

BBINTERNATIONAL SimpliRED® D-dimer

BEOOGD GEBRUIK

De SimpliRED® D-dimer test is een snelle, kwalitatieve test om gecrosslinkte fibrineafbraakproducten die D-dimeerplaats bevatten, op te sporen in humaan vol bloed. De test kan op elke locatie door een laboratoriummedewerker, arts of verpleegkundige worden uitgevoerd.

SAMENVATTING EN UITLEG VAN DE TEST

Als bloed stolt, wordt fibrinogeen door trombine omgezet in fibrine. De fibrinemonomeren polymeriseren waardoor een oplosbare gel van fibrine zonder dwarsverbindingen wordt gevormd. Deze fibrine gel wordt dan door factor XIII, na activatie door trombine, omgezet in gecrosslinkte fibrine waardoor een onoplosbaar fibrinestolsel ontstaat. Bij de vorming van een fibrinestolsel wordt ook de productie van plasmine, het belangrijkste fibrinolytische enzym, gestimuleerd. Fibrinogeen en fibrine worden beide door het fibrinolytische plasmine gesplitst met vorming van afbraakproducten, maar alleen afbraakproducten van gecrosslinkte fibrine bevatten D-dimeren¹⁻³. Gecrosslinkte fibrineafbraakproducten (XL-FDP) zijn dan ook een specifieke merker van fibrinolyse.

PRINCIPE VAN DE TEST

SimpliRED® D-dimer is een autologe rode bloedcellen agglutinatietest. De werkzame stof is een chemisch conjugaat van een monoklonale antistof die specifiek gericht is tegen D-dimeer⁴, gekoppeld aan een monoklonale antistof, die aan het oppervlak van rode bloedcellen bindt. De XL-FDP in een bloedmonster bindt aan het conjugaat op de rode bloedcellen, wat leidt tot brugvorming tussen de rode bloedcellen en dit resulteert in een zichtbare agglutinatie. Als er geen D-dimeren zijn, veroorzaakt het conjugaat dat aan de rode bloedcellen gehecht is geen agglutinatie⁵⁻⁶.

REAGENTIA

Samenstelling

- SimpliRED® D-dimer testreagens: een oplossing van erythrocyten anti-XL-FDP antistofconjugaat, stabilisatoren, 5,0 mg/ml BSA en 0,05% natriumazide als conserveermiddel.
- SimpliRED® D-dimer positieve controle: een oplossing van gezuiverde humane D-dimeerfragmenten, stabilisatoren, 5,0 mg/ml BSA en 0,05% natriumazide als conserveermiddel.
- SimpliRED® D-dimer negatieve controle: een zoutoplossing van 0,9% met 0,05% natriumazide als conserveermiddel.

Waarschuwingen en voorzorgen

- Alleen bedoeld voor in vitro diagnostiek.
- De reagentia bevatten natriumazide (0,05%). Niet inslikken en niet in contact laten komen met huid of slijmvliezen. Natriumazide kan reageren met joden en koperen afvoerbuizen waarbij zeer explosieve metaalaziden ontstaan. Als het product in de gootsteen wordt gegooid, ruim doorspoelen met water om ophoping van azide te voorkomen.
- SimpliRED® D-dimer positieve controle bevat bestanddelen van humane oorsprong. Elke afzonderlijke bloeddonatie die wordt gebruikt voor productie van het reagens, wordt getest op HBsAg, anti-HCV-, anti-HIV-1 en anti-HIV-2-antistoffen. Alleen donaties die negatief blijken te zijn, worden gebruikt. Volledige afwezigheid van infectieuze organismen kan echter nooit worden gegarandeerd. Derhalve moet het reagens worden behandeld als zijnde mogelijk infectieus en moeten de voorzorgsmaatregelen worden nageleefd die worden aanbevolen voor het omgaan met gevaarlijk biologisch materiaal.

Klaarmaken voor gebruik

De reagentia hoeven niet te worden klaargemaakt en zijn gebruiksklaar mits ze minstens 10 minuten op kamertemperatuur zijn gebracht.

Bewaring en stabiliteit

De reagentia bewaren bij 2 °C tot 8 °C. Niet invriezen. De reagentia na vervaldatum niet meer gebruiken.

Aanwijzing voor verslechtering van het reagens

De kit bevat een positieve controle. Als de positieve controle geen agglutinatie geeft, duidt dat op verlies van activiteit van de reagentia.

AFNAME EN VOORBEREIDING VAN HET SPECIMEN

De SimpliRED® D-dimer test is bestemd voor gebruik op vers afgenomen capillair of veneus vol bloed.

Veneus bloed moet worden opgevangen in een afnamebuis met natriumcitraat, heparine of EDTA als anticoagulans. Bloed met anticoagulans moet binnen 4 uur worden getest wanneer het bij kamertemperatuur (20-23,5 °C) wordt bewaard of kan gedurende 24 uur worden ingevroren vooraleer te testen. Bloed zonder anticoagulans moet meteen na afname worden getest.

Bloedmonsters die stolling vertonen, zijn niet geschikt voor het uitvoeren van de test.

PROCEDURE

Geleverd materiaal:

Testreagens	1 x 1,0 ml (rode dop)	voldoende voor 40 tests
Negatieve controle	1 x 1,0 ml (zwarte dop)	voldoende voor 40 tests
Positieve controle	1 x 0,6 ml (gele dop)	voldoende voor 40 tests
Agglutinatieplaatjes	x 40	telkens twee welletjes voor agglutinatiereactie
Roerders	x 40	met plastic roerders om het reagens en het monster te mengen.

Gebruiksaanwijzing

Vereist materiaal dat niet wordt meegeleverd

Een klok of chronometer (stopwatch) om de reactietijd van 2 minuten te meten

Pipet en pipettips om 10 µl te pipetteren

Wegwerphandschoenen

BBINTERNATIONAL SimpliRED® D-dimer

OBJETIVO DE USO

El análisis de los SimpliRED® D-dimer es una prueba cualitativa y rápida para la detección, en sangre humana entera, de los productos de degradación de la fibrina con enlaces cruzados que contienen el dímero D con enlaces cruzados. Los profesionales sanitarios pueden efectuar este análisis en cualquier lugar.

RESUMEN Y EXPLICACIÓN DE LA PRUEBA

Durante la coagulación de la sangre, el fibrinógeno se transforma en fibrina por activación de la trombina. Los monómeros de fibrina se polimerizan para dar un gel soluble de fibrina con enlaces no cruzados. Este gel soluble se convierte luego en fibrina con enlaces cruzados, por el factor XIII activado por la trombina, obteniéndose un coágulo insoluble de fibrina. Cada vez que se forma un coágulo de fibrina se induce la producción de plasmina, la principal enzima encargada de disolver los coágulos. El fibrinógeno y la fibrina son ambos desdoblados por la enzima fibrinolítica plasmina que los descompone en diversos productos; sólo los productos de degradación de la fibrina con enlaces cruzados contienen dímeros D¹⁻³. Así pues, los productos de degradación de la fibrina con enlaces cruzados (XL-FDP) constituyen un marcador específico de la fibrinólisis.

PRINCIPIO ANALÍTICO DE LA PRUEBA

La prueba SimpliRED® D-dimer se basa en la aglutinación de los eritrocitos autólogos. El reactivo es un conjugado químico de un anticuerpo monoclonal específico de dímeros D⁴ unido a un anticuerpo monoclonal que se fija a la superficie del eritrocito. El XL-FDP presente en la muestra de sangre se une al conjugado de los eritrocitos y determina un entrecruzamiento entre los grupos conjugados de las células adyacentes con la consiguiente aglutinación visible. En ausencia de dímeros D, el conjugado unido a los eritrocitos no causa su aglutinación⁵⁻⁶.

REACTIVOS

Composición

- Reactivo para el análisis de los SimpliRED® D-dimer: solución con el conjugado de eritrocitos y anticuerpos anti-XL-FDP, estabilizantes, 5,0 mg/ml de BSA y 0,05% de azida sódica como conservante.
- Control positivo de los SimpliRED® D-dimer: solución con fragmentos humanos de dímeros D purificados, estabilizantes, 5,0 mg/ml de BSA y 0,05% de azida sódica como conservante.
- SimpliRED® D-dimer: control negativo: solución salina al 0,9% con azida sódica al 0,05% como conservante.

Advertencias y precauciones

- Exclusivamente para el diagnóstico in vitro.
- Los reactivos contienen azida sódica (0,05%). No los ingiera ni permita que entren en contacto con la piel o las mucosas. La azida sódica puede reaccionar con las cañerías de plomo y de cobre formando azidas metálicas extraordinariamente explosivas. Si lo vierte en un sumidero, lave el reactivo con agua en abundancia para evitar el depósito de la azida.
- El control positivo de los SimpliRED® D-dimer contiene componentes de origen humano. Cada donación de sangre destinada a la producción de este reactivo es sometida a análisis de HBsAg y de los anticuerpos anti-VHC, anti-VIH1 y anti-VIH2. Sólo se emplean las donaciones con un resultado negativo. Como jamás puede asegurarse la ausencia completa de agentes infecciosos, el reactivo debe tratarse como potencialmente contagioso y manipularse con el cuidado pertinente siguiendo las precauciones habituales para los materiales biológicos contaminantes.

Preparación para el uso

No es necesario preparar los reactivos, pues se encuentran listos para su uso una vez que se llevan hasta la temperatura ambiente durante al menos 10 minutos.

Conservación y estabilidad

Conserve los reactivos entre 2°C y 8°C. No los congele.

No use los reactivos si ha expirado la fecha de caducidad señalada en la etiqueta del envase.

Indicación del deterioro del reactivo

Cada dispositivo incluye un control positivo. Si este control no produce aglutinación, significa que los reactivos del dispositivo han perdido actividad.

OBTENCIÓN Y PREPARACIÓN DE LAS MUESTRAS

El análisis de los SimpliRED® D-dimer se ha diseñado para su uso con sangre capilar o venosa recién extraída.

Se admite la sangre venosa recogida sobre los anticoagulantes citrato de sodio, heparina o EDTA. Las muestras de sangre con anticoagulantes deben analizarse antes de 4 horas si se mantiene a temperatura ambiente (20-23,5 °C) o se puede refrigerar durante 24 horas antes de la determinación. La sangre sin anticoagulantes debe analizarse inmediatamente después de su recogida. Las muestras con signos de coagulación no son válidas para el análisis.

PROCEDIMIENTO

Material suministrado:

Reactivo del ensayo	1 x 1,0ml (tapón rojo)	Suficiente para 40 ensayos
Control negativo	1 x 1,0ml (tapón negro)	Suficiente para 40 ensayos
Control positivo	1 x 0,6ml (tapón amarillo)	Suficiente para 40 ensayos
Bandejas de aglutinación	x 40	Con dos pocillos cada una, para la reacción de aglutinación
Agitadores	x 40	Agitadores de plástico blanco para mezclar el reactivo y la muestra

Instrucciones de uso

Material necesario pero no suministrado:

Crónometro para medir el tiempo de reacción de 2 minutos

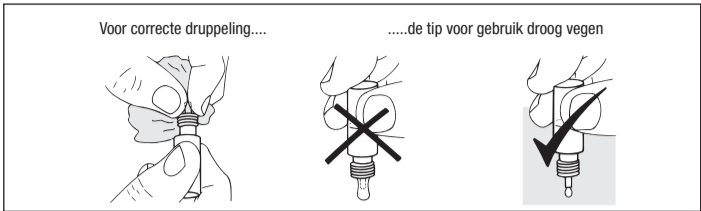
Pipetas y puntas con capacidad para dispensar 10µl

Guantes desechables

REVISION 2007-09

Beschrijving van de procedure:

- De reagentia voor gebruik mengen, maar niet schudden.
- Voor gebruik moet het uiteinde van het druppelflesje met een doekje worden drooggeveegd.
- Het druppelflesje verticaal houden bij het druppelen van het reagens;
- Laat de reagentia in het midden van de welletjes vallen en raak het bloedmonster of een andere vloeistof niet aan met het uiteinde van het druppelflesje.
- Druppels die duidelijk te weinig of te veel reagens bevatten, niet gebruiken.
- De binnenkant van de welletjes niet aanraken. Vingerafdrukken kunnen leiden tot een ongelijke matige bevochtiging.
- De doppen van de flesjes niet verwisselen. De etiketten op de flesjes en de doppen hebben dezelfde kleur zodat ze gemakkelijker kunnen worden geïdentificeerd.
- Behandel alle monsters van patiënten alsof ze besmettelijk zouden kunnen zijn en leef de aanbevolen voorzorgsmaatregelen na.



A. Testmethode:

- Breng de reagentia op kamertemperatuur.
- Monsters van vol bloed voorzichtig, maar goed mengen en DE CELLEN NIET LATEN BEZINKEN.
- Voor elk testmonster 10 µl vol bloed met een pipet overbrengen in de reactiewelletjes die gemerkt zijn met “-” (negatieve controle) en “TEST” (test) op een agglutinatieplaatje. Gebruik een nieuwe tip voor elk monster. Gooi gebruikte tips weg in een container voor biologisch afval.
- Doe ook een druppel van de negatieve controle (zwarte dop) in het negatieve controle welletje.
- Doe ook een druppel testreagens (rode dop) in het testwelletje.
- Meng de inhoud van het negatieve controle welletje en daarna van het testwelletje gedurende ongeveer 3 tot 5 seconden met een plastic roerder (meegeleverd). Zorg ervoor dat het reagens goed wordt gemengd en zich over het gehele oppervlak van het welletje verspreidt. Gooi de gebruikte roerder weg in een container voor biologisch afval.
- Mengen door het agglutinatieplaatje zachtjes gedurende 2 minuten te schudden.
- Ga na of er agglutinatie te zien is in de welletje en schrijf de resultaten op.
- Het resultaat is positief als het testwelletje agglutinatie vertoont in vergelijking met de negatieve controle welletje. Als de negatieve controle samenklontert, is de test ongeldig.
- Als het resultaat negatief is, een druppel van de positieve controle (gele dop) in het testwelletje doen en het plaatje schudden. Binnen 15 seconden moet een agglutinatiereactie te zien zijn. Als er geen agglutinatie optreedt, is de test ongeldig.
- Gooi het gebruikte agglutinatieplaatje weg in een container voor biologisch afval - niet opnieuw gebruiken.

B. Methode van kwaliteitscontrole - positieve controle:

Om een kwaliteitscontrole uit te voeren met de SimpliRED® D-dimer positieve controle volgt u de bovenvermelde richtlijnen van stap 1 tot en met 9, maar u vervant stap 3 door de volgende procedure.

- Neem een monster vol bloed dat negatief is bij testen op D-dimeren.**
- Breng met een pipet 10 µl van het D-dimeer negatieve volbloed over in de negatieve controle welletje en het testwelletje van een nieuw agglutinatieplaatje.
- Doe een druppel SimpliRED® D-dimer positieve controle (gele dop) alleen in het testwelletje.

Kwaliteitscontrole:

De kit bevat een negatieve controle en een positieve controle. Bij elk monster dat wordt getest, moet ook een negatieve controle worden uitgevoerd: de negatieve controle wordt gebruikt als referentie voor de afwezigheid van agglutinatie. Als de negatieve controle agglutinatie veroorzaakt, is het resultaat niet geldig. Bij elke reeks bloedmonsters moet een kwaliteitscontrole met de positieve controle (zie Methode van kwaliteitscontrole - positieve controle) worden doorgevoerd. Het positieve controle reagens moet ook worden gebruikt om de geldigheid van een negatief SimpliRED® D-dimer testresultaat te bevestigen (zie stap 10, testmethode). Als de positieve controle geen agglutinatie veroorzaakt, wijst dat op verlies van reactiviteit van de reagentia van de kit.

Ook moeten controlemonsters worden getest voor gebruik van een nieuw lot van SimpliRED® D-dimer en telkens wanneer de geldigheid van de resultaten in twijfel wordt getrokken. Bovendien moet op andere tijdstippen een kwaliteitscontrole met een positieve en een negatieve controle worden doorgevoerd indien lokale en/of nationale voorschriften of accreditingsprogramma's dat vragen.

Interpretatie van de resultaten:

Voor een correcte interpretatie van de resultaten moet het agglutinatiepatroon in beide welletje worden genoteerd.

- Positief resultaat** Zichtbare agglutinatie in het testwelletje in vergelijking met het negatieve controle welletje.
- Negatief resultaat** Geen agglutinatie te zien in het testwelletje in vergelijking met het negatieve controle welletje, gevolgd door de vorming van een positieve agglutinatiereactie als de bevestigingstest wordt uitgevoerd met het positieve controle reagens (zie stap 10, testmethode).
- De resultaten zijn ongeldig als**
 - er ook agglutinatie optreedt in de negatieve controle welletje
 - de positieve controle geen agglutinatie veroorzaakt

Tests met ongeldige resultaten moeten worden herhaald.

Notas sobre el procedimiento:

- Mezclar los reactivos antes del uso, pero sin agitarlos.
- Antes de cada uso, frotar la punta del cuentagotas con un paño.
- Sujetar verticalmente el cuentagotas cuando se dispensen las gotas del reactivo.
- Dejar que la gota caiga en el centro de los pocillos y no tocar la muestra de sangre u otro líquido con la punta del cuentagotas.
- No utilizar gotas que contengan muy poco o demasiado reactivo.
- No tocar la cara interna de los pocillos de reacción. Las huellas digitales pueden motivar una humectación irregular.
- Cuidar no cambiar los tapones de los frascos. Las etiquetas de los viales y los tapones tienen un mismo color para ayudar a la identificación.
- Tratar todas las muestras de los pacientes como si estuvieran potencialmente infectadas y respetar las normas recomendadas de manipulación.



A. Método analítico de la prueba:

- Lleve los reactivos a temperatura ambiente.
- Mezcle las muestras de sangre con suavidad pero completamente y NO DEJE QUE SEDIMENTEN LAS CÉULAS.
- Para cada muestra analizada pipetee 10µl de sangre entera en cada pocillo de reacción etiquetado “ - ” (pocillo del control negativo) y “ ENSAYO ” (pocillo de prueba) de la bandeja de aglutinación. Utilice una punta nueva para cada muestra. Deseche las puntas utilizadas en una bolsa para residuos biológicos.
- Agregue una gota del control negativo (tapón negro) al pocillo del control negativo.
- Vierta una gota del reactivo de ensayo (tapón rojo) sobre el pocillo de la muestra problema.
- Con el agitador de plástico (adjunto) mezcle bien el contenido del pocillo con el control negativo y luego el del pocillo del problema durante unos 3 a 5 segundos, procurando una mezcla y dispersión minuciosas del reactivo por toda la superficie del pocillo. Deseche el agitador utilizado en una bolsa para residuos biológicos.
- Mezcle el contenido de la bandeja de agitación, balanceándola suavemente durante 2 minutos.
- Examine la presencia de aglutinación en cada pocillo y anote los resultados.
- El resultado es positivo si el pocillo con la muestra problema presenta algún tipo de aglutinación, en comparación con el del control negativo. Si se observa aglutinación del control negativo, el análisis no es válido
- Si el resultado de la muestra problema es negativo, agregue una gota del control positivo (tapón amarillo) al pocillo de la muestra problema y balancéelo. Debe aparecer una reacción visible de aglutinación a los 15 segundos. Si no se observa aglutinación, la prueba no resulta válida.
- Deseche la bandeja de aglutinación utilizada en un contenedor para residuos biológicos y no la reutilice.

B. Método CC - control positivo:

Para ejecutar un ensayo de control de calidad con el control positivo de los SimpliRED® D-dimer siga las instrucciones dadas en los pasos 1 a 9 (inclusive) del método analítico, **cambiando el paso 3 de este método por el procedimiento siguiente.**

- Utilice una muestra de sangre con la que haya obtenido un resultado negativo en el análisis de dímeros D.
- Pipetee 10µl de la sangre sin dímeros D en el pocillo con el control negativo y en el pocillo de la muestra problema de una bandeja de aglutinación no utilizada.
- Agregue una gota del control positivo de SimpliRED® D-dimer (tapón amarillo) al pocillo de la muestra problema.

Control de calidad:

El dispositivo contiene un control negativo y otro positivo. El control negativo se debe procesar con cada muestra examinada y sirve de referencia comparativa de la ausencia de aglutinación. Si ocurre aglutinación con el control negativo, quiere decir que el resultado no es válido. Como mínimo, debe efectuar un análisis de control de calidad con el control positivo del kit (consulte el método CC - control positivo) con cada serie de muestras del paciente. El reactivo del control positivo sirve, asimismo, para confirmar la validez del resultado negativo del análisis de los SimpliRED® D-dimer (consulte el 10º paso del Método analítico). Si no se observa aglutinación con el control positivo, significa que los reactivos del dispositivo están perdiendo actividad.

Las muestras de control también requieren análisis antes de utilizar un nuevo lote de SimpliRED® D-dimer y en cualquier momento en que se dude de la validez de los resultados. Además, debe efectuarse un ensayo de control de calidad con controles positivo y negativo en intervalos diferentes si así lo exigen la reglamentación local, estatal o federal o los programas de acreditación.

Interpretación de los resultados:

Para la interpretación correcta de los resultados debe anotarse el patrón de aglutinación de ambos pocillos.

- Resultado positivo** Se observa aglutinación visible en el pocillo de la muestra problema en comparación con el del control negativo.
- Resultado negativo** No se observa aglutinación en el pocillo de la muestra problema en comparación con el del control negativo y al efectuar el análisis confirmatorio con el control positivo aparece una aglutinación positiva (consulte el 10º paso del Método analítico).

- Los resultados carecen de validez**
 - si se observa aglutinación en el pocillo del control negativo
 - si no se produce aglutinación con el control positivo

Todo análisis que carezca de validez debe repetirse.

CE IVD

BEPERKINGEN VAN DE PROCEDURE

De testprocedure moet strikt worden nageleefd en de resultaten moeten correct worden geïnterpreteerd. Zo niet, zal het testresultaat ongeldig zijn. Een klinische diagnose mag niet worden gebaseerd louter en alleen op de resultaten van SimpliRED® D-dimer. Bij de diagnostische beslissing moet ook rekening worden gehouden met klinische tekenen en andere relevante informatie.

Normale hematocriet zijn 0,45 ± 0,05 (l/l) voor mannen en 0,41 ± 0,05 (l/l) voor vrouwen ⁷. Hematocriet lager dan 0,40 of hoger dan 0,50 (l/l) zijn niet geëvalueerd en zouden een invloed kunnen hebben op de resultaten van de SimpliRED® D-dimer test.

Als het monster koude agglutinenen (autoantistoffen die reageren bij koude) bevat, kan dat agglutinatie van de rode bloedcellen van de patiënt zelf teveegebrachtn ⁸. In de SimpliRED® D-dimer test op voll bloed kan dat resulteren in agglutinatie van de negatieve controle. Het testresultaat is dan ongeldig.

VERWACHTE WAARDEN

SimpliRED® D-dimer zal een positief resultaat geven, wat getuigt van actieve fibrinolyse, wanneer de concentratie van XL-FDP (D-dimeren) gelijk is aan of hoger dan de cut-off waarde van ongeveer 0,12 mg/l zoals gemeten met de kwantitatieve referentiemethode van AGEN.

Verhoogde XL-FDP spiegels wijzen op actieve fibrinolyse, wat het geval is bij een aantal klinische aandoeningen zoals diepe veneuze trombose (DVT), longembolie (LE), diffuse intravasale stolling (DIC) en andere stollingsstoornissen ⁹⁻¹³. De XL-FDP spiegels worden ook gebruikt als voorspellende indicator bij acuut myocardinfarct; de XL-FDP spiegels kunnen worden gemeten om een trombolytische therapie met streptokinase of weefsel plasminogeen activator te monitoren ¹⁴⁻¹⁵. Verhoogde XL-FDP spiegels als aanwijzing voor actieve fibrinolyse werden ook gemeten bij chirurgie, trauma, sikkelcel ziekte, leverziekte, ernstige infectie/sepsis, ontsteking en kanker ¹⁶⁻¹⁷.

SPECIFIEKE KENMERKEN

1. Klinische correlatie

- Subanalyse van een onafhankelijke prospectieve studie naar de aanpak van behandeling in meerdere Europese centra¹⁸:

Bij verwijzing werden 1739 patiënten met een vermoedelijke diepe veneuze trombose (DVT) onafhankelijk beoordeeld door middel van een echografie van de proximale aders, een SimpliRED® D-dimer test en een pretest klinisch model.

Resultaat SimpliRED® D-dimer	Echografisch bewezen DVT	
	(+)	(-)
(+)	385	520
(-)	6	828

Samenvatting:

Resultaten van onderzoek met SimpliRED® D-dimer test bij verwijzing van de patiënt in vergelijking met echografie:

Gevoeligheid: 98,5% (95% BI = 96,5 - 99,4) Specificiteit: 61,4% (95% BI = 58,8 - 64,0)
De incidentie van veneuze trombo-embolie over een periode van 3 maanden bij de patiënten met een initieel normale SimpliRED® D-dimer bloedroeg 2,8% (95% BI = 1,8 - 3,5). De diagnose van diepe veneuze trombose kan niet met zekerheid worden uitgesloten louter op grond van een normale SimpliRED® D-dimer test.

- Een onafhankelijke prospectieve niet interventionele studie uitgevoerd in 6 opleidingsziekenhuizen in de VS ¹⁹:

Bij verwijzing werden 380 patiënten met een vermoedelijke longembolie (LE) getest op SimpliRED® D-dimer en werd de fractie alveolaire dode ruimte gemeten als standaardonderzoek voor LE uit te voeren. In dat onderzoek werd de SimpliRED® D-dimer test uitgevoerd op arterieel bloed.

Resultaat SimpliRED® D-dimer	Bewezen LE *	
	(+)	(-)
(+)	60	104
(-)	4	212

*De klinische diagnose werd bevestigd door een longscintigrafie of een spiraal-CT-scan van de thorax met contrast plus in selectieve gevallen, een longangiografie en veneuze echografie en een follow-up van 6 maanden.

Samenvatting:

Resultaten van de SimpliRED® D-dimer test:
Gevoeligheid: 93,8% (95% BI = 84,8 - 98,3) Specificiteit: 67,1% (95% BI = 61,9 - 72,3).

Het resultaat van SimpliRED® D-dimer moet worden gecombineerd met andere klinische gegevens. De diagnostische gevoeligheid bij LE bedroeg 98,4% (95% BI = 91,6 - 100,0) wanneer in het klinische diagnostische algoritme ook rekening werd gehouden met een abnormale alveolaire dode ruimte. De a posteriori waarschijnlijkheid van LE als beide tests negatief waren, bedroeg 0,75%.

2. Specificiteit

De gecrosslinkte fibrineafbraakproducten D-dimeer, D-dimeer E en derivaten met een hoog moleculair gewicht worden alle herkend door de monoklonale antistoffen van SimpliRED® D-dimer. Er werd geen binding aan de fibrinogeen afbraakproducten X, Y, D en E aan fibrinogeen tot 1000 mg/l vastgesteld⁴.

3. Interfererende stoffen

Er werd geen interferentie met SimpliRED® D-dimer aangetoond met experimentele monsters die potentiële interfererende stoffen bevatten in de volgende concentraties:

Bilirubine 0,2 mg/ml Eiwit (gammaglobuline) 50 mg/ml Lipiden (triglyceriden) 10 mg/ml

Er waren aanwijzingen van interferentie door reumafactor (vals positieve resultaten) bij concentraties van meer dan 200 IE/ml.

LIMITACIONES DEL PROCEDIMIENTO

El procedimiento de evaluación de los SimpliRED® D-dimer y la interpretación de los resultados se deben vigilar de cerca. Si no se procede así, el resultado carece de validez. El diagnóstico clínico no debe basarse exclusivamente en los resultados de los SimpliRED® D-dimer. La decisión diagnóstica final deberá tener en cuenta los signos clínicos y la información aportada por los otros análisis complementarios relevantes.

Los valores normales del hematocrito masculino son 0,45 ± 0,05 (l/l) y los del femenino 0,41 ± 0,05 (l/l)⁷. No se ha evaluado la influencia de valores de hematocrito situados al margen de 0,40 - 0,50 (l/l), que podrían alterar el rendimiento de la prueba de SimpliRED® D-dimer.

La presencia de autoanticuerpos que actúen a bajas temperaturas (crioagglutininas) en las muestras de los pacientes puede aglutinar los eritrocitos del propio paciente⁸. En el caso del análisis de la aglutinación de los SimpliRED® D-dimer con sangre, este hecho podría causar una aglutinación del control negativo e invalidar el resultado del análisis.

VALORES ESPERADOS

BBINTERNATIONAL SimpliRED® D-dimer

ANWENDUNGSGEBIETE

Der SimpliRED® D-Dimer Assay ist ein qualitativer Schnelltest zum Nachweis von kreuzvernetzten Fibrinaspaltprodukten in menschlichem Vollblut, welche zu denen auch das kreuzvernetzte D-Dimer gehört. Der Test kann durch medizinisches Fachpersonal und ortsungebunden eingesetzt werden.

ZUSAMMENFASSUNG UND ERKLÄRUNG DES TESTS

Bei der Blutgerinnung wird Fibrinogen durch die Aktivierung von Thrombin zu Fibrin umgewandelt. Die dabei entstehenden Fibrinmonomere bilden durch Polymerisation ein lösliches Gel von nicht kreuzvernetztem Fibrin. Dieses Fibringel wird anschließend durch den durch Thrombin aktivierten Faktor XIII kreuzvernetzt und bildet ein unlösliches Fibringerinnsel. Durch die Bildung eines Fibringerinnsels wird die Bildung des wichtigsten fibrinolytischen Enzyms Plasmin ausgelöst. Obwohl sowohl Fibrinogen als auch Fibrin durch das fibrinolytische Enzym Plasmin zu den entsprechenden Abbauprodukten gespalten werden, enthalten allein die Abbauprodukte von kreuzvernetztem Fibrin das D-Dimer ⁽¹⁻³⁾. Kreuzvernetzte Fibrinspaltprodukte (cross-linked fibrin degradation products; XL-FDP) sind somit spezifische Marker für die Fibrinolyse.

TESTPRINZIP

SimpliRED® D-Dimer ist ein Agglutinationsassay, das mit autologen Erythrozyten arbeitet. Bei dem aktiven Reagens handelt es sich um ein chemisches Konjugat eines für das D-Dimer spezifischen monoklonalen Antikörpers ⁽⁴⁾, der wiederum an einen zweiten monoklonalen Antikörper gekoppelt ist, welcher an der Oberfläche der Erythrozyten haftet. Wenn in einer Blutprobe XL-FDP vorhanden sind, werden diese durch das auf den Erythrozyten haftende Konjugat gebunden, und es kommt zu einer Kreuzvernetzung zwischen den Konjugatgruppen von benachbarten Zellen und schließlich zu einer sichtbaren Agglutination (Verklumpung). In Abwesenheit von D-Dimer führt das auf den Erythrozyten haftende Konjugat nicht zu einer Agglutination ⁽⁵⁻⁶⁾.

REAGENZIEN

Zusammensetzung

- SimpliRED® D-Dimer Testreagens: Lösung mit an Erythrozyten gebundenem Anti-XL-FDP Antikörperkonjugat, Stabilisatoren, 5,0 mg/ml BSA und 0,05 % Natriumazid als Konservierungsmittel.
- SimpliRED® D-Dimer positives Kontrollserum: Lösung mit gereinigtem menschlichem D-Dimer-Fragment, Stabilisatoren, 5,0 mg/ml BSA und 0,05 % Natriumazid als Konservierungsmittel.
- SimpliRED® D-Dimer: Negatives Kontrollserum: Kochsalzlösung 0,9 % mit 0,05 % Natriumazid als Konservierungsmittel.

Warnungen und Vorsichtsmaßnahmen

- Nur zur diagnostischen Verwendung in vitro.
- Die Reagenzien enthalten Natriumazid (0,05 %). Nicht verschlucken und Kontakt mit Haut oder Schleimhäuten vermeiden. Natriumazid kann mit Rohrleitungen aus Blei und Kupfer reagieren und hochexplosive Metallazide bilden. Spülen Sie bei einer Entsorgung über den Abfluß mit reichlich Wasser nach, um eine Anreicherung des Azids zu vermeiden.
- SimpliRED® D-Dimer positives Kontrollserum enthält Bestandteile menschlicher Herkunft. Jede einzelne zur Produktion dieses Reagens bestimmte Blutkonserve wird auf das Vorhandensein von HBsAg und Antikörpern gegen HCV, HIV1 und HIV2 kontrolliert. Es werden nur Blutkonserven mit durchweg negativen Testresultaten verwendet. Trotz aller Vorsichtsmaßnahmen ist jedoch eine absolute Sicherheit vor möglichen Krankheitsregem niemals gegeben. Aus diesem Grund sind die Reagenzien als potentiell infektiös zu betrachten und unter Beachtung der geltenden Richtlinien für den Umgang mit biologischem Gefahrengut zu verwenden.

Vorbereitung zur Verwendung

Die Reagenzien müssen nicht vorbereitet werden und können nach Erwärmen auf Raumtemperatur für mindestens 10 min sofort verwendet werden.

Lagerung und Haltbarkeit

Lagern Sie die Reagenzien bei +2° C bis +8°C. Nicht einfrieren.

Nach Ablauf des auf der Verpackung aufgedruckten Verfallsdatums dürfen die Reagenzien nicht mehr verwendet werden.

Hinweis zur Erkennung einer Aktivitätsminderung der Reagenzien

In dem Kit ist ein positives Kontrollserum enthalten. Wenn das positive Kontrollserum keine Agglutination hervorruft, ist dies ein Hinweis auf einen Aktivitätsverlust der Reagenzien des Kits.

GEWINNUNG UND VORBEREITUNG DER PROBEN

Der SimpliRED® D-Dimer Test wurde für die Untersuchung von frisch entnommenem Kapillar- oder Venenblut (Vollblut) konzipiert.

Es kann Vollblut mit Natriumcitrat, Heparin oder EDTA als Antikoagulans verwendet werden. Die Blutproben sollten bei Raumtemperatur (20-23,5 °C) innerhalb von 4 Stunden nach der Entnahme untersucht werden. Alternativ können Blutproben gekühlt aufbewahrt und innerhalb von 24 Stunden nach der Entnahme weiterverarbeitet werden.

Proben, die offensichtlich eine Verklumpung aufweisen, sind für den Test ungeeignet.

VERFAHREN

Mittelgelieferte Materialien:

Testreagens	1 x 1,0 ml (roter Verschuß)	ausreichend für 40 Tests
Negatives Kontrollserum	1 x 1,0 ml (schwarzer Verschuß)	ausreichend für 40 Tests
Positives Kontrollserum	1 x 0,6 ml (gelber Verschuß)	ausreichend für 40 Tests
Agglutinationsschälchen	x 40	Je zwei Vertiefungen für die Agglutinationsreaktion
Rührer	x 40	Weiße Plastikrührer zum Mischen von Reagens und Probe

Gebrauchsanleitung

Benötigte und nicht mitgelieferte Materialien:

Zum Messen der Reaktionszeit von 2 min geeignete Zeituhr

Pipette und Spitzen zur Abgabe einer Menge von 10 µl

Einweghandschuhe

Verfahrenshinweise:

- Mischen Sie die Reagenzien vor der Verwendung. Nicht schütteln.
- Wischen Sie vor jeder Verwendung die Spitzen der Tropfflaschen mit einem Tuch trocken.
- Halten Sie die Tropfflaschen bei der tropfenweisen Abgabe der Reagenzien senkrecht.
- Tropfen Sie die Reagenzien in das Zentrum der Vertiefungen, und berühren Sie mit den Spitzen der Tropfflasche keinesfalls irgendwelche Blutproben oder andere Flüssigkeiten.
- Verwenden Sie keine Tropfen, die deutlich zu wenig oder zu viel Reagens enthalten.
- Berühren Sie nicht die Innenseite der Reaktionsvertiefungen. Durch Fingerabdrücke kann es zu einer ungleichmäßigen Benetzung kommen.
- Achten Sie darauf, die Verschlüsse der Flaschen nicht zu verwechseln. Die Etiketten und die Verschlüsse haben die gleiche Farbe, um Ihnen die Zuordnung zu erleichtern.
- Behandeln Sie alle Patientenproben als potentiell infektiös, und beachten Sie die empfohlenen Vorsichtsmaßnahmen für den Umgang.



A. Testverfahren:

- Bringen Sie die Reagenzien auf Raumtemperatur.
- Mischen Sie die Vollblutproben sanft aber gründlich. DIE ZELLULÄREN BESTANDTEILE DÜRFEN SICH KEINESFALLS ABSETZEN.
- Pipettieren Sie für jede zu untersuchende Probe 10 µl Vollblut in jede mit “ – ” (Vertiefung für negative Kontrolle) und “TEST” (Testvertiefung) bezeichnete Reaktionsvertiefung auf dem Agglutinationsschälchen. Verwenden Sie für jede Probe eine neue Spitze. Entsorgen Sie gebrauchte Spitzen in einem Beutel für biologisches Gefahrengut.
- Geben Sie einen Tropfen negatives Kontrollserum (schwarzer Verschuß) in die Vertiefung für die negative Kontrolle.
- Geben Sie einen Tropfen Testreagens (roter Verschuß) in die Testvertiefung.
- Mischen Sie den Inhalt der Vertiefung für die negative Kontrolle mit einem der mitgelieferten Plastikrührer und anschließend den Inhalt der Testvertiefung für ca. 3 bis 5 Sekunden. Stellen Sie sicher, daß Sie den Inhalt gründlich mischen und das Reagens über die gesamte Oberfläche der Vertiefung verteilen. Entsorgen Sie den gebrauchten Rührer in einem Beutel für biologisches Gefahrengut.
- Mischen Sie den Inhalt für weitere 2 Minuten durch sanftes Hin- und Herbewegen des Agglutinationsschälchens.
- Untersuchen Sie jede Vertiefung auf das Vorhandensein einer Agglutination, und notieren Sie die Resultate.
- Das Resultat ist positiv, wenn in der Testvertiefung eine Agglutination (Verklumpung) und in der Vertiefung für die negative Kontrolle keine Anzeichen für eine Agglutination sichtbar sind. Bei einer Agglutination in der Vertiefung für die negative Kontrolle ist der Test ungültig.
- Wenn das Testresultat negativ ausfällt, geben Sie einen Tropfen des positiven Kontrollserums (gelber Verschuß) in die Testvertiefung, und bewegen Sie das Agglutinationsschälchen hin und her. Innerhalb von 15 Sekunden sollte eine sichtbare Agglutinationsreaktion erscheinen. In Abwesenheit einer Agglutination ist der Test ungültig.
- Entsorgen Sie das gebrauchte Agglutinationsschälchen in einem Behälter für biologisches Gefahrengut. Es darf nicht wiederverwendet werden.

B. Verfahren zur Qualitätskontrolle - positive Kontrolle:

Befolgen Sie zur Durchführung einer Qualitätskontrolle unter Verwendung des SimpliRED® D-Dimer positiven Kontrollserums die Schritte 1 bis 9 unter der Überschrift **Testverfahren**. Ersetzen Sie dabei jedoch Schritt 3 des **Testverfahrens durch das folgende Verfahren**:

- Verwenden Sie eine Vollblutprobe mit einem negativen D-Dimer Testresultat.**
- Pipettieren Sie 10 µl des D-Dimer negativen Vollbluts sowohl in die Vertiefung für die negative Kontrolle als auch in die Testvertiefung eines ungebrauchten Agglutinationsschälchens.
- Geben Sie nur in die Testvertiefung einen Tropfen SimpliRED® D-Dimer positives Kontrollserum (gelber Verschuß).

Qualitätskontrolle:

Sie erhalten mit dem Kit ein negatives und ein positives Kontrollserum. Die negative Kontrolle sollte bei jeder Untersuchung einer Probe mitgeführt werden. Sie dient als Vergleichsprobe für den negativen Ausfall des Tests bei Ausbleiben einer Agglutination. Wenn es bei der negativen Kontrolle zu einer Agglutination kommt, ist das Resultat ungültig. Bei jeder Verarbeitung eines Durchlaufs von Patientenproben sollte mindestens eine Qualitätskontrolle unter Verwendung des positiven Kontrollserums des Kits durchgeführt werden (siehe unter Verfahren zur Qualitätskontrolle - positive Kontrolle). Das positive Kontrollserum sollte darüber hinaus zur Bestätigung der Validität eines negativen SimpliRED® D-Dimer Testresultats herangezogen werden (siehe unter Schritt 10 und Testverfahren). Das Ausbleiben einer Agglutination bei Hinzufügen des positiven Kontrollserums ist ein Zeichen für einen Aktivitätsverlust der Reagenzien des Kits. Wenn die Validität von Testresultaten fraglich erscheint sowie vor jeder Verwendung einer neuen Charge von SimpliRED® D-Dimer sollten Sie die Kontrollseren testen. Darüber hinaus können lokale, regionale, landesspezifische oder bundesstaatliche Bestimmungen sowie bestimmte Zulassungsbestimmungen (Ringversuche) unter Umständen in bestimmten Intervallen die Durchführung von Qualitätskontrollen mit Untersuchung von positiven und negativen Kontrollseren erforderlich machen.

Interpretation der Resultate:

Für die richtige Interpretation der Resultate sollte das Agglutinationsmuster in beiden Vertiefungen notiert werden.

- Positives Resultat** Im Gegensatz zu der Vertiefung mit der negativen Kontrolle ist in der Testvertiefung eine Agglutination sichtbar.
- Negatives Resultat** Beim Vergleich mit der Vertiefung mit der negativen Kontrolle ist in der Testvertiefung keine Agglutination sichtbar. Positive Agglutinationsreaktion bei Durchführung des Bestätigungstests mit dem positiven Kontrollserum (siehe unter Schritt 10, Testverfahren).
- In den folgenden Fällen sind die Resultate ungültig:**
 - Agglutination in der Vertiefung für die negative Kontrolle
 - Keine Agglutination bei Durchführung der positiven Kontrolle

Tests mit ungültigen Resultaten sollten wiederholt werden.

EINSCHRÄNKUNGEN DES VERFAHRENS

Die Hinweise zur Durchführung des SimpliRED® D-Dimer Assay zur Interpretation der Resultate sind genau zu befolgen. Andernfalls besteht die Möglichkeit von ungültigen Testresultaten. Eine klinische Diagnose sollte nicht allein aufgrund der Testresultate des SimpliRED® D-Dimer Assay gestellt werden. Bei der Diagnosestellung sollten klinische Zeichen und weitere relevante Resultate von Labortests berücksichtigt werden.

Normale Hämatokritwerte sind für Männer 0,45 ± 0,05 (l/l) und 0,41 ± 0,05 (l/l) für Frauen ⁽⁷⁾. Hämatokritwerte außerhalb des Bereichs zwischen 0,40 - 0,50 (l/l) wurden nicht untersucht und können möglicherweise einen Einfluß auf den Ausfall des SimpliRED® D-Dimer Tests haben.

Bei Anwesenheit von bei Kälte reagierenden Autoantikörpern (sog. Kälteagglutininen) in Patientenproben kann es zur Agglutination der eigenen Erythrozyten des Patienten kommen ⁽⁸⁾. Bei dem SimpliRED® D-Dimer Vollblut-Agglutinationsassay kann es daher auch bei der negativen Kontrolle zur Agglutination kommen. Das Testresultat ist in diesem Fall ungültig.

ERWARTETE WERTE

Ein positives Testresultat und damit ein Hinweis auf eine aktive Fibrinolyse sollte sich bei dem SimpliRED® D-Dimer Test einstellen, wenn der Spiegel von XL-FDP (D-Dimer) im Bereich des Schwellenwerts von ca. 0,12 mg/l oder darüber liegt (bei quantitativer Messung mit dem entsprechenden Referenzverfahren von AGEN).

Ein erhöhter XL-FDP-Spiegel weist auf eine reaktive Fibrinolyse hin und findet sich bei einer Reihe von klinischen Krankheitsbildern, z. B. bei tiefer Venenthrombose (TVT), Lungenembolie (LE), disseminierter intravasaler Gerinnung (DIC) sowie bei weiteren Störungen der Blutgerinnung ⁽⁹⁻¹³⁾. Der XL-FDP-Spiegel wurde darüber hinaus als Kriterium für die Prognose bei akutem Myokardinfarkt verwendet, und der Verlauf des XL-FDP-Spiegels wurde zur Überwachung der thrombolytischen Therapie mit Streptokinase und Tissue Plasminogen Activator (TPA) eingesetzt ⁽¹⁴⁻¹⁵⁾. Ein erhöhter XL-FDP-Spiegel als Hinweis auf eine reaktive Fibrinolyse wurde auch nach chirurgischen Eingriffen, Verletzungen, Sichelzellanämie, Lebererkrankungen, schweren Infektionen und Sepsis sowie bei entzündlichen und bösartigen Erkrankungen beobachtet ⁽¹⁶⁻¹⁷⁾.

SPEZIFISCHE DIAGNOSTISCHE AUSSAGEKRAFT

1. Klinische Korrelation

(a) ⁽¹⁸⁾Unterranalyse einer an mehreren europäischen Zentren durchgeführten unabhängigen prospektiven Management-Studie ⁽¹⁸⁾:

Nach ihrer Überweisung wurden 1739 Patienten mit Verdacht auf tiefe Venenthrombose (TVT) unabhängig durch Sonographie der proximalen Venen, SimpliRED® D-Dimer Tests und Anwendung eines klinischen Modells vor dem Test untersucht.

SimpliRED® D-Dimer Resultat	Bestätigte TVT(Sonographie)	
	(+)	(-)
(+)	385	520
(-)	6	828

Zusammenfassung:

Resultate der nach der Überweisung der Patienten durchgeführten SimpliRED® D-Dimer Tests im Vergleich zur Sonographie:

Sensitivität: 98,5 % (95 % CI = 96,5 - 99,4) Spezifität: 61,4 % (95 % CI = 58,8 - 64,0)

Die Rate für venöse thromboembolische Komplikationen über einen Zeitraum von 3 Monaten betrug bei diesen Patienten mit einem anfangs normalen Resultat des SimpliRED® D-Dimer Tests 2,8 % (95 % CI = 1,8 - 3,5). Auf der Basis eines normalen Resultats des SimpliRED® D-Dimer Assays allein kann daher eine tiefe Venenthrombose nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden.

(b) Unabhängige prospektive nicht-interventionelle Studie an 6 US-amerikanischen Lehrkrankenhäusern ⁽¹⁹⁾: Nach ihrer Überweisung wurde bei 380 Patienten mit Verdacht auf Lungenembolie (LE) vor Durchführung der Standardtests für LE das SimpliRED® D-Dimer Assay sowie eine Messung der alveolaren Totraumfraktion durchgeführt. In dieser Studie wurde für die SimpliRED® Tests arterielles Blut verwendet.

SimpliRED® D-Dimer Resultat	Bestätigte LE *	
	(+)	(-)
(+)	60	104
(-)	4	212

* Die klinische Diagnose wurde entweder durch eine Lungenszintigraphie oder ein Helicoidal-CT des Brustkorbs mit Kontrastmittel untermauert. In ausgewählten Fällen wurden auch Lungen-Angiographien, venöse Doppler-Sonographien sowie Follow up-Untersuchungen im Abstand von 6 Monaten durchgeführt.

Zusammenfassung:

Resultate der SimpliRED® D-Dimer Tests:

Sensitivität: 93,8 % (95 % CI = 84,8 - 98,3) Spezifität: 67,1% (95 % CI = 61,9 - 72,3)

SimpliRED® D-Dimer sollte in Verbindung mit weiteren klinischen Daten verwendet werden. Die Sensitivität für die Diagnose einer LE betrug 98,4 % (95 % CI = 91,6 - 100,0), wenn der diagnostische Algorithmus durch einen abnormen alveolaren Totraum erweitert wurde. Die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer LE bei normalem Ausfall beider Tests betrug 0,75 %.

2. Spezifität

Die kreuzvernetzten Fibrinspaltprodukte D-Dimer, D-Dimer E und andere Derivate mit hohem Molekulargewicht werden sämtlich von den monoklonalen Antikörpern des SimpliRED® D-Dimer Vollblut-Agglutinationsassay erkannt. Es wurden keine Bindungen mit den Spaltprodukten von Fibrinogen X, Y, D und E oder mit Fibrinogen bis 1000 mg/l nachgewiesen ⁽⁴⁾.

3. Störende Substanzen

Proben mit potentiell störenden Substanzen in den folgenden Konzentrationen hatten bei der Untersuchung mit dem SimpliRED® D-Dimer Test keinen Einfluß auf das Ergebnis des Assay:

Bilirubin 0,2 mg/ml Protein (Gammaglobulin) 50 mg/ml Lipide (Triglyzeride) 10 mg/ml

Bei Anwesenheit von Rheumafaktor wurden bei einem Spiegel von mehr als 200 IE/ml Verfälschungen des Testergebnisses in Form von falsch positiven Resultaten beobachtet.

ORDERING INFORMATION / FORMATIONS POUR LES COMMANDES / PER ORDINARE / INFORMATIE VOOR BESTELLINGEN / INFORMACION PARA EL PEDIDO / BESTELLINFORMATIONEN

Product / Produit / Prodotto / Product / Producto / Produkt:	SimpliRED® D-dimer 40 test kit / Trousse de 40 tests / kit da 40 test / Kit voor 40 tests / 40 dispositivos para prueba/ kit mit 40 tests
---	--

REF	DSRK4
BBINTERNATIONAL	BBInternational
ALCHEMY HOUSE	Alchemy House
TOM McDONALD AVENUE	Tom McDonald Avenue
MEDIPARK, DUNDEE	Medipark, Dundee
DD2 1NH, UK	DD2 1NH, UK
TEL:	+44 (0) 2920 747232
FAX:	+44 (0) 2920 747242
EMAIL:	simplired@britishbiocell.co.uk
WWW:	http://www.d-dimer.co.uk

Symbols Key / Légendes des symboles / Chiave dei simboli / Symbolen / Símbolos claves / Schlüsselwörter	
	Consult Instructions for Use / Lire le mode d'emploi / Consultare le istruzioni per l'uso / De gebruiksaanwijzing raadplegen / Consulte las instrucciones para el Uso / Gebrauchsanleitung konsultieren
	In vitro diagnostic medical device / Dispositif de diagnostic médical in vitro / Dispositivo medico per diagnosi in vitro / In vitro diagnostisch medisch toestel / Dispositivo para diagnóstico in vitro / Medizinisches Produkt zur in vitro-Diagnostik
	Manufactured by / Fabricant / Prodotto da / Gefabriceerd / Fabricado por / Hergestellt durch
2°C to 8°C	Store at 2°C to 8°C / Conserver à une temperature de 2°C à 8°C / Conservare tra 2°C e 8°C / Bewaren bij 2°C tot 8°C / Conserver entre 2°C y 8°C / Bei 2°C bis 8°C lagern
	Batch Code / Numéro de lot / Numero di lotto / Lot nummer / Número de Lote / Chargencode
	“Use By” date in year-month format / Date de péremption dans l'ordre suivant : année-mois / “utilizzare entro” anno-mese / Vervaldatum uitgedrukt in jaar-maand / “Utilizar hasta” fecha en formato año-mes / Verfallsdatum im Format Jahr/Monat
	Catalogue Number / Numéro de référence dans le catalogue / Numero di catalogo / Catalogus nummer / Número de Catálogo / Katalog-Nr
	CE Mark / Marque CE / Marchio CE / CE-merk / Marcaje CE / CE-Siegel
TEST REAGENT	Test Reagent / Réactif d'examen / Reattivo del test / Testreagens / Reactivo del ensayo / Testreagens
CONTROL +	Positive Control / Témoin positif / Controllo positivo / Positieve controle / Control positivo / Positives Kontrollserum
CONTROL -	Negative Control / Témoin négatif / Controllo negativo / Negatieve controle / Control negativo / Negatives Kontrollserum