých parametrov.^{6,13} Parametre klinického výkonu výlučne na základe produktu MRX Green D-dimer preto nie sú relevantné.

16 Súhrn parametrov bezpečnosti a výkonu

Súhrn parametrov bezpečnosti a výkonu (SSP) je k dispozícii v Európskej databáze zdravotníckych pomôcok (Eudamed), a to pod základným UDI-DI 7350060320106M.

Verejná webová stránka databázy Eudamed je na adrese <https://ec.europa.eu/tools/eudamed>. V prípade, že

databáza Eudamed nie je plne funkčná, SSP je k dispozícii na požiadanie od spoločnosti Nordic Biomarker.

17 Ohlasovanie nehôd

Každú závažnú nehodu, ktorá sa vyskytne v súvislosti s touto pomôckou, je potrebné ohlásiť spoločnosti Nordic Biomarker aj príslušnému orgánu štátu, v ktorom používateľ sídli.

18 Ďalšie informácie

Tlačená verzia tohto návodu na použitie je k dispozícii na požiadanie. Obráťte sa na miestneho distribútora. Aplikačný list k jednotlivým prístrojom je k dispozícii u miestneho distribútora.

19 Literatúra

- HEIT, John A., et al. Determinants of plasma fibrin D-dimer sensitivity for acute pulmonary embolism as defined by pulmonary angiography. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*, 1999, 123.3: 235-240.
- BOUNAMEAUX, Henri, et al. Plasma measurement of D-dimer as diagnostic aid in suspected venous thromboembolism: an overview. *Thrombosis and haemostasis*, 1994, 71.01: 001-006.
- PFITZNER, Susanne A., et al. Fibrin Detected in Plasma of Patients with Disseminated Intravascular Coagulation by Fibrin-specific Antibodies Consists Primarily of High Molecular Weight Factor XIIIa-crosslinked and Plasmin-modified Complexes Partially Containing Fibrinopeptide A. *Thrombosis and haemostasis*, 1997, 78.09: 1069-1078.
- LINDAHL, T. L., et al. Clinical evaluation of a diagnostic strategy for deep venous thrombosis with exclusion by low plasma levels of fibrin degradation product D-dimer. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation*, 1998, 58.4: 307-316.
- ROSTAMI, Mehrdad; MANSOURITORGHABEH, Hassan. D-dimer level in COVID-19 infection: a systematic review. *Expert review of hematology*, 2020, 13.11: 1265-1275.
- COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Available at <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. Accessed [2022 05 05].
- 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. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2008.

8. GARDINER, Chris, et al. An evaluation of rapid D-dimer assays for the exclusion of deep vein thrombosis. *British journal of haematology*, 2005, 128.6: 842-848.
9. MEISSNER, Mark H.; CHANDLER, Wayne L.; ELLIOTT, Jennifer S. Venous thromboembolism in trauma: a local manifestation of systemic hypercoagulability?. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 2003, 54.2: 224-231.
10. BALLEGEER, V., et al. Fibrinolytic response to venous occlusion and fibrin fragment D-dimer levels in normal and complicated pregnancy. *Thrombosis and haemostasis*, 1987, 58.08: 1030-1032.
11. KARIO, Kazuomi; MATSUO, Takefumi; KOBAYASHI, Hiroko. Which factors affect high D-dimer levels in the elderly?. *Thrombosis research*, 1991, 62.5: 501-508.
12. FARM, M., et al. Age-adjusted D-dimer cut-off leads to more efficient diagnosis of venous thromboembolism in the emergency department: a comparison of four assays. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2018, 16.5: 866-875.
13. BOKNÁS, Niklas, et al. Associations between hemostatic markers and mortality in COVID-19–Compounding effects of D-dimer, antithrombin and PAP complex. *Thrombosis Research*, 2022, 213: 97-104.

20 Definície značiek



Výrobca



Prečítajte si elektronický návod na použitie

nordicbiomarker.com/IFU



Označenie CE



Dátum spotreby



Zdravotnícka pomôcka na in vitro diagnostiku



Krajné medze teploty



Katalógové číslo



Biologické riziká



Kód šarže



Obsahuje biologický materiál živočíšneho pôvodu

21 História revízií

Verzia	Zmeny oproti predošlej verzii
9.0	Dokument bol revidovaný v spojitosti s označením CE podľa nariadenia (EÚ) 2017/746.