



# Instructions for Use

MRX Blue D-dimer, K5035

## Contents

<u>English [EN]</u>	<u>3</u>
<u>Español [ES]</u>	<u>8</u>
<u>Italiano [IT]</u>	<u>14</u>

# Instructions for Use [EN]

## MRX Blue D-dimer

**REF** K5035

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 400 - 600 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
K5035	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).<sup>1-4</sup> 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.<sup>5,6</sup>

MRX Blue 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 Blue D-dimer consists of:

- Latex Reagent: 5 × 6 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 400 - 600 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	K5012
MRX D-dimer FEU Calibrator	K5045

Recommended materials are presented below:

Control material	REF
MRX Routine Normal Control and	K5039
MRX Routine Abnormal Control or	K5040
MRX Specialty Normal Control and	K5021
MRX Specialty Abnormal Control	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.<sup>7</sup>

## 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 Blue 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.<sup>4,8</sup> 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.<sup>5,9</sup> D-dimer levels increase during pregnancy and with age.<sup>10,11</sup>

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 <sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> Evaluated using MRX Red D-dimer on Sysmex CS-series which is equivalent to MRX Blue D-dimer on Sysmex CS-series.

<sup>b</sup> 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 Blue D-dimer is insensitive to the following substances on Sysmex CS-series instruments:

Interfering substance	Tolerance
Bilirubin	Up to 12 mg/dL
Haemoglobin	Up to 100 mg/dL
Triglycerides	Up to 160 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 Blue D-dimer has been screened for its specificity against cross-linked fibrin degradation products. MRX Blue D-dimer has more than 100-fold specificity for D-dimer (fibrin or purified D-dimer), over fibrinogen, fibrinogen fragment D, or fibrinogen fragment E.

## 14 Analytical performance characteristics

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

Measuring range:

Limit	ng/mL FEU
Lower Limit	260
Upper Limit	5885
No prozone below	250 000

Precision:

Sample	Repeatability		Reproducibility	
	ng/mL FEU	CV %	ng/mL FEU	CV %
Level 1	926	5.9	696	12.7
Level 2	1849	2.3	1892	4.8
Level 3	3598	2.5	3563	6.3

## 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.<sup>12</sup>

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 Blue 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.<sup>12</sup>

In patient management in Covid-19 disease, the D-dimer result shall only be used as one of several parameters.<sup>6,13</sup> Thus, clinical performance characteristics based only on MRX Blue 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, 73500603200974. 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.
- 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 Definition of symbols



Manufacturer



Consult electronic instructions for use

[nordicbiomarker.com/IFU](http://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
6.0	The document has been revised in connection with CE marking under Regulation (EU) 2017/746.

# Instrucciones de uso [ES]

## MRX Blue D-dimer

**REF** K5035

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 400 a 600 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
K5035	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).<sup>1-4</sup> 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. Un dímero D marcadamente elevado es un marcador pronóstico de mortalidad y puede utilizarse como ayuda en el manejo del tratamiento anticoagulante de los pacientes hospitalizados por Covid-19.<sup>5,6</sup>

MRX Blue 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 Blue D-dimer se compone de:

- Latex Reagent: 5 × 6 mL de partículas de poliestireno, 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 400 a 600 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.<sup>7</sup>

## 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 Blue 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.<sup>4,8</sup> 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.<sup>5,9</sup> Los niveles de dímero D aumentan durante el embarazo y con la edad.<sup>10,11</sup>

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 <sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> Evaluado utilizando MRX Red D-dimer en Sysmex CS-series que es equivalente a MRX Blue D-dimer en Sysmex CS-series.

<sup>b</sup> 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 Blue D-dimer es insensible a las siguientes sustancias en los instrumentos Sysmex CS-series:

Sustancia interferente	Tolerancia
Bilirrubina	Hasta 12 mg/dL
Hemoglobina	Hasta 100 mg/dL
Triglicéridos	Hasta 160 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 Blue D-dimer se ha examinado respecto a su especificidad contra los productos de degradación de la fibrina reticulada. MRX Red D-dimer tiene una especificidad de más de 100 veces para el dímero D (fibrina o dímero D purificado), sobre el fibrinógeno, el fragmento D del fibrinógeno o el fragmento E del fibrinógeno.

#### 14 Características de rendimiento analítico

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

Rango de medición:

Límite	ng/mL FEU
Límite inferior	260
Límite superior	5885
Sin prozona por debajo de	250 000

Precisión:

Muestra	Repetibilidad		Reproducibilidad	
	ng/mL FEU	CV %	ng/mL FEU	CV %
Nivel 1	926	5,9	696	12,7
Nivel 2	1849	2,3	1892	4,8
Nivel 3	3598	2,5	3563	6,3

#### 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.<sup>12</sup>

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 Blue 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.<sup>12</sup>

En el manejo del paciente en la enfermedad Covid-19, el resultado del dímero D solo debe usarse como uno de varios parámetros.<sup>6,13</sup> 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, 73500603200974.

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/>. Accedido el [05-05-2022].
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](http://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
6.0	El documento se ha revisado en relación con el marcado CE en virtud del Reglamento (UE) 2017/746.

# Istruzioni per l'uso [IT]

## MRX Blue D-dimer

**REF** K5035

Per uso diagnostico *in vitro*.

### 1 Uso previsto

Saggio immunologico al lattice per la determinazione quantitativa del D-dimero nel plasma umano citrato. Può essere utilizzato per escludere la presenza di trombosi in pazienti con sospetto tromboembolismo venoso (TEV) e come ausilio nella gestione dei pazienti affetti da Covid-19. Destinato all'uso da parte di personale di laboratorio professionale che utilizza analizzatori con rilevazione turbidimetrica nella gamma di lunghezza d'onda 400 - 600 nm.

### 2 Combinazioni valide

Questo dispositivo è destinato all'uso in combinazione con uno strumento con rilevazione turbidimetrica.

Combinazioni valide:

Reagente	Strumento	Impostazioni dello strumento
K5035	Sysmex CS-series	Consultare il distributore locale per le schede di applicazione specifiche dello strumento.

Si noti che se il dispositivo viene utilizzato in combinazione con altri strumenti o altre schede di applicazione specifiche dello strumento non fornite da Nordic Biomarker, la combinazione deve essere convalidata in conformità al Regolamento (UE) 2017/746.

### 3 Fondamenti e principio del metodo

I frammenti di fibrina contenenti l'antigene D-dimero sono sempre presenti nel plasma come risultato della degradazione della plasmina della fibrina reticolata. Dopo una ferita, o quando si soffre di condizioni associate a un'attività emostatica aumentata, si verifica un aumento della concentrazione di D-dimero nel plasma. La determinazione del D-dimero è diventata di ausilio comune nella diagnosi della trombosi. Livelli elevati di D-dimero si trovano in condizioni cliniche come la trombosi

venosa profonda (TVP), l'embolia polmonare (EP) e la coagulazione intravascolare disseminata (CID).<sup>1-4</sup> Un risultato negativo del test del D-dimero in un paziente con un sospetto disturbo trombotico ha un alto valore predittivo negativo.

Nei pazienti affetti da Covid-19, l'aumento della concentrazione plasmatica del D-dimero si osserva con il peggioramento della malattia. Il D-dimero marcatamente elevato è un marcatore prognostico di mortalità e può essere utilizzato come ausilio nella gestione del trattamento anticoagulante dei pazienti ricoverati con Covid-19.<sup>5,6</sup>

MRX Blue D-dimer consiste in anticorpi monoclonali specifici per D-dimero accoppiati a particelle di polistirene di dimensioni sub-micron. Quando il reagente è esposto a un campione di plasma contenente D-dimero, le particelle si agglutinano, dando luogo a una maggiore dispersione della luce. Se esposto alla lunghezza d'onda appropriata della luce, l'aumento della torbidità misurata, o diffusione della luce nel tempo, è proporzionale alla quantità di D-dimero nel campione.

### 4 Componenti

MRX Blue D-dimer consiste in:

- Latex Reagent: 5 × 6 ml di particelle di polistirene, rivestite con anticorpi monoclonali, sospese in un tampone con stabilizzatori e conservanti.
- Reaction Buffer: 5 × 7 ml contenenti tampone, reagente bloccante eterofilo (HBR) e conservanti.

### 5 Avvertenze e precauzioni

Indossare indumenti protettivi idonei. Evitare il contatto con la cute e con gli occhi. Non versare negli scarichi urbani. Smaltire i rifiuti in conformità alle normative locali.

Latex Reagent contiene albumina di siero bovino. Gli animali sono stati approvati dai veterinari con ispezioni ante- e post-mortem. Tuttavia, poiché nessun metodo



può offrire una garanzia completa, questo materiale deve essere trattato come potenzialmente infettivo.

Latex Reagent e Reaction Buffer contengono azoturo di sodio (meno dello 0,1%) e 2-metilisotiazol-3(2H)-one (meno dello 0,0015%) per prevenire la crescita microbica; utilizzare procedure di smaltimento adeguate.

EUH208: contiene 2-metilisotiazol-3(2H)-one. Può produrre reazione allergica.

EUH210: scheda dati di sicurezza disponibile su richiesta.

## 6 Preparazione

- Latex Reagent: Pronto all'uso. Poiché le microparticelle si depositano durante la conservazione, agitare delicatamente la fiala alcune volte ogni giorno prima dell'uso per garantire una sospensione omogenea. Non scuotere.
- Reaction Buffer: Pronto all'uso. Ruotare delicatamente la fiala alcune volte prima dell'uso.

## 7 Conservazione e stabilità

- Latex Reagent: Conservare a 2 - 8 °C. Non congelare. Dopo l'apertura, stabilizzare per 8 settimane a 2-8 °C nella fiala originale chiusa, a condizione che non si verifichi alcuna contaminazione. Per informazioni sulla stabilità a bordo, fare riferimento alla scheda di applicazione specifica dello strumento.
- Reaction Buffer: Conservare a 2 - 8 °C. Non congelare. Dopo l'apertura, stabilizzare per 8 settimane a 2-8 °C nella fiala originale chiusa, a condizione che non si verifichi alcuna contaminazione. Per informazioni sulla stabilità a bordo, fare riferimento alla scheda di applicazione specifica dello strumento.

## 8 Materiale richiesto ma non fornito

- Analizzatore con rilevazione turbidimetrica nella gamma di lunghezze d'onda 400 - 600 nm (fare riferimento alla sezione 2 per gli strumenti validi) e pipette.
- MRX D-dimer Calibrator per la calibrazione.
- Materiali di controllo con diversi livelli di D-dimero per il controllo di qualità.
- Soluzione fisiologica tampone fosfato (PBS) per diluizione del campione.

Calibratori	RIF
MRX D-dimer DDU Calibrator o	K5012
MRX D-dimer FEU Calibrator	K5045

I materiali consigliati sono presentati di seguito:

Materiale di controllo	RIF
MRX Routine Normal Control e	K5039
MRX Routine Abnormal Control o	K5040
MRX Specialty Normal Control e	K5021
MRX Specialty Abnormal Control	K5022

Soluzioni per la diluizione del campione	RIF
MRX PBS Diluent	K5047

## 9 Raccolta e conservazione dei campioni

Il sangue venoso viene raccolto in citrato di sodio al 3,2% in un rapporto di 9 parti di sangue e 1 parte di anticoagulante (rapporto 1:10). Il rapporto è critico. Evitare traumi o stasi durante il prelievo di sangue. Capovolgere subito dopo il campionamento. La presenza di coaguli è motivo di rifiuto. Centrifugare per produrre plasma povero di piastrine e utilizzarlo per l'analisi. Fare riferimento alla linea guida CLSI H21-A5 per ulteriori istruzioni sulla raccolta, la manipolazione e la conservazione dei campioni.<sup>7</sup>

## 10 Procedura

Per informazioni dettagliate, fare riferimento al manuale dell'operatore e alla scheda di applicazione specifica dello strumento.

### 10.1 Impostazioni dell'applicazione

Inserire le impostazioni specifiche del prodotto nello strumento in base alla scheda di applicazione specifica dello strumento.

### 10.2 Calibrazione

Ogni lotto di MRX Blue D-dimer deve essere calibrato prima della determinazione dei valori di D-dimero nei campioni di plasma dei pazienti. Calibrare il test in base alla scheda di applicazione specifica dello strumento. La concentrazione di D-dimero specifica del lotto del calibratore è riportata nel certificato di analisi del calibratore utilizzato (K5012/K5045).

La ricalibrazione deve essere eseguita quando viene introdotto un nuovo lotto di reagente e viene suggerita anche quando i controlli non rientrano nell'intervallo accettabile.

### 10.3 Controllo qualità

Per mantenere coerenti i risultati del test, si raccomanda di analizzare i controlli nei differenti livelli a intervalli regolari. È consigliabile che ogni laboratorio stabilisca un proprio intervallo accettabile per determinare la variazione ammissibile per le prestazioni giornaliere del test, così come gli intervalli appropriati per l'analisi dei controlli in conformità alle buone pratiche di laboratorio. Un nuovo intervallo accettabile deve essere determinato per ogni singolo lotto di controlli. Per i materiali di controllo raccomandati, fare riferimento alla sezione 8 "Materiale richiesto ma non fornito".

### 10.4 Analisi dei campioni

Per l'analisi dei campioni, fare riferimento al manuale dell'operatore dello strumento.

## 11 Risultati

I risultati sono riportati in unità D-dimero (DDU) o unità di fibrinogeno equivalenti (FEU) espresse in ng/ml a seconda del calibratore utilizzato (K5012/K5045).

I risultati in ng/ml DDU possono essere convertiti in ng/ml FEU con un fattore di conversione di 2,5.  
Ad esempio: 200 ng/ml DDU = 500 ng/ml FEU

I risultati in ng/ml possono essere convertiti in mg/l o µg/ml.  
Ad esempio: 500 ng/ml FEU = 0,5 mg/l FEU = 0,5 µg/ml FEU

I campioni refertati al di sopra dell'intervallo di misurazione devono essere diluiti manualmente e rianalizzati. Nessun risultato al di fuori dell'intervallo di misurazione deve essere usato per formulare una diagnosi o per la gestione del paziente.

## 12 Valori attesi

Il livello normale di D-dimero nella popolazione è tipicamente inferiore a 500 ng/ml FEU.<sup>4,8</sup> Livelli elevati di D-dimero si trovano in pazienti con trombosi venosa profonda (TVP), embolia polmonare, coagulazione intravascolare disseminata, Covid-19 grave e trauma.<sup>5,9</sup> I livelli di D-dimero aumentano durante la gravidanza e con l'età.<sup>10,11</sup>

I valori attesi nella popolazione normale sono stati stimati sulla base dell'analisi di 120 donatori di sangue sani.

N. di campioni	Valori attesi
120	0-556 ng/ml FEU <sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> Valutato con MRX Red D-dimer su Sysmex CS-series, equivalente a MRX Blue D-dimer su Sysmex CS-series.

<sup>b</sup> Intervallo di confidenza al 95%

Poiché non esiste uno standard stabilito a livello internazionale per il D-dimero, la concentrazione di D-dimero in un dato campione può differire quando viene determinata utilizzando test di D-dimero di produttori diversi. Inoltre, i valori attesi variano a seconda della popolazione esaminata. Pertanto, ogni laboratorio deve stabilire i propri valori attesi.

## 13 Limitazioni e sostanze interferenti

I risultati devono essere usati insieme ad altre informazioni cliniche e diagnostiche per formulare una diagnosi e per la gestione del paziente.

Il plasma torbido o opalescente può causare risultati errati e deve essere interpretato con cautela: diluire il campione e ripetere il test. MRX Blue D-dimer è insensibile alle seguenti sostanze sugli strumenti Sysmex CS-series:

Sostanza interferente	Tolleranza
Bilirubina	Fino a 12 mg/dl
Emoglobina	Fino a 100 mg/dl
Trigliceridi	Fino a 160 mg/dl
Eparina non frazionata	Fino a 330 U/dl
Eparina a basso peso molecolare	Fino a 330 U/dl
Fattore reumatoide	Fino a 399 UI/ml

I campioni di pazienti che hanno ricevuto preparazioni di anticorpi monoclonali di topo per la diagnosi o la terapia possono contenere anticorpi anti-topo (HAMA), che possono causare una sovrastima dei valori di D-dimero. La presenza del fattore reumatoide può anche causare valori di D-dimero falsamente elevati. Il tampone di reazione include HBR che riduce le reazioni aspecifiche, ma gli utenti devono essere consapevoli che i valori di D-dimero per i campioni con HAMA o fattore reumatoide potrebbero comunque essere sovrastimati.

L'anticorpo monoclonale di MRX Blue D-dimer è stato esaminato per la sua specificità contro i prodotti di degradazione della fibrina reticolata.

MRX Blue D-dimer ha una specificità di oltre 100 volte per il D-dimero (fibrina o D-dimero purificato), rispetto al fibrinogeno, al fibrinogeno D o al frammento E.

#### 14 Caratteristiche delle prestazioni analitiche

Caratteristiche delle prestazioni analitiche di MRX Blue D-dimer su strumenti Sysmex CS-series:

Intervallo di misurazione:

Limite	ng/ml FEU
Limite inferiore	260
Limite superiore	5885
Nessun fenomeno prozona inferiore	250 000

Precisione:

Campione	Ripetibilità		Riproducibilità	
	ng/ml FEU	CV %	ng/ml FEU	CV %
Livello 1	926	5,9	696	12,7
Livello 2	1849	2,3	1892	4,8
Livello 3	3598	2,5	3563	6,3

#### 15 Caratteristiche delle prestazioni cliniche

Le seguenti prestazioni cliniche per l'esclusione di trombosi in pazienti con sospetto TEV sono state ottenute utilizzando il cut-off diagnostico di 500 ng/ml FEU.<sup>12</sup>

Test D-dimero	Sensibilità (IC 95%)	Specificità (IC 95%)	NPV
Medirox MRX (n=810)	0,94 (0,90-0,99)	0,66 (0,62-0,69)	0,99

Medirox MRX, nome attuale del prodotto MRX Red D-dimer equivalente a MRX Blue D-dimer; IC, intervallo di confidenza; NPV, valore predittivo negativo.

L'uso di un cut-off corretto per età, di età × 10 ng/ml FEU (per i pazienti ≥ 50 anni) aumenta la specificità diagnostica a 0,72 (IC 95% 0,69-0,76), incrementando così l'utilità diagnostica del test.<sup>12</sup>

Nella gestione dei pazienti con Covid-19, il risultato del D-dimero deve essere utilizzato solo come uno dei vari parametri.<sup>6,13</sup> Pertanto, le caratteristiche delle prestazioni cliniche basate solo su MRX Blue D-dimer non sono rilevanti.

#### 16 Sintesi relativa alla sicurezza e alle prestazioni

La sintesi relativa alla sicurezza e alle prestazioni (SSP) è disponibile nella banca dati europea dei dispositivi medici (Eudamed), dove è collegata a questo UDI-DI di base, 73500603200974.

Il sito web pubblico di Eudamed si trova all'indirizzo <https://ec.europa.eu/tools/eudamed>. Nel caso in cui Eudamed non sia completamente funzionante, l'SSP è disponibile su richiesta a Nordic Biomarker.

#### 17 Segnalazione di incidenti

Qualsiasi incidente grave che si verifichi in relazione a questo dispositivo deve essere segnalato a Nordic Biomarker e all'autorità nazionale competente del Paese in cui si trova l'utente.

#### 18 Informazioni aggiuntive

Una copia cartacea di queste istruzioni per l'uso è disponibile su richiesta. Contattare il proprio distributore locale.

La scheda applicazioni specifica dello strumento è disponibile presso il distributore locale.

#### 19 Bibliografia

- 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. Available at <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 Definizione dei simboli



Produttore



Consultare le istruzioni per l'uso in formato elettronico

[nordicbiomarker.com/IFU](http://nordicbiomarker.com/IFU)



Marchio CE



Data di scadenza



Dispositivo medico-diagnostico in vitro



Limite di temperatura



Numero di catalogo



Rischi biologici



Codice del lotto



Contiene materiale biologico di origine animale

## 21 Cronologia della revisione

Versione	Modifiche alla versione precedente
6,0	Il documento è stato revisionato in relazione alla marcatura CE ai sensi del Regolamento (UE) 2017/746.