

**Tina-quant D-Dimer Gen.2**

REF	CONTENT	SYSTEM
09311106190	▽ 100	N. d'ident. 07 2007 4 <b>cobas t 511</b> <b>cobas t 711</b>

**Italiano****Informazioni relative al sistema**

Nome abbreviato	ACN (application code number – codice di applicazione)
D-DI2	28321

**Finalità d'uso**

Test *in vitro* per la determinazione immunologica quantitativa dei prodotti di degradazione della fibrina (D-dimero e oligomeri X) nel plasma umano citratato sugli analizzatori **cobas t** indicati.

Unitamente ad una valutazione della probabilità clinica non elevata, un risultato normale (<0.5 µg FEU<sup>a</sup>/mL) esclude una trombosi venosa profonda (TVP) e un'embolia polmonare (EP) con un'elevata sensibilità.

a) Fibrinogen Equivalent Unit: unità equivalente di fibrinogeno

**Sommario**

Mediante la scissione dei fibrinopeptidi A e B, il fibrinogeno viene trasformato in fibrina solubile per azione della trombina. I monomeri di fibrina polimerizzano spontaneamente. Il fattore XIII attivo provoca l'unione di due domini D, generando un coagulo di fibrina solido, con la conseguente formazione di un nuovo determinante antigenico resistente alla plasmina ("D-dimero"). I frammenti contenenti D-dimeri nascono quindi come prodotti di degradazione di un coagulo di fibrina ad opera della plasmina. Gran parte dei prodotti di degradazione della fibrina è costituita da oligomeri X ad alto peso molecolare.<sup>1,2,3</sup> Il test D-DI2 presenta una notevole affinità per tali prodotti di degradazione ad alto peso molecolare. Una degradazione completa fino alle molecole del D-dimero avviene soltanto *in vitro* o in seguito a lisoterapia. Il D-dimero è un marcatore molto sensibile per l'attivazione della coagulazione.<sup>3,4,5,6,7,8,9</sup>

In presenza di valori di D-dimero inferiori al cutoff si può escludere, con alta sensibilità, una trombosi venosa profonda (TVP) degli arti inferiori e un'embolia polmonare (EP).<sup>10,11,12,13</sup>

Il risultato del D-dimero non deve essere utilizzato da solo, ma associato a una valutazione della probabilità clinica come il punteggio di Wells. La TVP/EP deve essere esclusa soltanto in base ad una probabilità clinica bassa o moderata (non alta) e un risultato normale (<0.5 µg FEU/mL) di D-dimero.

Sono stati riscontrati casi di pazienti con una TVP distale o un'EP subsegmentale/periferica che avevano un valore normale di D-dimero.<sup>14</sup> L'importanza clinica di tali trombi (più piccoli) è poco chiara. I risultati positivi ottenuti negli studi relativi al trattamento, durante i quali i pazienti sono stati trattati in base al risultato di D-dimero e poi sottoposti ad esami di follow-up per 3 mesi, suggeriscono che questi trombi più piccoli non provocano esiti negativi dei pazienti.<sup>14</sup>

Nel quadro della diagnostica della coagulazione intravascolare disseminata (CID) / coagulopatia da consumo, i prodotti di degradazione della fibrina costituiscono un marcatore sensibile.<sup>15,16,17</sup>

Il monitoraggio dei prodotti di degradazione specifici della fibrina può essere impiegato per come aiuto

- confermare o smentire una diagnosi sospettata
- valutare il rischio potenziale dei pazienti con CID in corso
- monitorare una terapia avviata

Oltre alla TVP,<sup>17,18,19</sup> all'EP<sup>20</sup> e alla CID,<sup>15,16,17</sup> il D-dimero può riflettere altre cause associate alla formazione di fibrina, quali trauma, complicanze in gravidanza, patologie maligne o anomalie vascolari. Pertanto, livelli elevati di D-dimero vanno interpretati nel contesto di eventuali malattie presenti e sintomi clinici.<sup>21,22,23</sup>

**Principio del test**

Test immunoturbidimetrico potenziato a particelle. Le particelle di lattice vengono rivestite di anticorpi monoclonali (frammenti F(ab')<sub>2</sub>) contro l'epitopo del D-dimero. I complessi antigene-anticorpo, prodotti tramite l'aggiunta di campioni contenenti D-dimero, provocano un aumento della torbidità dei reattanti del test. La variazione dell'assorbanza nel tempo

dipende dalla concentrazione degli epitopi del D-dimero nel campione. L'aggregato viene determinato turbidimetricamente.

**Reattivi – soluzioni pronte all'uso****cobas t pack**

- R1** Tamponi TRIS/HCl: 250 mmol/L, pH 8.2; conservanti (liquido).  
**SR<sup>b</sup>** Particelle di lattice rivestite di anticorpi (murini) monoclonali anti-D-dimero umano: 0.12 %; conservante (liquido).

b) *Start reagent*: reagente starter

R1 si trova nella posizione A e SR nella posizione B.

**Precauzioni e avvertenze**

Per uso diagnostico *in vitro* per i professionisti del settore sanitario. Osservare le precauzioni normalmente adottate durante la manipolazione dei reagenti di laboratorio.

Rifiuti infettivi e microbici:

Avvertenza: trattare i rifiuti come materiale a potenziale rischio biologico. Smaltire i rifiuti a seconda delle istruzioni e procedure di laboratorio riconosciute.

Rischi ambientali:

Per garantire lo smaltimento sicuro, applicare tutte le normative locali rilevanti in materia di rifiuti.

Scheda dati di sicurezza disponibile su richiesta per gli utilizzatori professionali.

Questa confezione contiene componenti classificati, secondo il Regolamento (CE) N. 1272/2008, come segue:

**Avvertenza**

H317 Può provocare una reazione allergica cutanea.

H412 Nocivo per gli organismi acquatici con effetti di lunga durata.

**Prevenzione:**

P261 Evitare di respirare la polvere/i fumi/i gas/la nebbia/i vapori/gli aerosol.

P273 Non disperdere nell'ambiente.

P280 Indossare guanti protettivi.

**Reazione:**

P333 + P313 In caso di irritazione o eruzione della pelle, consultare un medico.

P362 + P364 Togliersi di dosso gli indumenti contaminati e lavarli prima di indossarli nuovamente.

**Smaltimento rifiuti:**

P501 Smaltire il prodotto/recipiente in un impianto di smaltimento rifiuti approvato.

L'etichettatura relativa alla sicurezza del prodotto è conforme al regolamento GHS UE.

Contatto telefonico: per tutti i paesi: +49-621-7590

Evitare la formazione di schiuma in tutti i reattivi e tipi di campione (campioni, calibratori e controlli).

**Utilizzo dei reattivi**

I reattivi contenuti nella cassetta sono stati assemblati in un'unità pronta all'uso (**cobas t pack**).

Tutte le informazioni necessarie per l'utilizzo corretto sono disponibili tramite **cobas link**.

**Conservazione e stabilità**

Conservare a 2-8 °C.

Conservare il **cobas t pack** in **posizione verticale**.

Stabilità del **cobas t pack** integro: fino alla data di scadenza indicata.

Stabilità del <b>cobas t pack</b> aperto:	
sull'analizzatore <b>cobas t</b>	12 settimane dopo la foratura

Non congelare.

**Prelievo e preparazione dei campioni**

Solo i tipi di campione elencati di seguito sono stati testati e risultano accettabili.

Plasma umano citratato al 3.2 %.

Impiegare provette standard per prelievi di campioni in materiale plastico o in vetro siliconato. Il rapporto tra sangue (9 parti) e soluzione di citrato di sodio (0.11 M; 1 parte) deve essere esattamente rispettato.<sup>24,25</sup>

I tipi di campione elencati sono stati testati impiegando una selezione di provette per il prelievo di campioni disponibili in commercio al momento dell'analisi; non sono, quindi, state testate tutte le provette disponibili di tutte le case produttrici. Alcuni sistemi per il prelievo di campioni di vari produttori possono contenere diversi materiali e in alcuni casi possono interferire sui risultati del test. Quando si trattano i campioni in provette primarie (sistemi per il prelievo di campioni), seguire le istruzioni del produttore delle provette.

Centrifugare 15 minuti a 2500 g oppure finché il conteggio delle piastrine è < 10000 piastrine/ $\mu$ L, quindi testare i campioni entro il periodo di stabilità indicato.

Stabilità:	
a 15-25 °C	8 ore
a 2-8 °C	4 giorni
a -20 °C ( $\pm$ 5 °C)	28 giorni

Le aliquote del plasma congelato devono essere scongelate entro 5 minuti a 37 °C a bagnomaria ed omogeneizzate agitandole con cautela ed evitando la formazione di schiuma. Analizzare i campioni scongelati entro 2 ore. Non ricongelare i campioni.

**Materiali a disposizione**

Vedere la sezione "Reattivi – soluzioni pronte all'uso".

**Materiali necessari (ma non forniti)**

- [REF] 07683456190, D-DI2 Cal Set, 6 x 0.5 mL
- [REF] 07571933190, D-DI2 Con, 2 x 2 x 1 mL
- Normale attrezzatura da laboratorio
- Acqua distillata o deionizzata
- Analizzatore di coagulazione **cobas t**. Per ulteriori materiali necessari consultare l'Assistenza Clienti del relativo analizzatore.

**Esecuzione**

Per una performance ottimale dei test, attenersi alle indicazioni riportate in questo documento. Per le istruzioni specifiche dell'analizzatore relative all'esecuzione del test, consultare l'Assistenza Clienti dello strumento.

Roche non risponde delle performance delle applicazioni che non sono state validate dalla stessa Roche – tali performance devono quindi essere definite dall'utilizzatore.

**Calibrazione**

Per la calibrazione, impiegare il calibratore indicato nella sezione "Materiali necessari (ma non forniti)".

Frequenza di calibrazione: è richiesta una calibrazione completa

- 1 volta per ogni cambio del lotto di reagente
- ogni 6 mesi se si utilizza un singolo lotto di reagente

- se richiesto dai procedimenti del controllo di qualità.

Tracciabilità: questo metodo è stato standardizzato contro il metodo Asserachrom D-Dimer.<sup>26</sup>

**Controllo di qualità**

Per la verifica dell'accuratezza e della riproducibilità dei risultati è necessario l'impiego di controlli.

Per il controllo di qualità, impiegare le confezioni di controlli indicate nella sezione "Materiali necessari (ma non forniti)".

Gli intervalli ed i limiti del controllo dovranno essere conformi alle esigenze individuali di ogni laboratorio. I valori ottenuti devono rientrare nei limiti definiti. Ogni laboratorio deve definire delle misure correttive da attuare nel caso che alcuni valori siano al di fuori dei limiti definiti.

Per il controllo di qualità, attenersi alle normative vigenti e alle linee guida locali.

**Limiti del metodo – interferenze**

È stato testato l'effetto delle seguenti sostanze endogene e dei seguenti composti farmaceutici sulla performance del test. Non è stata osservata alcuna influenza sui risultati fino alle concentrazioni elencate:

**Sostanze endogene**

Composto	Concentrazione
Bilirubina coniugata	60 mg/dL
Bilirubina non coniugata	60 mg/dL
Emoglobina	200 mg/dL
Intralipid	1000 mg/dL

Criterio di valutazione: recupero entro  $\pm$  10% dei valori iniziali ad una concentrazione di D-dimero > 0.5  $\mu$ g FEU/mL o  $\pm$  0.05  $\mu$ g FEU/mL ad una concentrazione di D-dimero  $\leq$  0.5  $\mu$ g FEU/mL.

Le interferenze da lipemia, emoglobina e bilirubina sono state testate secondo Glick.<sup>27</sup>

Nessuna interferenza da fattori reumatoidi a concentrazioni fino a 100 IU/mL.

Nessuna interferenza da eparina a concentrazioni fino a 5 IU/mL.

La presenza di oritavancina (Orbactiv) nel campione influenza i risultati del test del D-dimero.

Nessun effetto hook è stato riscontrato fino ad una concentrazione di D-dimero di 150  $\mu$ g FEU/mL.

Farmaci: non si è osservata alcuna interferenza a concentrazioni terapeutiche impiegando le più comuni famiglie di farmaci.<sup>28,29</sup>

Alte concentrazioni di frammenti D, come possono riscontrarsi nella terapia litica, o in altri casi,<sup>30,31</sup> provocano risultati diminuiti.

In casi molto rari, la gammopatia, particolarmente di tipo IgM (macroglubulinemia di Waldenström), può causare risultati inaffidabili.<sup>32</sup>

In casi rari (meno di 1 caso riportato per 100000 test), certe immunoglobuline possono causare un'agglutinazione non specifica, provocando risultati falsamente alti.

Ai fini diagnostici, i risultati devono sempre essere valutati congiuntamente con la storia clinica del paziente, con gli esami clinici e con altre evidenze cliniche.

**Cicli di lavaggio extra:** l'uso dei lavaggi extra è obbligatorio quando certe combinazioni di test vengono eseguite insieme sugli analizzatori **cobas t**. Per ulteriori istruzioni, consultare la versione più recente dell'elenco dei possibili carry-over allegato alla metodica relativa a CLEAN e Deproteinizer e rivolgersi all'Assistenza Utente. Se richiesto, i cicli di lavaggio extra/evasione del carryover devono essere implementati prima di generare i report dei risultati con questo test.

**Limiti ed intervalli****Intervallo di misura**

0.20-9  $\mu$ g FEU/mL

Determinare i campioni con concentrazioni più alte con la funzione rerun. Per i campioni con concentrazioni più alte, la funzione rerun riduce il volume del campione per il fattore 2.34. I risultati vengono automaticamente moltiplicati per tale fattore.

**Limiti inferiori di misura**

Limite del bianco = 0.08 µg FEU/mL

Limite di sensibilità = 0.15 µg FEU/mL

Limite di quantificazione = 0.20 µg FEU/mL

Il limite del bianco, il limite di sensibilità ed il limite di quantificazione sono stati determinati in conformità ai requisiti EP17-A2 del CLSI (*Clinical and Laboratory Standards Institute*).<sup>33</sup>

Il limite del bianco corrisponde al valore del 95° percentile ottenuto in n = 60 misurazioni di campioni privi di analiti, in varie serie indipendenti l'una dall'altra. Il limite del bianco corrisponde alla concentrazione al di sotto della quale si riscontrano campioni privi di analiti con una probabilità del 95 %.

Il limite di sensibilità viene determinato in base al limite del bianco e alla deviazione standard dei campioni con concentrazioni basse.

Il limite di sensibilità corrisponde alla concentrazione minima dell'analita che può essere rilevata (valore superiore al limite del bianco con una probabilità del 95 %).

Il limite di quantificazione è definito come la concentrazione minima dell'analita che può essere misurata in modo riproducibile con un CV della precisione intermedia del 17 %.

**Valori di riferimento**<0.5 µg unità equivalenti di fibrinogeno/mL (µg FEU/mL).<sup>34</sup>

I fibrinogeno equivalenti dichiarati si basano sulla quantità di fibrinogeno utilizzata nella preparazione dello standard originale Asserachrom.

Ogni laboratorio deve controllare l'applicabilità dei valori di riferimento alla propria popolazione di pazienti e, se necessario, determinare intervalli di riferimento propri.

**Dati specifici sulla performance del test**

Qui di seguito sono riportati i dati rappresentativi delle prestazioni sugli analizzatori. I risultati dei singoli laboratori possono differire da questi.

**Precisione**

La ripetibilità e la precisione intermedia sono state determinate usando campioni umani e controlli, eseguiti in conformità ai requisiti EP05 del CLSI (*Clinical and Laboratory Standards Institute*) (2 aliquote per serie, 2 serie al giorno, 21 giorni).<sup>35</sup> Sono stati ottenuti i seguenti risultati:

Campione	Ripetibilità			Precisione intermedia	
	Media (µg FEU/mL)	DS (µg FEU/mL)	CV (%)	DS (µg FEU/mL)	CV (%)
Controllo 1	0.862	0.0108	1.3	0.0127	1.5
Controllo 2	3.76	0.0225	0.6	0.0338	0.9
Plasma 1	0.266	0.0148	5.6	0.0148	5.6
Plasma 2	0.494	0.0195	4.0	0.0219	4.4
Plasma 3	0.674	0.0129	1.9	0.0132	2.0
Plasma 4	3.76	0.0361	1.0	0.0398	1.1
Plasma 5	8.56	0.0375	0.4	0.0495	0.6

**Confronto tra metodi**

Le attività ottenute con il test D-DI2 per campioni di plasma umano su un analizzatore **cobas t 711** (y) sono state confrontate con quelle determinate con il reagente corrispondente su un analizzatore Roche/Hitachi **cobas c 501** (x).

Numero di campioni misurati: 136

Deming<sup>36</sup> $y = 0.976x - 0.0225 \mu\text{g FEU/mL}$  $r = 1.000$ 

Le concentrazioni dei campioni misurate impiegando il reattivo D-DI2 erano comprese tra 0.200 e 8.71 µg FEU/mL.

**Prestazioni cliniche nell'esclusione della TVP**

Il test Tina-quant D-Dimer è stato impiegato in uno studio multicentrico relativo al trattamento, condotto su 1741 pazienti ambulatori con TVP

sospetta. Applicando la valutazione della probabilità di Wells, i pazienti sono stati classificati in base ad una probabilità pretest alta (> 3) o non alta (≤ 3) di TVP. Poi è stato eseguito il test Tina-quant D-Dimer, impiegando un cutoff di 0.5 µg FEU/mL. I pazienti con un risultato di D-dimero normale (negativo) e una probabilità pretest non alta non sono stati sottoposti ad ulteriori analisi diagnostiche e sono stati esaminati durante i 3 mesi successivi per lo sviluppo di TVP. Nessuno dei pazienti coinvolti ha sviluppato una EP durante il periodo di follow-up. Le prestazioni caratteristiche del test Tina-quant D-Dimer in combinazione con una probabilità pre-test non alta sono riportate di seguito:

Sensibilità	100 %	(IC al 95 %: 93.94-100 %)
Valore predittivo negativo:	100 %	(IC al 95 %: 99.73-100 %)
Specificità:	81.15 %	(IC al 95 %: 79.20-83.00 %)
Valore predittivo positivo:	15.69 %	(IC al 95 %: 12.16-19.77 %)

**Prestazioni cliniche nell'esclusione dell'EP**

Il test Tina-quant D-Dimer è stato impiegato in uno studio relativo al trattamento, condotto su 775 pazienti con EP sospetta. Impiegando il modello clinico di Wells per la probabilità dell'EP, i pazienti sono stati classificati in base ad una probabilità pretest bassa, moderata o alta di EP. Poi è stato eseguito il test Tina-quant D-Dimer, impiegando un cutoff di 0.5 µg FEU/mL. I pazienti con un risultato di D-dimero normale (negativo) e una probabilità pretest non alta (bassa o moderata) non sono stati sottoposti ad ulteriori analisi diagnostiche e sono stati esaminati durante i 3 mesi successivi per lo sviluppo di EP. Solo 1 dei 467 pazienti coinvolti ha sviluppato una EP durante il periodo di follow-up. Le prestazioni caratteristiche del test Tina-quant D-Dimer in combinazione con una probabilità pre-test non alta sono riportate di seguito:

Sensibilità	98.73 %	(IC al 95 %: 93.15-99.79 %)
Valore predittivo negativo:	99.97 %	(IC al 95 %: 98.81-99.99 %)
Specificità:	66.95 %	(IC al 95 %: 63.32-70.44 %)
Valore predittivo positivo:	25.32 %	(IC al 95 %: 20.56-30.57 %)

**Letteratura**

- 1 Ariëns RAS. Novel mechanisms that regulate clot structure/function. *Thromb Res* 2016;141S2:25-27.
- 2 Doolittle RF. The conversion of fibrinogen to fibrin: a brief history of some key events. *Matrix Biol* 2016;9:945-953.
- 3 Stang LJ. D-dimer and fibrinogen/fibrin degradation products. *Haemostasis: methods and protocols* (ed. Monagle P). *Methods in molecular biology* 2013;992:415-427.
- 4 Deng Y, He L, Yang J, et al. Serum D-dimer as an indicator of immediate mortality in patients with in-hospital cardiac arrest. *Thromb Res* 2016;143:161-165.
- 5 Hollenhorst MA, Battinelli EM. Thrombosis, hypercoagulable states, and anticoagulants. *Prim Care* 2016;43(4):619-635.
- 6 Bruinstroop E, van de Ree MA, Huismann MV. The use of D-dimer in specific clinical conditions: a narrative review. *Eur J Intern Med* 2009;20:441-446.
- 7 Adam SS, Key NS, Greenberg CS. D-dimer antigen: current concepts and future prospects. *Blood* 2009;113(13):2878-2887.
- 8 Djurabi RK, Klok FA, Nijkeuter M, et al. Comparison of the clinical usefulness of two quantitative D-dimer tests in patients with a low clinical probability of pulmonary embolism. *Thromb Res* 2009;123:771-774.

- 9 Huisman MV, Writing Group for the Christopher Study Investigators. Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography. *JAMA* 2006;295:172-179.
- 10 Agency for Healthcare Research and Quality, Evidence Report/Technology Assessment Number 68: Diagnosis and Treatment of Deep Venous Thrombosis and Pulmonary Embolism: Summary. AHRQ Pub No. 03-E012, January, www.ahrq.com 2003.
- 11 American College of Emergency Physicians Board of Directors. Clinical Policy: Critical Issues in the Evaluation and Management of Adult Ann Em Med 2003;42(1):124.
- 12 Ramzi DW, Leeper KV. DVT and Pulmonary Embolism: Part 1, Diagnosis. *Am. Fam. Phys* 2004;69(12):2829.
- 13 American College of Emergency Physicians Board of Directors. Clinical Policy: Critical Issues in the Evaluation and Management of Adult Patients Presenting with Suspected Pulmonary Embolism. *Ann Em Med* 2003;41:257.
- 14 Jennersjö C, Fagerberg I, Karlander S, et al. Normal D-Dimer concentration is a common finding in symptomatic outpatients with distal deep vein thrombosis. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2005;16:517-523.
- 15 Kolev K, Longstaff C. Bleeding related to disturbed fibrinolysis. *Br J Haematol* 2016;175:12-23.
- 16 Boral BM, Williams DJ, Boral LI. Disseminated Intravascular Coagulation. *Am J Clin Path* 2016;146:670-680.
- 17 Thachil J, Fitzmaurice DA, Toh CH. Appropriate use of D-dimer in hospital patients. *Am J Med.* 2010;123(1):17-19.
- 18 Kafeza M, Shalhoub J, Salooja N, et al. A systematic review of clinical prediction scores for deep vein thrombosis. *Phlebology* 2016; 24:1-16.
- 19 Jacobs B, Obi A, Wakefield T. Diagnostic biomarkers in venous thromboembolic disease. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* 2016; 4(4):508-517.
- 20 Righini M, Robert-Ebadi H, Le Gal G. Diagnosis of pulmonary embolism. *Presse Med* 2015; 44(12 Pt 2):385-391.
- 21 Angstwurm MW, Reininger AJ, Spannagl M. D-Dimer as marker for microcirculatory failure: correlation with LOD and APACHE II scores. *Thromb Res* 2004;113(6):353-359.
- 22 Wakai A, Gleeson A, Winter D. Role of fibrin D-Dimer testing in emergency medicine. *Emerg Med J* 2003 Jul;20:319-325.
- 23 Levi M, van der Poll T. Coagulation and Sepsis. *Thromb Res* 2017; 149:38-44.
- 24 CLSI Document H21-A5, Vol.28, No.5, 2008. Collection, transport, and processing of blood specimens for testing plasma-based coagulation assays and molecular hemostasis assays; approved guideline, 5th edition.
- 25 CLSI Document H3-A6. Procedures for the collection of diagnostic blood specimens by venipuncture; approved standard - Sixth Edition, vol. 27, No. 26, 2007.
- 26 Adema E, Gebert U. Pooled patient samples as reference material for D-Dimer. *Thromb Res* 1995;80:85-88.
- 27 Glick MR, Ryder KW, Jackson SA. Graphical Comparisons of Interferences in Clinical Chemistry Instrumentation. *Clin Chem* 1986;32:470-475.
- 28 Breuer J. Report on the Symposium "Drug Effects in Clinical Chemistry Methods". *Eur J Clin Biochem* 1996;34:385-386.
- 29 Sonntag O, Scholer A. Drug interference in clinical chemistry: recommendation of drugs and their concentrations to be used in drug interference studies.
- 30 Nugroho J, Wardhana A, Mulia EP et al. Elevated fibrinogen and fibrin degradation product are associated with poor outcome in COVID-19 patients: A meta-analysis. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2021;77(2):221-231.
- 31 Han H, Yang L, Liu R, et al. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin Chem Lab Med.* 2020 Jun 25;58(7):1116-1120.
- 32 Bakker AJ, Mücke M. Gammopathy interference in clinical chemistry assays: mechanisms, detection and prevention. *Clin Chem Lab Med.* 2007;45(9):1240-1243.
- 33 CLSI Document EP17-A2. Evaluation of Detection Capability for Clinical. Laboratory Measurement Procedures. Vol. 32, No. 8, 2012. Approved standard, 2nd Edition.
- 34 Dempfle CE, Hafner G, Lestin HG, et al. Multizentrische Evaluierung von Tina-quant [a] D-Dimer. *J Lab Med* 1996, 20: 31-37.
- 35 CLSI Document EP05-A3. Evaluation of Precision of Quantitative Measurement Procedures. Vol. 24, No. 25, 2014. Approved guideline, 3rd Edition.
- 36 Martin RF. General Deming Regression for Estimating Systematic Bias and its Confidence Interval in Method Comparison Studies. *Clinical Chemistry* 2000;46(1):100-104.

In questa metodica, per separare la parte intera da quella frazionaria in un numero decimale si usa sempre il punto. Il separatore delle migliaia non è utilizzato.







Per ulteriori informazioni, consultare l'Assistenza Clienti appropriata per il relativo analizzatore e le metodiche di tutti i componenti necessari.

Esiste la necessità di segnalare qualsiasi incidente grave verificatosi in relazione al dispositivo, sia al fabbricante che all'autorità competente dello Stato membro in cui l'utilizzatore e/o il paziente è stabilito.

La sintesi relativa alla sicurezza e alle prestazioni è disponibile sul seguente sito Web:  
<https://ec.europa.eu/tools/eudamed>

#### Simboli

Oltre a quelli indicati nello standard ISO 15223-1, Roche Diagnostics impiega i seguenti simboli (per gli USA: per la definizione dei simboli impiegati, vedere [dialog.roche.com](http://dialog.roche.com)):

	Contenuto della confezione
	Analizzatori/strumenti su cui i reagenti possono essere usati
	Reagente
	Calibratore
	Volume per la ricostituzione
	Global Trade Item Number

Le aggiunte, cancellazioni o modifiche sono indicate mediante una linea verticale posizionata al margine.

© 2022, Roche Diagnostics



Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim  
[www.roche.com](http://www.roche.com)

+800 5505 6606

