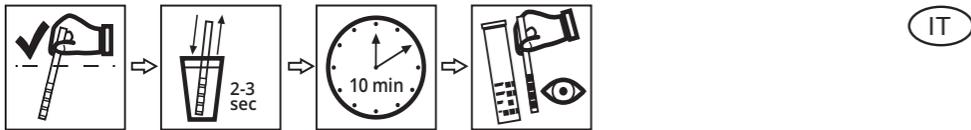


# DOAC Dipstick

**TEST DIAGNOSTICO PER RILEVARE DEI DOAC NELLE URINE**

CE 0124 IVD REF 0001 12



## Uso previsto:

Il test diagnostico con strisce reattive DOAC Dipstick è indicato per la rilevazione qualitativa dell'assenza o della presenza di anti-coagulanti orali diretti (DOAC: dabigatran, apixaban, edoxaban e rivaroxaban) nell'urina umana mediante identificazione visiva dei colori. DOAC Dipstick è un test diagnostico *in vitro* e può essere utilizzato in regime di Point of Care (POCT / Near Patient Testing) oppure in laboratorio. Il DOAC Dipstick è destinato esclusivamente all'uso professionale.

## Sintesi e spiegazione

L'importanza clinica dei risultati positivi per un DOAC nelle urine è collegata alla presenza dei DOAC nel sangue. I DOAC sono escreti rapidamente nelle urine già 1-2 ore dopo l'assunzione del farmaco. La rilevazione rapida e specifica con un test di diagnostica mirato sul paziente può supportare la diagnosi di terapia anticoagulante con DOAC, specialmente in un contesto di medicina d'urgenza. In tal modo si potrebbe velocizzare il processo decisionale in ambito medico. Le indicazioni tipiche sono: pazienti con ictus ischemico o emorragico per cui siano indicate terapia fibrinolitica o somministrazione di un antidoto specifico; traumi gravi; procedure d'urgenza; eventi trombotici ed emorragici spontanei durante la terapia con anticoagulanti orali; situazioni in cui non sia disponibile la storia clinica del paziente. I reni eliminano la creatinina e i DOAC nelle urine. Tale escrezione si riduce in caso di compromissione della funzione renale. Di conseguenza, in presenza di una riduzione della funzione renale, i DOAC si accumulano nel sangue. Pertanto in DOAC Dipstick è stato incluso il parametro creatinina. Se il tampone per rilevare la creatinina mostrasse un valore "basso", DOAC Dipstick potrebbe fornire risultati falsi negativi per i DOAC nel campione di urina.

## Materiali forniti con il test

Striscia reattiva:	12
Contenitore tubolare delle strisce reattive con tappo e scala dei colori stampata:	1
Istruzioni per l'uso:	1

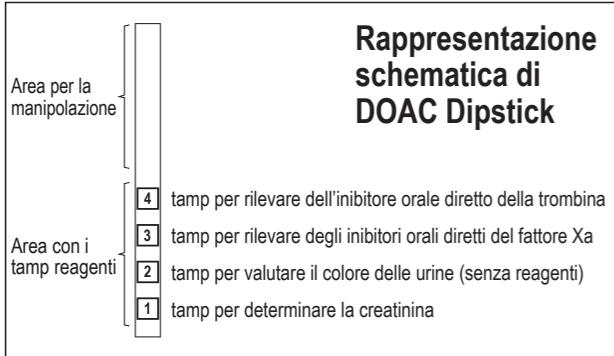
## Materiali necessari ma non forniti

Contenitore pulito in polipropilene per la raccolta del campione di urina.
Cronometro.

## Principio di funzionamento del test con strisce reattive per i DOAC

Il test consiste in un cambiamento di colore dei tamponi (tamp/PAD) a seguito della reazione del fattore Xa o della trombina al rilascio del cromoforo legato a un substrato. Il rilascio del cromoforo è legato da una relazione inversa alla quantità di DOAC nelle urine. I colori relativi agli inibitori orali diretti del fattore Xa e della trombina sono diversi. Il colore dei tamp delle strisce reattive cambia entro 10 minuti e può essere apprezzato a occhio nudo. I colori consentono la rilevazione dei DOAC in un camp di urina; il risultato è "negativo" in assenza di DOAC e "positivo" in presenza di un DOAC. I colori corrispondenti da utilizzare per il confronto sono stampati sul tubo che contiene le strisce reattive.

DOAC Dipstick include quattro tamponi separati, descritti di seguito:



## Rappresentazione schematica di DOAC Dipstick

## Principio di funzionamento dei test e dei reagenti attivi

*Inibitori della trombina:* la trombina rilascia un cromoforo da un peptide specifico per la trombina che viene inibito in presenza di un inibitore orale diretto della trombina.

*Inibitori del fattore Xa:* il fattore Xa rilascia un cromoforo da un peptide specifico per il fattore Xa che viene inibito in presenza di un inibitore orale diretto del fattore Xa.

*Colore delle urine:* questo tamp non contiene alcun reagente e serve a valutare l'impatto del colore dell'urina del paziente utilizzata per il test.

*Creatinina:* il test si basa sulla reazione della creatinina con l'acido 3,5-dinitrobenzoico (reazione di Benedict-Behre).

## Avvertenze e precauzioni

Non utilizzare dispositivi scaduti. Non riutilizzare i componenti del test. Osservare le buone pratiche di laboratorio e le linee guida in materia di sicurezza. Indossare un camice da laboratorio, guanti in lattice monouso e occhiali protettivi se necessario.

Le strisce reattive usate devono essere trattate come rifiuti pericolosi in conformità alle linee guida o ai regolamenti nazionali in materia di rischio biologico e sicurezza. Tutti i reagenti di questo kit sono risultati non infettivi. Tuttavia, i materiali contaminati con l'urina umana potrebbero essere infettivi. Per questo motivo, le strisce reattive usate devono essere trattate come materiali che potrebbero esporre a rischio biologico durante l'uso e lo smaltimento.

In caso di contaminazione degli indumenti: sciacquare la pelle con acqua o fare una doccia. Evitare il contatto con la pelle e con gli occhi. In caso di irritazione cutanea: consultare un medico in tutti i casi di gravi danni alla salute. In caso di ingestione accidentale, sciacquare la bocca e bere circa 0,5 litri d'acqua. In caso di contatto con gli occhi, sciacquare gli occhi immediatamente e accuratamente con dell'acqua pulita.

## Appunti sulla procedura prima dell'esecuzione del test

Non utilizzare strisce reattive scadute. Leggere attentamente le istruzioni per l'uso prima di iniziare il test. È fondamentale seguire esattamente le istruzioni per ottenere risultati accurati. Il test è destinato esclusivamente all'uso professionale diagnostico *in vitro*. Non toccare i tamponi reagenti della striscia reattiva. Maneggiare le strisce reattive solo dall'estremità opposta rispetto all'area occupata dai tamponi reagenti.

Non aprire il tubo contenente le strisce reattive fino a quando non si è pronti a eseguire il test. Estrarre solo le strisce reattive necessarie e richiudere immediatamente il tubo con il tappo. Il tappo contiene un essiccante. Eseguire il test a temperatura ambiente (20 ± 5 °C).

## Raccolta del campione di urina:

- Ogni campione di urina deve essere raccolto in un contenitore pulito in polipropilene. Utilizzare solo campioni di urina appena raccolti. Se i campioni di urina sono stati raccolti attraverso un catetere urinario, tra la raccolta e il test possono trascorrere al massimo 2 ore.
- Agitare delicatamente il contenitore prima di inserirvi la striscia reattiva.
- Utilizzare l'urina entro 2 ore dalla raccolta del campione.

## Procedura del test e uso delle strisce reattive:

- Immergere la striscia reattiva per 2-3 secondi nel campione di urina in modo che tutti i tamponi reagenti siano completamente immersi nell'urina.
- Una volta rimossa la striscia reattiva dall'urina, ai bordi della stessa potrebbe restare del liquido. Rimuovere l'urina in eccesso con un fazzoletto. Fare in modo di non toccare i tamponi reagenti.
- Posizionare la striscia reattiva su una superficie piana in modo che i tamponi reagenti siano visibili e attendere 10 minuti (tempo di incubazione del test). Utilizzare un cronometro per controllare il tempo.
- Trascorsi i 10 minuti di incubazione, confrontare immediatamente a occhio nudo i tamponi reagenti con la scala dei colori sull'etichetta del contenitore tubolare. Consultare la sezione successiva per quanto concerne l'identificazione visiva dei colori.

## Identificazione visiva e interpretazione dei colori di DOAC Dipstick

I colori devono essere confrontati a occhio nudo con quelli della scala stampata sull'etichetta del contenitore. Come alternativa alla valutazione visuale, il colore dei reattivi in posizione 1, 3 e 4 possono essere valutati attraverso l'analizzatore semi-automatico DOASENSE Reader (REF. 0002).

## Tampone reagente 1 (creatinina):

- Il colore del tamp 1 corrisponde ai colori contrassegnati dalla dicitura **"normale"** ("norm.") sull'etichetta del tubo → il livello di creatinina nelle urine è normale. È possibile procedere con la valutazione dei tamp 3 e 4.
- Il colore del tamp 1 è più scuro dei colori contrassegnati dalla dicitura **"norm."** sull'etichetta del tubo → un livello elevato di creatinina non influisce sull'escrezione dei DOAC nelle urine. È possibile procedere con la valutazione dei tamp 3 e 4.
- Il colore del tamp 1 è **"basso"** o più chiaro del colore corrispondente sull'etichetta del tubo → il livello di creatinina nelle urine è basso, il che indica una probabile compromissione della funzionalità renale. Una verifica dei parametri di ritenzione renale è consigliabile in questi casi. **I colori dei tamp 3 e 4 possono essere falsi negativi.**

## Tampone reagente 2 (colore delle urine):

- Il colore del tamp è bianco come il colore corrispondente contrassegnato dalla dicitura **"norm."** sull'etichetta del tubo → i risultati dei tamp 1, 3 e 4 sono validi.
- Il colore del tamp è più scuro del colore stampato sull'etichetta del tubo → i colori dei tamp 1, 3 e 4 possono essere alterati. Il test non è valido.

## Tampone reagente 3 (apixaban, edoxaban, rivaroxaban):

- Il colore del tamp 3 è chiaramente giallo come il colore corrispondente contrassegnato dalla dicitura **"neg."** sull'etichetta del tubo → nessun inibitore orale diretto del fattore Xa è presente nel campione di urina.
- Il colore del tamp 3 è meno giallo rispetto al colore contrassegnato dalla **"neg."** sull'etichetta del tubo, di conseguenza il risultato è **"pos."** → nelle urine è presente un inibitore orale diretto del fattore Xa.
- Il colore del tamp 3 è bianco come il colore corrispondente contrassegnato dalla dicitura **"pos."** sull'etichetta del tubo → nelle urine è presente un inibitore orale diretto del fattore Xa.

## Tampone reagente 4 (dabigatran):

- Il colore del tamp 4 è ocra come il colore corrispondente contrassegnato dalla dicitura **"neg."** sull'etichetta del tubo → l'inibitore orale diretto della trombina non è presente nel campione di urina.
- Il colore del tamp 4 è una via di mezzo tra l'ocra contrassegnato dalla dicitura **"neg."** e il rosa contrassegnato dalla dicitura **"pos."** sull'etichetta del tubo → l'inibitore orale diretto della trombina è presente nelle urine.
- Il colore del tamp 4 è **rosa** come il colore corrispondente contrassegnato dalla dicitura **"pos."** sull'etichetta del tubo → l'inibitore orale diretto della trombina è presente nelle urine.

Se i tamp 3 e 4 sono entrambi "pos.", il test non è valido, perché è improbabile che una persona sia trattata con entrambi i tipi di DOAC.

## Limiti

I risultati del test sono di tipo qualitativo. Non formulare alcuna interpretazione quantitativa sulla base dei risultati del test. I risultati devono essere sempre interpretati e valutati da un medico congiuntamente ad altri dati clinici prima della formulazione della diagnosi.

Non formulare decisioni terapeutiche basandosi esclusivamente sul risultato dell'analisi eseguita con DOAC Dipstick. Possono essere necessarie ulteriori analisi di laboratorio (es. determinazione dei parametri della coagulazione del sangue). A causa delle possibili limitazioni nella rilevazione della creatinina nelle urine, dovrebbe essere presa in considerazione una verifica supplementare dei parametri di ritenzione renale attraverso esami di laboratorio.

Le persone affette da cecità ai colori o daltonismo non devono eseguire il test con DOAC Dipstick.

Il fatto che la vescica sia stata svuotata di recente può influire sulla rilevazione dei DOAC nelle urine.

## Valori attesi e intervalli di riferimento

**Creatinina:** intervallo di riferimento 0,25-3,0 g/l, (2,2-26,5 mmol/l) (Rif.: Needleman). Nota: Il riferimento visivo "normale", del colore più leggero sul tubo delle strisce, per il pad della Creatinina, rappresenta una concentrazione di creatinina approssimata di 0,25 g/l nel campione di urina.

**DOAC:** i valori normali sono inferiori a 5 ng/ml (metodo LC-MS/MS). I pazienti trattati con DOAC mostrano generalmente valori superiori a 200 ng/ml (Rif.: Schreiner).

## Caratteristiche prestazionali

Dall'analisi visiva dei colori ottenuti con DOAC Dipstick si può ottenere un risultato "negativo" o "positivo". Il valore di cut-off per apixaban, edoxaban e rivaroxaban è < 100 ng/ml per l'esito "negativo" e > 200 ng/ml per l'esito "positivo". Il valore di cut-off per dabigatran è < 50 ng/ml per l'esito "negativo" e > 125 ng/ml per l'esito "positivo". Negli intervalli compresi tra i valori di cut-off, i colori ottenuti per i vari DOAC possono essere identificati come indicativi di un risultato "negativo" o "positivo". I dati sono stati ottenuti utilizzando urina artificiale e urina umana normale con aggiunta di concentrazioni di DOAC comprese tra 0 e 1500 ng/ml. Utilizzando campioni di urina di pazienti trattati con apixaban, edoxaban, rivaroxaban e dabigatran, sensibilità e specificità sono state sempre > 95% (Rif.: Harenberg 2020).

Le concentrazioni di DOAC nelle urine, che sono più elevate in quanto il volume dell'urina è inferiore rispetto al volume di distribuzione dei DOAC nel sangue, sono risultate inferiori a 5 ng/ml (metodo LC-MS/MS) nei pazienti non trattati con DOAC e generalmente superiori a 200 ng/ml per tutti i DOAC durante il trattamento e 12-24 ore dopo l'assunzione del farmaco (valori medi: 5.600 ng/ml per dabigatran, 2.700 ng/ml per rivaroxaban, 1.800 ng/ml per apixaban, n=29 ciascuno) (Rif.: Schreiner).

## Interferenze

Nella letteratura non ci sono informazioni sulle interazioni farmaco-farmaco e tra farmaco e altri composti nelle urine (ad eccezione dei composti colorati nelle urine descritti in precedenza). Il numero di interazioni tende a essere da basso a molto basso per via dell'elevata specificità degli enzimi con i substrati corrispondenti. Non si verifica alcuna interazione tra i componenti del tamp 3 e quelli del tampone 4 e viceversa. Le eparine a basso peso molecolare, come ad esempio enoxaparin, and fondaparinux, non reagiscono con i tamp 3 e 4 (Harenberg 2017). I composti colorati nelle urine, quali bilirubina, urobilinogeno e sangue (macroematuria), possono alterare i risultati dai tamp 1, 3 e 4. L'impatto del colore del campione di urina può essere valutato con il tamp 2 (vedere sopra per l'interpretazione).

Creatinina: in caso di urine con potere tamp elevato, si potrebbero ottenere letture falsamente basse. Concentrazioni elevate di corpi chetonici (> 50 mmol/l) possono produrre letture falsamente normali. Se nel campione di urina sono presenti tracce di sangue per una concentrazione di emoglobina > 2000 Ery/µl, si possono ottenere risultati falsamente normali.

## Condizioni di conservazione

La temperatura di conservazione raccomandata per il contenitore tubolare delle strisce reattive ancora chiuso è compresa tra +2 °C e +30 °C. DOAC Dipstick può essere utilizzato fino alla data di scadenza stampata sulla confezione. Dopo l'apertura, il tubo deve essere chiuso bene immediatamente dopo aver estratto le strisce da utilizzare per la valutazione. Il tubo chiuso deve essere conservato al riparo dalla luce solare diretta a temperature non superiori a +30 °C.

La conservazione a temperature superiori a +30 °C influirà negativamente sulla stabilità e sulle prestazioni analitiche del prodotto. Dopo la prima apertura del tubo, le strisce reattive rimaste al suo interno devono essere utilizzate entro massimo 3 mesi. Non utilizzare le strisce reattive DOAC Dipstick rimaste nel tubo oltre 3 mesi dopo la prima apertura.

## Vigilanza

Ogni incidente serio occorso in relazione all'utilizzo della tecnologia deve essere riportato, senza ritardi, al produttore ed alle autorità nazionali competenti della nazione in cui si trova il paziente.

## Riferimenti

CLSI. Urinalysis; Approved Guideline - Third Edition. CLSI document GP16-A3; 2009. · Harenberg J et al. Thromb Haemost 2020, 120:132-40. · Schreiner R et al. Res Pract Thromb Haemost 2017;1(Suppl.1):PB 491. · Harenberg J, et al. Res Pract Thromb Haemost 2017;1(Suppl.1):PB 454. · Harenberg J, et al Clin Chem Lab Med. 2016;54:275-83. · Du S, et al. Clin Chem Lab Med. 2015;53:1237-47. · Harenberg J, et al. Semin Thromb Hemost. 2015;41:228-36. · Favalora EJ, et al. Semin Thromb Hemost. 2015;41:208-27. · Harenberg J, et al. Thromb J. 2013 Aug 1;11(1):15. · Needleman SB, et al. J Forensic Sci. 1992;37:1125-1133.

## SIMBOLI UTILIZZATI

	Marchio CE – Dispositivo conforme alla Requisiti europei del Regolamento IVDR (UE) 2017/746		Numero di lotto		Dispositivo per l'esecuzione di test in prossimità del paziente
	Dispositivo medico per l'uso diagnostico in vitro		Numero di catalogo		Dispositivo non per l'autodiagnosi
	Fabbricante		Temperature di conservazione		Non riutilizzare
	Il contenuto è sufficiente per <n> test		Data di scadenza		Consultare le istruzioni per l'uso

DOASENSE™ GmbH, Waldhofer Str. 102, 69123 Heidelberg, Germany  
Email: info@doasense.de, www.doasense.de