

INNOVANCE® D-Dimer

Schattierte Abschnitte - Aktualisierte Informationen gegenüber der Ausgabe April 2008

Anwendungsbereich

INNOVANCE® D-Dimer ist ein partikelverstärkter, immunturbidimetrischer Test zur quantitativen Bestimmung quervernetzter Fibrin-spaltprodukte (D-Dimere) in menschlichem Plasma an Gerinnungsmessgeräten. Der INNOVANCE® D-Dimer Test soll in Verbindung mit einem klinischen Voruntersuchungsmodell zur Beurteilung der Wahrscheinlichkeit einer tiefen Beinvenenthrombose und einer Lungenembolie verwendet werden, um den Verdacht auf diese beiden Erkrankungen bei Patienten ausschließen zu können. INNOVANCE® D-Dimer kann zum Monitoring der relativen Änderung der D-Dimer-Konzentration eingesetzt werden.

Diagnostische Bedeutung

Eine Gerinnungsaktivierung resultiert in der Spaltung von Fibrinogen zu Fibrinmonomer. Die Fibrinmonomere aggregieren spontan zu Fibrin und werden durch Faktor XIII quervernetzt; dieses ergibt ein Fibrin-Gerinnsel. Als Reaktion auf diesen Gerinnungsprozess wird das fibrinolytische System aktiviert, wobei Plasminogen in Plasmin umgewandelt wird, welches Fibrin (und Fibrinogen) in die Fragmente D und E spaltet. Wegen der Quervernetzung zwischen D-Domänen im Fibrin-Gerinnsel werden durch Plasmin Fibrin-Spaltprodukte mit quervernetzten D-Domänen freigesetzt. Deren kleinste Einheit ist D-Dimer. Der Nachweis von D-Dimer, das heißt von quervernetzten Fibrin-Spaltprodukten, die durch reaktive Fibrinolyse entstanden sind, ist damit ein Indikator der Gerinnungsaktivität. Fibrin-Abbauprodukte sind nicht einheitlich "D-Dimer", sondern eine Mischung von Fragmenten und Komplexen unterschiedlichen Molekulargewichts (z. B. DD 195 kD, DD/E 228 kD DXXD 693 kD, YXD/DXY 850 kD), welche die D- und E-Domänen enthalten¹. Eine Beziehung zwischen einer bestimmten Mischung oder eines bestimmten Molekulargewichts und einem speziellen Krankheitsbild ist nicht gezeigt. Die in-vivo Halbwertszeit von D-Dimer beträgt ungefähr 8 Stunden².

Erhöhte D-Dimer-Konzentrationen sind bei allen Krankheiten und Zuständen mit erhöhter Gerinnungsaktivierung zu beobachten, z. B. Thromboembolie, disseminierte intravaskuläre Koagulopathie (DIC), akute Aortendissektion, Myokard-Infarkt, bösartige Tumore, gynäkologische Komplikationen, drittes Schwangerschaftstrimester, chirurgische Eingriffe oder Polytrauma³⁻⁸.

Die wesentliche diagnostische Anwendung von D-Dimer-Testen liegt im Ausschluss thromboembolischer Ereignisse wie tiefe Beinvenenthrombose oder Lungenembolie. Wenn D-Dimer-Ergebnisse unter der Entscheidungsgrenze liegen, kann ein thromboembolisches Ereignis mit einem testspezifischen negativen Prädiktwert (NPV) ausgeschlossen werden. Die Verwendung von D-Dimer-Testungen in Verbindung mit einem gut validierten Bewertungssystem für die klinische Vortestwahrscheinlichkeit stellt ein effizientes und sicheres Screening-Werkzeug für den Ausschluss thromboembolischer Ereignisse dar^{3,4}. Im Falle von länger, z. B. mehr als eine Woche, andauernden Symptomen können jedoch normale D-Dimer Werte auftreten⁹.

Für die Diagnose von DIC wurde ein Bewertungssystem vorgeschlagen, bei dem erhöhte D-Dimer-Werte einen wichtigen Indikator für DIC darstellen⁵.

Weiterhin ist gezeigt worden, dass erhöhte D-Dimer-Werte mit dem Risiko für wiederauftretende thromboembolische Ereignisse nach Absetzen einer oralen Antikoagulanzen-Therapie^{6,10,11} sowie einer schlechten Prognose bei ischämischen Herzerkrankungen, chronischem Vorhofflimmern oder Herzversagen⁷ assoziiert sind. Es konnte gezeigt werden, dass ETP und D-Dimer mit INNOVANCE® D-Dimer das Risiko für wiederauftretende thromboembolische Ereignisse unabhängig voneinander anzeigen: Patienten mit erhöhtem ETP und/oder erhöhten INNOVANCE® D-Dimer-Werten können von einer verlängerten Antikoagulanzen-Therapie profitieren¹⁰.

In der Diagnostik einer tiefen Beinvenenthrombose oder Lungenembolie sollte der Analyt D-Dimer in den folgenden Fällen nicht als Hilfsmittel eingesetzt werden⁹:

- gerinnungshemmende Therapie seit mindestens 24 Stunden,
- fibrinolytische Therapie seit weniger als 7 Tagen zurückliegend,
- Trauma oder chirurgischer Eingriff innerhalb der vergangenen 4 Wochen,
- disseminierte Malignome,
- bekanntes Aortenaneurysma,

- Sepsis, schwere Infektionen, Lungenentzündung, schwere Hautinfektionen,
- Leberzirrhose,
- Schwangerschaft bzw. nur mit eigenen Referenzbereichen.

Trimester-spezifische Referenzbereiche während der Schwangerschaft sind für INNOVANCE® D-Dimer empfohlen worden¹².

Eine überlagerte Thrombose auf einer Plaque-Ruptur oder einem instabilen atherosklerotischen Plaque ist die Hauptursache für ischämische kardiovaskuläre Ereignisse. Es konnte gezeigt werden, dass erhöhte INNOVANCE® D-Dimer-Werte signifikante prognostische Marker bei Patienten mit angiographisch gesicherter koronarer Herzerkrankung sind¹³.

Da D-Dimer-Spiegel im Blut von Patienten mit akutem Koronarsyndrom meistens weitgehend normal sind, während sie im Blut von Patienten mit Aortendissektion oder Aortenaneurysma meist stark erhöht sind, kann der Nachweis von D-Dimeren in Patienten mit akuten Brustschmerzen bei der Unterscheidung zwischen beiden klinischen Zuständen helfen⁹.

Prinzip der Methode

Polystyrolpartikel, die kovalent mit einem monoklonalen Antikörper (8D3)¹⁴ beladen sind, aggregieren, wenn sie mit D-Dimer enthaltenden Proben gemischt werden. Die D-Dimer-Quervernetzungsregion ist spiegelsymmetrisch aufgebaut, d. h., das Epitop für den monoklonalen Antikörper ist zweifach vorhanden. Daher genügt ein Antikörper, um eine Aggregationsreaktion auszulösen, die über eine Trübungszunahme immunturbidimetrisch detektiert wird.

Reagenzien

Hinweis:

INNOVANCE® D-Dimer kann an einer Vielzahl automatischer Gerinnungsmessgeräten verwendet werden. Siemens Healthcare Diagnostics stellt für verschiedene Gerinnungsmessgeräte Referenzhandbücher (Applikationsvorschriften) zur Verfügung. Diese enthalten geräte-/testspezifische Informationen zur Abarbeitung und zu Leistungsdaten, die von den Informationen in dieser Gebrauchsanweisung abweichen können. In diesem Fall ersetzen die Informationen in den Referenzhandbüchern (Applikationsvorschriften) die Informationen in dieser Gebrauchsanweisung. Bitte auch die Bedienungsanleitung des Geräteherstellers beachten!

Zusammensetzung

INNOVANCE® D-Dimer	Form	Zusammensetzung	Konzentration	Herkunft
REAGENT	lyophilisiert	Polystyrolpartikel beschichtet mit monoklonalen Antikörpern gegen D-Dimer ^{a)} Humanes Serumalbumin Konservierungsmittel: Amphotericin B, Gentamicin	0,1 g/l 0,5 g/l	Maus Human
BUFFER	flüssig	gepufferte Kochsalzlösung Dextran Imidazol Konservierungsmittel: Natriumazid	13 g/l < 1 g/l	
SUPPLEMENT	flüssig	gepufferte Kochsalzlösung Heterophilic blocking reagent Konservierungsmittel: Natriumazid	0,63 g/l < 1 g/l	Maus
DILUENT	flüssig	gepufferte Kochsalzlösung Imidazol Konservierungsmittel: Natriumazid	6,8 g/l < 1 g/l	

INNOVANCE® D-Dimer	Form	Zusammensetzung	Konzentration	Herkunft
CALIBRATOR	lyophilisiert	humanes Plasma, D-dimer Präparation ^{b)} Konservierungsmittel: 5-Chlor-2-methyl-4-isothiazol- 3-on und 2-Methyl-4-isothiazol-3-on Natriumazid	5,0 mg/l (FEU) < 1,0 mg/l < 1 g/l	Human

a) Antikörperkonzentration kann von Charge zu Charge variieren

b) Nominalwert pro Fläschchen

Vorsichtsmaßnahmen

1. Nur zur *in-vitro*-diagnostischen Anwendung.
2. Enthält Natriumazid (< 1 g/l) als Konservierungsmittel. Natriumazid kann mit kupfer- oder bleihaltigen Abflussrohren explosive Verbindungen eingehen. Entsorgen Sie bitte ordnungsgemäß entsprechend den örtlichen Richtlinien.
3. **INNOVANCE® D-Dimer Reagenz und INNOVANCE® D-Dimer Kalibrator** enthalten Komponenten humanen Ursprungs. Jede individuelle Blutspende wurde mit negativem Befund auf humane Immundefizienz-Viren (HIV) 1 und 2, Hepatitis B-Viren (HBV) und Hepatitis C-Viren (HCV) getestet. Die eingesetzten Teste entsprachen entweder den Anforderungen der EU Richtlinie über In-vitro-Diagnostika oder waren von der FDA zugelassen. Da kein Test mit völliger Sicherheit die Abwesenheit von Infektionserregern garantieren kann, sollten alle Produkte mit humanen Bestandteilen mit angemessener Sorgfalt behandelt werden.

Vorbereitung der Reagenzien

Alle Bestandteile des Kits sind chargengebunden. Eine andere Kombination der Komponenten als sie auf dem Kit aufgeführt ist, kann zu fehlerhaften Ergebnissen führen.

Folgen Sie bitte den Vorbereitungsanweisungen der nachfolgenden Tabelle. Angaben zu den Lagerungsbedingungen werden im Kapitel „Haltbarkeit und Lagerungsbedingungen“ aufgeführt.

Anweisung zur Vorbereitung der Reagenzien der Handelspackung

Anweisungen	INNOVANCE® D-Dimer REAGENT	INNOVANCE® D-Dimer BUFFER / SUPPLEMENT / DILUENT	INNOVANCE® D-Dimer CALIBRATOR
Rekonstitution	1. In 4,0 ml dest. Wasser auflösen 2. Durch Invertieren gut mischen 3. Die Flasche für wenigstens 15 Minuten bei +15 bis +25 °C stehen lassen	Fertig zum Gebrauch	1. In 1,0 ml dest. Wasser auflösen 2. Vorsichtig unter Vermeidung von Schaumbildung mischen 3. Die Flasche für wenigstens 15 Minuten bei +15 bis +25 °C stehen lassen
Vor dem Einstellen in das System	1. Erneut dreimal durch Invertieren gut mischen 2. Schaumbildung vermeiden 3. Blasen entfernen	1. Schaumbildung vermeiden 2. Nur für BUFFER : mögliche Ausflockung durch sanftes Schütteln resuspendieren. Nach Resuspendierung verbleibende Flocken beeinflussen das Testergebnis nicht 3. Blasen entfernen	1. Erneut vorsichtig mischen 2. Keine Flasche verwenden, in dem sich ein sichtbares Gerinnsel befindet

Portionieren	1. Erneut dreimal durch Invertieren gut mischen 2. In eine Leerflasche aus dem entsprechenden Kit portionieren 3. Leerflaschen verwerfen, falls diese nach Aufbrauchen des Kits nicht verwendet wurden	1. In eine Leerflasche aus dem entsprechenden Kit portionieren 2. Leerflaschen verwerfen, falls diese nach Aufbrauchen des Kits nicht verwendet wurden	N/A
Einfrieren und Auftauen	1. Originalbehältnis oder eine in demselben Kit mitgelieferte Leerflasche verwenden 2. Entsprechend der Anweisung im Kapitel "Haltbarkeit und Lagerungsbedingungen" aufbewahren 3. Innerhalb von 10 Minuten bei +37 °C auftauen und vorsichtig mischen. Danach die Flasche nicht mehr bei +2 bis +8 °C lagern 4. Nach dem Auftauen nicht erneut einfrieren		Siehe Kapitel "Haltbarkeit und Lagerungsbedingungen" Nach Auftauen vorsichtig mischen
Einstellen in das System	Die in den entsprechenden Referenzhandbüchern (Applikationsvorschriften) angegebene Position verwenden		
Anmerkung	Das Rekonstitutions-, Öffnungs- oder Gefrierdatum kann auf der dafür vorgesehenen umrahmten, freien Fläche des Flaschenetiketts notiert werden		

Haltbarkeit und Lagerungsbedingungen

Das Kit ist ungeöffnet bei +2 bis +8 °C zu lagern und bis zu dem auf dem Etikett angegebenen Verfallsdatum verwendbar.

Stabilität nach Rekonstitution bzw. erstmaligem Öffnen (geschlossene Flasche)

Temperatur	INNOVANCE® D-Dimer REAGENT	INNOVANCE® D-Dimer BUFFER	INNOVANCE® D-Dimer SUPPLEMENT	INNOVANCE® D-Dimer DILUENT	INNOVANCE® D-Dimer CALIBRATOR
+2 bis +8 °C	4 Wochen	4 Wochen	4 Wochen	4 Wochen	-
≤ -18 °C*	4 Wochen	4 Wochen	4 Wochen	4 Wochen	-
+15 bis +25 °C	-	-	-	-	4 Stunden

- Nach dem Auftauen nicht erneut einfrieren. Folgen Sie den Anweisungen zum Einfrieren und Auftauen im Kapitel „Vorbereitung der Reagenzien“.

Angaben zur Stabilität auf dem Gerät sind in den Referenzhandbüchern (Applikationsvorschriften) für die einzelnen Gerinnungsmessgeräte aufgeführt.

Probenabnahme und -vorbereitung

- Für die Analyse ist plättchenarmes Citratplasma zu verwenden.
- Zur Citratplasmagewinnung 1 Teil Natriumcitrat-Lösung (0,11 mol/l bzw. 3,2 %ig) mit 9 Teilen Venenblut sorgfältig unter Vermeidung von Schaumbildung mischen.
- Es können Blutentnahmesysteme mit evakuierten Röhrchen oder Spritzen verwendet werden.
- Sofort nach der Blutentnahme für 15 Minuten bei 1500 x g bis 2500 x g zentrifugieren. Weitere Details entnehmen Sie bitte dem CLSI-Dokument H21-A5¹⁵. Zusätzlich sind die Angaben des Herstellers des Abnahmebestecks zu beachten.
- Trübe Plasmen müssen zusätzlich durch Zentrifugation bei ca. 15.000 x g für 10 Minuten geklärt werden.

Stabilität der Plasmaproben

+15 °C bis +25 °C 4 Stunden
+2 °C bis +8 °C 24 Stunden
≤ -18 °C 4 Wochen**

- ** sofern innerhalb von 4 Stunden nach Blutentnahme eingefroren.

Vorbereitung von gefrorenen Proben

- Plasmaproben sind innerhalb von 4 Stunden nach Blutentnahme bei ≤ -18 °C einzufrieren.
- Innerhalb von 10 Minuten bei +37 °C auftauen und durch vorsichtiges Schwenken ohne Schaumbildung homogenisieren und anschließend bei ca. 15.000 x g für 10 Minuten zentrifugieren. Die D-Dimer-Bestimmung dann innerhalb von 2 Stunden durchführen. Nicht mehr als zweimal einfrieren.
- Genauere Informationen zur Messung gefrorener Proben auf den verschiedenen Gerinnungsmessgeräten finden Sie in den betreffenden Referenzhandbüchern (Applikationsvorschriften).

Testdurchführung

Inhalt der Handelspackung

INNOVANCE® D-Dimer Kit, [REF] OPBP 03, mit

- 3 x → 4,0 ml INNOVANCE® D-Dimer [REAGENT], Reagenz
- 3 x 5,0 ml INNOVANCE® D-Dimer [BUFFER], Puffer
- 3 x 2,6 ml INNOVANCE® D-Dimer [SUPPLEMENT], Zusatzreagenz
- 3 x 5,0 ml INNOVANCE® D-Dimer [DILUENT], Verdünnungsmedium
- 2 x → 1,0 ml INNOVANCE® D-Dimer [CALIBRATOR], Kalibrator

12 x [EMPTY VIAL], Leerflaschen für je 3 x INNOVANCE® D-Dimer [REAGENT], INNOVANCE® D-Dimer [BUFFER], INNOVANCE® D-Dimer [SUPPLEMENT] und INNOVANCE® D-Dimer [DILUENT]

INNOVANCE® D-Dimer Kit, [REF] OPBP 07, mit

- 6 x → 4,0 ml INNOVANCE® D-Dimer [REAGENT], Reagenz
- 6 x 5,0 ml INNOVANCE® D-Dimer [BUFFER], Puffer
- 6 x 2,6 ml INNOVANCE® D-Dimer [SUPPLEMENT], Zusatzreagenz
- 6 x 5,0 ml INNOVANCE® D-Dimer [DILUENT], Verdünnungsmedium
- 2 x → 1,0 ml INNOVANCE® D-Dimer [CALIBRATOR], Kalibrator

Zusätzlich benötigte Materialien

- INNOVANCE® D-Dimer Kontrollen, [REF] OPDY
- INNOVANCE® D-Dimer Verdünnungsmedium, [REF] OPBR
- Gerinnungsmessgerät
- Destilliertes Wasser
- Pipetten

Kalibrierung

Kalibrieren Sie jede Charge eines INNOVANCE® D-Dimer Kits mit dem im Kit enthaltenen INNOVANCE® D-Dimer [CALIBRATOR]. Verwenden Sie die gerätespezifischen Analysenwerte für den INNOVANCE® D-Dimer [CALIBRATOR], die in der beiliegenden Wertetabelle in mg/l FEU (Fibrinogen äquivalente Einheiten) aufgelistet sind.

Kalibrationsmaterial	INNOVANCE® D-Dimer [CALIBRATOR]
Kalibrationsschema	6 Level, n = 2 pro Level
Einheiten	mg/l (FEU)
Typische Kalibrations-Level	Die notwendigen Verdünnungen des INNOVANCE® D-Dimer [CALIBRATOR] werden automatisch vom Gerinnungsmessgerät durchgeführt. Die entsprechenden Level sind durch die jeweilige in der beiliegenden Wertetabelle angegebenen Konzentration des INNOVANCE® D-Dimer [CALIBRATOR] und durch die system-spezifischen Verdünnungseinstellungen definiert
Kalibrationshäufigkeit	Siehe unten "Eine neue Kalibration ist erforderlich"

- Eine neue Kalibration ist erforderlich:
- Für jede neue INNOVANCE® D-Dimer Kit-Charge. Es darf ausschließlich der INNOVANCE® D-Dimer **CALIBRATOR** des jeweiligen INNOVANCE® D-Dimer Kits verwendet werden.
 - Nach größeren Wartungs- oder Servicemaßnahmen, nach Maßgabe der Kontrollergebnisse
 - Nach Maßgabe laborinterner Qualitätskontrollverfahren
 - Nach Maßgabe behördlicher Vorschriften

Interne Qualitätskontrolle

- INNOVANCE® D-Dimer Kontrollen müssen mindestens alle acht Stunden an jedem Testtag und für jede Reagenzflasche für den jeweiligen Messbereich getestet werden, um die korrekte Funktion des Systems zu zeigen. Die Kontrolle des unteren Messbereichs erfolgt mit INNOVANCE® D-Dimer **CONTROL1**, die des oberen mit INNOVANCE® D-Dimer **CONTROL2**.
- Der erhaltene Messwert muss innerhalb des in der entsprechenden Sollwerttabelle angegebenen Bereiches liegen.
- Liegen die erhaltenen Werte außerhalb des Bereiches, so ist die Messung zu wiederholen. Werden die Abweichungen bestätigt, so ist eine neue Kalibration durchzuführen.
- Patientenergebnisse dürfen erst freigegeben werden, wenn die Ursache abweichender Kontroll-Wiederfindung erkannt und behoben wurde.

Ergebnisse

- Die Auswertung erfolgt automatisch in mg/l FEU.
- Ergebnisse in mg/l FEU können in µg/ml FEU, µg/l FEU oder ng/ml FEU umgerechnet werden (siehe Beispiel in untenstehender Tabelle).

Beispiel für die Umrechnung der Einheiten

Vom System ausgegebenes INNOVANCE® D-Dimer Ergebnis (Beispiel):	1,25 mg/l FEU
Das ausgegebene Ergebnis entspricht:	1,25 µg/ml FEU
Ergebnis in mg/l umgerechnet in µg/l oder ng/ml (Faktor 1000):	1250 µg/l FEU oder 1250 ng/ml FEU

Messbereich

0,17 bis 4,40 mg/l FEU mit BCS®/BCS® XP Systemen. Instrumentenspezifische Messbereiche sind in den Referenzhandbüchern (Application Sheets) angegeben.

Initial außerhalb des Messbereichs gefundene Proben können mit INNOVANCE® D-Dimer **DILUENT** verdünnt werden. Das BCS®/BCS® XP System führt eine Probenverdünnung automatisch durch, so dass der Messbereich des Instruments bis 35,2 mg/l reicht.

Einschränkungen der Testdurchführung

Der D-Dimer-Test wurde gemäß CLSI-Dokument EP7-A2¹⁶ auf Interferenzen und Kreuzreaktivität geprüft. Als Abweichung bei der Interferenz wird die Differenz der Ergebnisse zwischen Kontrollprobe (ohne Störsubstanz) und der Testprobe (Störsubstanz enthaltend) in Prozent ausgedrückt. Eine Abweichung von mehr als 10 % bei einer bestimmten Konzentration der Störsubstanz ist als Interferenz anzusehen.

Die folgenden Substanzen zeigen Interferenz mit dem INNOVANCE® D-Dimer-Test ab den unten aufgeführten Konzentrationen:

Getestete Substanz	Substanz-Konzentration	S.I. Einheiten
Cholesterin	315 mg/dl	8,1 mmol/l
Dextran 40	1800 mg/dl	-

In einer repräsentativen Studie wurden Fibrinogen und ein Gemisch von Fibrinogenspaltprodukten (X, Y, D und E) gemäß CLSI-Dokument EP7-A2¹⁶ geprüft und es wurden folgende Kreuzreaktivitäten ermittelt:

Kreuzreagierende Substanz	Konzentration	% Kreuzreaktivität
Fibrinogenspaltprodukte	2,0 bis 20,0 mg/l	≤ 2,5

% Kreuzreaktivität = scheinbare D-Dimer Konzentration minus wahre Konzentration geteilt durch die Konzentration der kreuzreagierenden Substanz multipliziert mit 100¹⁷. Die beobachteten Kreuzreaktionen führten zu einer Erhöhung der Resultate.

- Trübungen und Partikel in den Proben können die Bestimmung stören. Deshalb müssen Proben, die Partikel enthalten, vor der Bestimmung erneut zentrifugiert werden (10 Minuten bei ca. 15.000 x g).
- Lipämische oder partikelhaltige Proben, die durch Zentrifugation nicht zu klären sind, sind von der Bestimmung auszuschließen.
- Aufgrund von Matrixeffekten können für Kontroll- und Ringversuchsproben unterschiedliche Ergebnisse in Abhängigkeit von der verwendeten Bestimmungsmethode resultieren. Es kann daher notwendig sein, die Bewertung dieser Ergebnisse an methoden-spezifischen Zielwerten vorzunehmen.
- Patientenproben können heterophile Antikörper (z. B. humane Anti-Maus-Antikörper (HAMA) und Rheumafaktoren) enthalten, die in immunchemischen Tests zu falsch erhöhten oder erniedrigten Ergebnissen führen können. Dieser Test ist so ausgelegt, dass der Einfluss heterophiler Antikörper minimiert ist. Dennoch kann eine komplette Unterdrückung ihrer Effekte nicht garantiert werden.
- Siemens hat den Einsatz dieser Reagenzien auf verschiedenen Analysengeräten auf optimale Produktleistung und Einhaltung der Produktspezifikationen überprüft. Vom Benutzer vorgenommene Änderungen werden von Siemens nicht unterstützt, da sie die Leistung des Systems und die Testergebnisse beeinflussen können. Es liegt in der Verantwortung des Benutzers, Änderungen an diesen Anleitungen oder die Verwendung dieser Reagenzien auf anderen als in den Applikationsvorschriften von Siemens oder diesen Gebrauchsanweisungen genannten Analysengeräten zu validieren.
- **Resultate dieses Tests sollten stets in Verbindung mit der Vorgeschichte des Patienten, dem klinischen Bild und anderen Untersuchungsergebnissen interpretiert werden.**
- Ein sehr kleiner Prozentsatz von Patienten mit DVT können D-Dimer-Ergebnisse unterhalb der Entscheidungsgrenze von 0,50 mg/l FEU zeigen. Dies kommt mit einer erhöhten Prävalenz bei Patienten mit distaler DVT vor⁷.
- Patienten mit subsegmentaler/peripherer PE oder distaler DVT können normale INNOVANCE® D-Dimer Ergebnisse aufweisen^{17,18}.

Die klinischen Leistungsdaten wurden in einer Population von ambulanten Patienten bestimmt. Deshalb sollten die klinischen Leistungsdaten nicht auf eine stationäre Patientenpopulation übertragen werden.

Referenzbereich

In einer Studie mit Plasmen von augenscheinlich gesunden Personen (n = 150) wurden mit INNOVANCE® D-Dimer und dem BCS®/BCS® XP System folgende Daten erhalten:

90. Perzentile 0,55 mg/l FEU

Es ist empfehlenswert, dass jedes Laboratorium seinen eigenen Referenzbereich etabliert, der für die versorgte Population charakteristisch ist, in Abhängigkeit von geographischen, Patientenbezogenen und weiteren Umgebungsfaktoren.

Die bei thromboembolischen Ereignissen beobachtete Erhöhung der D-Dimer-Konzentration kann in Abhängigkeit von Lokalisation, Ausdehnung und Alter des Thrombus sehr unterschiedlich sein. Daher kann ein solches Ereignis auch bei erhöhten Werten innerhalb des Referenzbereichs von offensichtlich gesunden Personen nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden. Die Resultate von D-Dimer-Bestimmungen sind daher nur im Zusammenhang mit anderen Laborbefunden sowie Informationen zum klinischen Bild zu bewerten¹⁹.

Leistungsmerkmale des Tests

Präzision

Präzisionsstudien wurden mit dem BCS®/BCS® XP System gemäß dem CLSI-Dokument EP5-A2²⁰ durchgeführt, wobei INNOVANCE® D-Dimer [CONTROL 1] (Kontrollplasma im normalen Bereich) und INNOVANCE® D-Dimer [CONTROL 2] (Kontrollplasma im pathologischen Bereich) sowie 3 Konzentrationsstufen von humanem Plasma, normal, niedrig pathologisch und hoch pathologisch, eingesetzt wurden.

Präzision (n = 80)			
Probe	Mittelwert (mg/l FEU)	Wiederholbarkeit VK (%)	Intra-System / -Labor VK (%)
INNOVANCE® D-Dimer [CONTROL 1]	0,3	4,1	4,3
INNOVANCE® D-Dimer [CONTROL 2]	2,6	1,4	2,2
Normaler Plasma Pool	0,2	7,8	7,9
Niedriger Plasma Pool	0,8	3,4	4,5
Hoher Plasma Pool	3,6	1,5	2,6

Andere system-spezifische Ergebnisse sind in den jeweiligen Referenzhandbüchern (Applikationsvorschriften) angegeben.

Methodenvergleich

In einer Studie wurden der INNOVANCE® D-Dimer Test mit dem Stratus® CS DDMR Test Pak und einem weiteren kommerziell erhältlichen Test zur Bestimmung von D-Dimer verglichen. Die Resultate der Passing-Bablok-Regressionsanalyse sind in der folgenden Tabelle aufgeführt.

	Stratus® CS DDMR (n = 1067)	kommerziell erhältlicher Test (n = 1417)
Konzentrationsbereich der untersuchten Plasmen	0,17 mg/l FEU bis 35,2 mg/l FEU	0,17 mg/l FEU bis 35,2 mg/l FEU
Regressionsgleichung	$y = 1,036 x + 0,023 \text{ mg/l FEU}$	$y = 1,312 x + 0,172 \text{ mg/l FEU}$
Korrelationskoeffizient	$r = 0,978$	$r = 0,961$

Diagnostische Sensitivität und Spezifität

Die diagnostische Anwendbarkeit des INNOVANCE® D-Dimer Tests zum Ausschluss von venösem Thromboembolismus wurde in einer prospektiven Management-Studie validiert.

- Proben von ambulanten Patienten mit dem Verdacht auf DVT / PE wurden an vier verschiedenen Studienstellen gesammelt. Patienten mit therapeutischer oder prophylaktischer Antikoagulation sowie Schwangere wurden von der Studie ausgeschlossen. Die Diagnose einer tiefen Beinvenenthrombose und/oder einer Lungenembolie wurde mittels erprobter diagnostischer Algorithmen, einschließlich Vortestwahrscheinlichkeit und bildgebender Verfahren bestätigt. Die Nachkontrolle von Patienten wurde nach 3 Monaten durchgeführt. Das Alter der in der Studie aufgenommenen Patienten variierte zwischen 18 und über 90 Jahren, wobei die meisten Patienten über 61 Jahre alt waren.
- Die Prävalenz von VTE betrug 21 % in der Studien-Population.
- Proben wurden bis zur weiteren Analyse gefroren gelagert.
- Die Ergebnisse von INNOVANCE® D-Dimer wurden unter Verwendung einer klinischen Entscheidungsgrenze von 0,50 mg/l FEU analysiert, wobei ein Ergebnis $\geq 0,50 \text{ mg/l FEU}$ als positiv und ein Ergebnis $< 0,50 \text{ mg/l FEU}$ als negativ angesehen wurde.
- Für das Sysmex® CS-2000i/CS-2100i System wurde eine andere Studienpopulation mit ähnlicher Altersverteilung verwendet. Die Prävalenz von VTE betrug hier 27,3 %.

Die Leistungsdaten von INNOVANCE® D-Dimer sind in folgender Tabelle zusammengefasst. Zwei Proben von Patienten mit distaler DVT wurden mit INNOVANCE® D-Dimer durchgängig über alle Systeme falsch-negativ gefunden. Diese Proben wurden auch mit zwei Vergleichstesten falsch-negativ gefunden.

Am Sysmex® CS-2000i/CS-2100i System wurde mit INNOVANCE® D-Dimer zwei Proben falsch negativ gefunden, eine Probe von einem Patienten mit distaler DVT und eine Probe von einem Patienten mit proximaler DVT, diagnostiziert innerhalb der 3-monatigen Nachkontrolle. Diese Proben wurden mit INNOVANCE® D-Dimer durchgängig über alle Systeme und mit zwei Vergleichstesten falsch-negativ gefunden.

Instrument	Entscheidungsgrenze / LCL (mg/l FEU)	Diagnostische Sensitivität / LCL (%)	Diagnostische Spezifität / LCL (%)	Negativer Vorhersagewert / LCL (%)	Anzahl der Proben
BCS®/BCS® XP System	0,50	99,4 / 98,0	38,2 / 35,8	99,5 / 98,6	1425
BCT* System	0,50	99,2 / 97,4	40,4 / 37,7	99,4 / 98,4	1128 #
Sysmex® CA-1500 System	0,50	99,4 / 98,0	39,3 / 36,9	99,5 / 98,7	1425
Sysmex® CA-7000 System	0,50	99,4 / 98,0	38,3 / 35,9	99,5 / 98,7	1425
Sysmex® CA-560 System	0,50	99,4 / 98,0	37,8 / 35,4	99,5 / 98,6	1425
Sysmex® CS-2000i/CS-2100i System	0,50	98,8 / 96,2	34,2 / 30,5	98,7 / 96,4	612†

LCL = Lower 95 % confidence limit (untere 95 %-Konfidenzgrenze). Das Studiendesign ist in den jeweiligen Publikationen beschrieben^{21,22}.

Proben von einer Studienstelle wurden nicht mit dem BCT* System gemessen.

† Für das Sysmex® CS-2000i/CS-2100i System wurde eine andere Studienpopulation verwendet.

Interferenz

- Der D-Dimer-Test wurde gemäß CLSI-Dokument EP7-A2¹⁶ auf Interferenzen geprüft.
- Als Abweichung bei der Interferenz wird die Differenz der Ergebnisse zwischen Kontrollprobe (ohne Störsubstanz) und der Testprobe (Störsubstanz enthaltend) in Prozent ausgedrückt. Eine Abweichung von mehr als 10 % bei einer bestimmten Konzentration der Störsubstanz ist als Interferenz anzusehen.
- Die möglichen Einflüsse von Bilirubin, Hämoglobin und Lipiden werden in den Geräte-spezifischen Referenzhandbüchern (Applikationsvorschriften) beschrieben.
- Unabhängig von der D-Dimer-Konzentration können in Einzelfällen unspezifische Reaktionen auftreten und die Verdünnung von Proben kann daher in bestimmten Fällen zu abweichenden Resultaten führen²³.

Getestete Substanz (Gerät: BCS®/BCS® XP Systeme)	Substanz-Konzentration	S.I. Einheiten	D-Dimer Konzentration	Abweichung* (%)	D-Dimer Konzentration	Abweichung* (%)
Hämoglobin (Hämolyt)	200 mg/dl	124 µmol/l	0,29 mg/l	3,4	2,43 mg/l	1,2
Bilirubin (unkonjugiert)	60 mg/dl	1026 µmol/l	0,29 mg/l	-3,3	2,56 mg/l	0,8
Triglyceride (kommerzielle Emulsion)	600 mg/dl	6840 µmol/l	0,28 mg/l	-3,6	2,32 mg/l	0,4

* Resultate für den Analyten sollten aufgrund dieser Abweichungen nicht korrigiert werden.

Nicht-interferierende Substanzen

Die folgenden Substanzen stören den INNOVANCE® D-Dimer-Test nicht, wenn sie in den angegebenen Plasmakonzentrationen vorliegen. Abweichungen durch diese Substanzen betragen weniger als 10 % bei D-Dimer-Konzentrationen zwischen 0,45 mg/l und 0,55 mg/l.

Substanz	Test-Konzentration	S.I. Einheiten
Acetaminophen	20 mg/dl	1324 µmol/l
Acetylsalicylsäure	60 mg/dl	3,33 mmol/l
Amikacin	15 mg/dl	256 µmol/l
Ampicillin	5,3 mg/dl	152 µmol/l
Ascorbinsäure	5,0 mg/dl	284 µmol/l
Coffein	6,0 mg/dl	308 µmol/l
Captopril	20 mg/dl	922 µmol/l
Carbamazepin	3,0 mg/dl	127 µmol/l
Chloramphenicol	5,0 mg/dl	155 µmol/l
Chlordiazepoxid	1,0 mg/dl	33,3 µmol/l
Chlorpromazin	0,2 mg/dl	6,3 µmol/l
Cimetidin	2,0 mg/dl	79,2 µmol/l
Cyclosporin A	35 mg/dl	291 µmol/l
Dalteparin Natrium (Anti-Faktor Xa) ²⁴	5 IU/ml	n.a.
Diazepam	0,5 mg/dl	18 µmol/l
Digoxin	5 ng/ml	6,4 nmol
Erythromycin	6,0 mg/dl	81,6 µmol/l
Ethanol	400 mg/dl	86,8 mmol/l
Ethosuximid	25 mg/dl	1770 µmol/l
Furosemid	6,0 mg/dl	181 µmol/l
Gentamicin	12 mg/dl	251 µmol/l
Heparin, Ammonium- ²⁵	3 U/ml	n.a.
Heparin, Lithium- ²⁵	3 U/ml	n.a.
Heparin, Natrium- ²⁵	3 U/ml	n.a.
Ibuprofen	50 mg/dl	2425 µmol/l
Lidocain	1,2 mg/dl	51,2 µmol/l
Lithiumchlorid	2,3 mg/dl	3,2 mmol/l
Nicotin	0,1 mg/dl	6,2 µmol/l
Penicillin G ²⁶	25 U/ml	n.a.
Pentobarbital	8,0 mg/dl	354 µmol/l
Phenobarbital	10 mg/dl	431 µmol/l
Phenytoin	5,0 mg/dl	198 µmol/l
Primidon	4,0 mg/dl	183 µmol/l
Propoxyphen	0,2 mg/dl	6,1 µmol/l
Propranolol	0,5 mg/dl	19 µmol/l
Theophyllin	4,0 mg/dl	222 µmol/l
Valproinsäure	50 mg/dl	3472 µmol/l
Warfarin	11 mg/dl	357 µmol/l

Endogene Substanzen

Die folgenden Substanzen stören den INNOVANCE® D-Dimer Test nicht, wenn sie in den angegebenen Plasmakonzentrationen vorliegen. Studien wurden durchgeführt, indem entweder die Störsubstanz zugegeben wurde oder Mischungen von Proben hergestellt wurden, die die Störsubstanzen in niedrigen und hohen Konzentrationen enthielten. Die Wiederfindung lag im Bereich von 100 ± 10 %.

Substanz	Test-Konzentration	S.I. Einheiten
Kreatinin	30 mg/dl	2655 µmol/l
Albumin	6 g/dl	60 g/l
Rheumafaktoren ²⁷	1330 IU/ml	n.a.
Fibrinogen	10 g/l	29,4 µmol/l
Harnstoff	500 mg/dl	83,3 mmol/l
Harnsäure	20 mg/dl	1,2 mmol/l
Immunglobulin G (IgG)	5 g/dl	50 g/l

Wiederfindung

Die Wiederfindung in Mischungen von niedrigen und hohen Proben lag im Bereich zwischen 94 % und 105 % mit einem Mittelwert von 98 %.

Antigen-Überschuss

Die INNOVANCE® D-Dimer Methode zeigt bis zu einer Konzentration von 500 mg/l D-Dimer keinen Antigenüberschuss-Effekt.

Untere Nachweisgrenze

Die untere Nachweisgrenze (Limit of Detection, LoD – die geringste verlässlich nachzuweisende Konzentration) für D-Dimer ist 0,05 mg/l FEU. Die Bestimmung wurde gemäß CLSI Dokument EP17-A²⁸ durchgeführt mit einem Verhältnis von jeweils weniger als 5 % falsch positiven (β) und falsch negativen (α), basierend auf 16 Bestimmungen einschließlich je 4 Proben ohne bzw. mit wenig D-Dimer. Der Leerwert (Limit of blank, LoB) ist die höchste Konzentration, die voraussichtlich in einer Negativprobe nachgewiesen wird; er wurde mit 0,02 mg/l FEU bestimmt.

Andere systemspezifische Ergebnisse sind in den Referenzhandbüchern (Application Sheets) aufgeführt.

Anmerkung

Die angegebenen Werte für die Leistungsmerkmale der Bestimmung stellen typische Ergebnisse dar und sind nicht als Spezifikation für INNOVANCE® D-Dimer anzusehen.

* BCT ist ein Warenzeichen von Siemens Healthcare Diagnostics.

BCS, INNOVANCE und Stratus sind Warenzeichen von Siemens Healthcare Diagnostics.

Sysmex ist ein eingetragenes Warenzeichen der SYSMEX CORPORATION.



Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH
Emil-von-Behring-Str. 76
35041 Marburg/Germany
www.siemens.com/diagnostics

