

Analytische en klinische vergelijking van de 2e generatie Tina-quant D-dimeer test met zijn voorganger en de VIDAS

R.J. VERHEUL^{1,3*}, R. REIJNEN², M. KRUISWIJK³ en G.A.E. PONJEE³

Commerciële, kwantitatieve D-dimeer assays worden veelvuldig toegepast in combinatie met een klinische score (bijvoorbeeld de Wells score) om veneuze trombose uit te sluiten bij patiënten. De recentelijk door Roche geïntroduceerde 2^e generatie Tina-quant D-dimeer assay bleek bij de gangbare correlatiestudies analytisch aanzienlijk af te wijken van zijn voorganger. Een uitgebreide vergelijking, zowel analytisch, als klinisch van de 2^e en 1^e generatie Tina-quant én de VIDAS was in onze optiek geïndiceerd.

Passing-Bablok analyse en Spearman rang correlatie werden gebruikt voor de analytische vergelijking van de drie testen in twee bereiken (0 tot 10 en 0 tot 1 mg fibrine equivalente units (FEU)/l). Verder werden retrospectief de D-dimeer uitslagen van de 2^e en 1^e generatie Tina-quant en de VIDAS van 309 patiënten van de spoedeisende hulp met een lage verdenking op een veneuze trombo-embolie geëvalueerd in relatie met de klinische diagnose. In het concentratiebereik van 0 tot 1 mg FEU/l waren de D-dimeer uitslagen van de 2^e en 1^e generatie Tina-quant niet identiek (Passing-Bablok-helling van 0,74, Spearman correlatie van 0,90). De 2^e generatie en de VIDAS toonde een nog slechtere overeenstemming (Passing-Bablok-helling van 0,64, Spearman correlatie van 0,72). Van de 309 patiënten werden er 28 gediagnosticeerd met een veneuze trombo-embolie. In deze klinische vergelijking werd een significant hogere specificiteit voor de 2^e generatie Tina-quant gezien ten opzichte van de 1^e generatie Tina-quant en de VIDAS (respectievelijk 76% versus 65% en 62%) bij de aanbevolen afkapwaarde van 0,50 mg FEU/l. Dit ging niet ten koste van een lagere negatief voorspellende waarde. Onze resultaten wijzen (opnieuw) op de behoefte aan standaardisatie van de D-dimeer test. In onze studiepopulatie had de 2^{de} generatie Tina-quant een superieure specificiteit met behoud van een adequate negatief voorspellende waarde.

Trefwoorden: D-dimeer test; veneuze trombo-embolien, longembolie; diep veneuze trombose; Tina-quant; VIDAS

Klinische chemie en hematologie¹, Spoedeisende hulp², Medisch Centrum Haaglanden en LabWest BV³, Den Haag

E-mail: verrol@mchaaglanden.nl

Veneuze trombo-embolieën (VTE) zijn een belangrijke oorzaak van morbiditeit en mortaliteit. Echter, onderzoek naar vermeende VTE is duur en complex. Bovendien presenteren veel patiënten zich met symptomen zonder daadwerkelijk een VTE te hebben. Daarnaast wordt een VTE nogal eens gemist (1, 2). Studies hebben aangetoond dat een lage klinische waarschijnlijkheid score (bijv. Wells score) in combinatie met een normale D-dimeer concentratie een veilige en effectieve manier is om een diepe veneuze trombose (DVT) of longembolie (LE) uit te sluiten bij patiënten (3-6). Er zijn verschillende commerciële, kwantitatieve D-dimeer assays beschikbaar, maar door het gebrek aan internationale standaardisatie zijn deze vaak niet identiek: monoklonale antilichamen kunnen verschillende affiniteit voor hoog of laag moleculairgewicht fibrineafbraakproducten hebben maar ook reactiemedia, kalibratiestandaarden en andere factoren kunnen een rol spelen bij de verschillen tussen de testen (7, 8). Opmerkelijk is dat, ondanks deze verschillen, veel assays wel dezelfde afkapwaarde waarde van 0,50 mg fibrine equivalente eenheden of units (FEU) per liter hanteren voor een verhoogde D-dimeer concentratie (9-12). Zowel de enzym-linked fluorescence assay (bijvoorbeeld VIDAS) als de latex immunoturbidimetrische methode (bijvoorbeeld Tina-quant) blijken zeer geschikt voor de uitsluiting van VTE omdat beide technieken een hoge sensitiviteit en negatief voorspellende waarden (NVW) laten zien in studies (3, 6, 8, 10, 11). De VIDAS is gebaseerd op een twee-staps sandwich immunoassay met twee verschillende anti D-dimeer antilichamen, fluorescentiedetectie bij 450 nm en heeft een assayduur van ongeveer 35 minuten. De Tina-quant assay gebruikt latex micropartikels gecoat met anti-humane D-dimeer antilichamen, meet de toename van de turbiditeit en heeft een assayduur van ongeveer 15 minuten. Recentelijk heeft Roche Diagnostics een tweede generatie Tina-quant assay gelanceerd, nog steeds gebaseerd op met antilichaam beklede latexdeeltjes en turbidimetrische detectie. Echter, in ons laboratorium werden tijdens de gebruikelijke validatie en correlatiestudies, discrepanties ontdekt met de eerste generatie test, met name op het Cobas platform. De verklaring van Roche was dat dit een bijstelling betrof omdat de 1^e generatie wat naar boven was gaan 'driften'. Echter, de externe SKML-rondzendingen lieten geen duidelijke bewijzen voor een dergelijke drift zien. Bovendien zijn ook alle klinische studies van de Tina-quant-methode

Tabel 1. Resultaten van de analytische vergelijking tussen de verschillende D-dimeer assays met Passing Bablok regressie analyse en Spearman correlatie

2 ^e generatie Tina-quant in vergelijking met	Bereik (mg FEU/l)	Helling (95% CI)	Intercept (95% CI)	Spearman correlatie (r)	Cusum test op lineariteit (p)
1 ^e generatie Tina-quant	0-10	0,85 (0,78-0,91)	-0,04 (-0,07--0,01)	0,96	<0,05
VIDAS (ELFA)	0-1	0,74 (0,67-0,83)	-0,02 (-0,07-0,01)	0,90	> 0,1
VIDAS	0-10	0,99 (0,77-1,21)	-0,11 (-0,26-0,03)	0,89	< 0,01
(ELFA)	0-1	0,64 (0,53-0,75)	0,00 (-0,04-0,04)	0,72	> 0,1

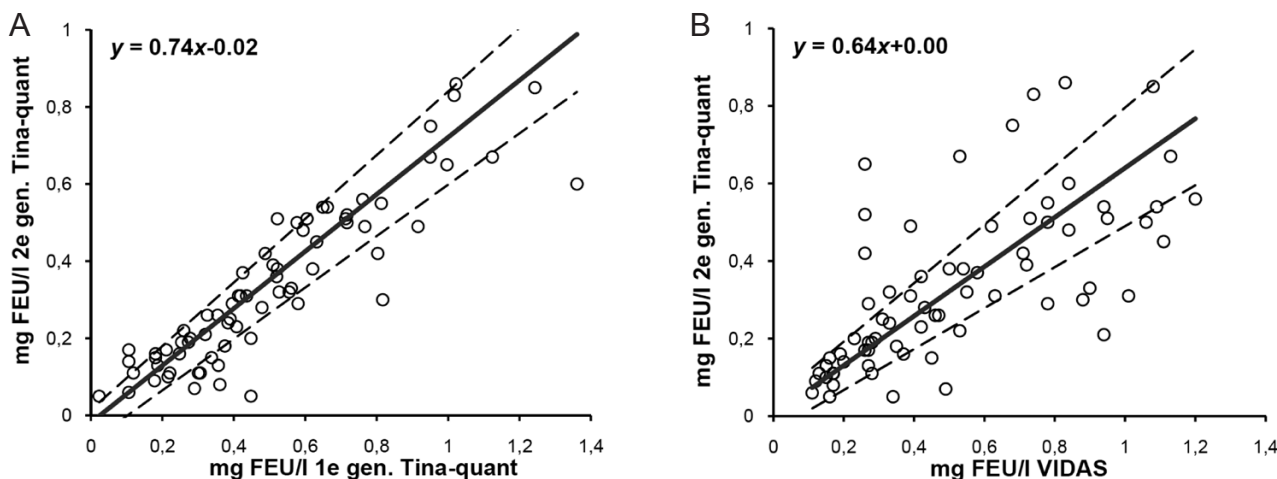
uitgevoerd met de 1^e generatie test. Een studie waarin de 2^e generatie Tina-quant test zowel analytisch als in een relevante klinische situatie vergeleken wordt met de VIDAS en de 1^e generatie Tina-quant assay was in onze optiek noodzakelijk.

Methoden

Om de 2^e generatie Tina-quant (Roche Diagnostics, Mannheim, Duitsland) te vergelijken met de 1^e generatie Tina-quant en de VIDAS (BioMerieux, Marcy l'Etoile, Frankrijk) assays, werden zestig 0,11 molair citraat-buffer ontstolde plasma monsters (BD Vacutainer, BD, Oxford, UK) geselecteerd met een bereik van 0 tot 10 mg FEU/l uit restant materiaal van willekeurige patiënten. Monsters werden gecentrifugeerd gedurende 10 minuten bij 2100g, ingevroren bij -20 °C en bewaard tot verdere analyse met een maximale bewaartijd van een maand. Daarnaast werden in totaal zeventig plasmamonsters in het bereik van 0 tot 1 mg FEU/l geselecteerd om beter te kunnen focussen op de aanbevolen afkapwaarde van 0,50 mg FEU/l. De precisie van de methoden werd bepaald volgens het EP-15 protocol met twee controles en een patiënten-poolplasma van 0,4 mg FEU/l. Alle testen werden routinematig uitgevoerd volgens voorschrift van de fabrikant op de daarvoor bestemde geautomatiseerde systemen (Cobas 6000 c module voor de 1^e en 2^e generatie Tina-quant assay, miniVIDAS analyser voor de VIDAS). Lineariteit voor de VIDAS wordt geclaimd

tussen 0,05 tot 10 mg FEU/l door BioMerieux, het opgegeven lineaire meetbereik voor de Tina-quant is 0,15 tot 9,0 mg FEU/l volgens Roche Diagnostics. De mate van overeenstemming van al deze methoden werd bepaald met een Passing-Bablok regressie-analyse, een Spearman rang correlatie en de Cusum test voor lineariteit (Analyse-it-software, Microsoft Excel, Leeds, UK).

Naast een analytische vergelijking is ook gekeken naar patiënten op de spoedeisende hulp (SEH) met een vermoeden op een VTE. Patiënten werden gediagnosticeerd en behandeld volgens de huidige klinische praktijk: de klinische waarschijnlijkheid voor VTE werd beoordeeld volgens Wells (13, 14) en, indien geïndiceerd (Wells score ≤ 4 voor verdenking LE of ≤ 2 voor verdenking DVT), werd een citraat-ontstold monster afgenomen. Uit een deel van het monster werd direct de D-dimeer concentratie bepaald met een VIDAS of 1^e generatie Tina-quant assay, het resterende deel werd ingevroren bij -20°C voor latere analyse. Patiënten met een D-dimeer concentratie van $\leq 0,50$ mg FEU/l kregen in principe geen vervolgdagnostiek naar DVT of LE (3, 4, 12). Bij patiënten met een verhoogde D-dimeer concentratie en een verdenking op DVT werd compressie-echografie (CUS) uitgevoerd. Patiënten met verhoogde D-dimeren en verdacht voor LE kregen spiraal CT of ventilatie-perfusie scintigrafie. Opgeslagen plasmamonsters werden op een later tijdstip ontdooid en (her)bepaald met elk van de drie methoden.



Figuur 1. Passing Bablok plots in het bereik van 0 tot 1 mg FEU/l van de 2^e generatie Tina-quant vergeleken met de 1^e generatie (A) en met de VIDAS (ELFA) (B).

Digitale patiëntendossiers werden retrospectief geanalyseerd om de aanwezigheid van een DVT dan wel LE te bevestigen middels het definitieve verslag van de radioloog. Een VTE werd als uitgesloten beschouwd indien een normale VIDAS D-dimeer concentratie ($\leq 0,50$ mg FEU/l) werd verkregen of de CUS, spiraal-CT of ventilatie-perfusie scintigrafie als negatief voor DVT/LE werd gerapporteerd.

Sensitiviteit, specificiteit, negatieve voorspellende waarde (NVW) en positief voorspellende waarde (PVW) van de 1^e en 2^e generatie Tina-quant assay werden bepaald met behulp van testresultaten (bij een normale VIDAS uitslag werd een VTE immers ook als uitgesloten beschouwd) en klinische resultaten. Voor de berekening van de 95%-betrouwbaarheidsintervallen werd de binomiale exacte methode gebruikt. Een receiver operator characteristics (ROC)-curve werd uitgezet met behulp van Analyse-it software (Microsoft Excel, Leeds, UK). De Fisher exact test werd gebruikt om de D-dimeer testen te vergelijken.

Resultaten

Zestig plasma monsters in het bereik van 0 tot 10 mg FEU/l en zeventig monsters in het bereik van 0 tot 1 mg FEU/l werden gemeten met de 1^e en 2^e generatie Tina-quant en de VIDAS. De Passing-Bablok regressieanalyse laat duidelijk zien dat de 1^e en 2^e generatie Tina-quant geen identieke resultaten geven, maar ook dat deze afwijking nog groter blijkt te zijn in het gebied van 0 tot 1 mg FEU/l (tabel 1 en figuur 1a) zoals geïllustreerd door een helling van 0,74. De Spearman correlatiewaarde van 0,90 geeft een redelijke samenhang van deze twee Tina-quant generaties aan.

Bij de vergelijking van de 2^e generatie Tina-quant en de VIDAS methode in het gebied van 0 tot 10 mg FEU/l, impliceert de Passing-Bablok helling van 0,99 adequate overeenstemming tussen de beide methoden, hoewel een niet-lineair verband werd gezien bij de Cusum test analyse (tabel 1). In het bereik van 0 tot 1 mg FEU/l daarentegen resulteerde de 2^e generatie Tina-quant in significant lagere D-dimeer concentraties in vergelijking met de VIDAS, met een helling van 0,64 in de Passing-Bablok-regressie (figuur 1b). Met een Spearman rang correlatiecoëfficiënt van 0,72 werd de slechte correlatie tussen de beide testen bevestigd (tabel 1).

De inter-assay variatiecoëfficiënt (VC_{inter}) was bij een concentratie van 0,4 mg FEU/l voor de 2^e generatie Tina-quant 5,2% en 5,8% voor de 1^e generatie Tina-quant. Voor de VIDAS gold een VC_{inter} van 3,7% bij een concentratie van 0,5 mg FEU/l.

In totaal werden 309 patiënten opgenomen in de studie (de gemiddelde leeftijd was 50 (± 18) jaar (\pm SD) en 62% was vrouw) en een VTE werd gediagnosticeerd bij 28 patiënten (incidentie 9%). Helaas kon door gebrek aan reagens niet bij alle patiënten de 1^e generatie Tina-quant assay uitgevoerd worden (210 van de 309). Bij veertien patiënten werd een LE bevestigd met spiraal-CT en bij één patiënt werd ventilatie-perfusie scintigrafie gebruikt om een LE aan te tonen (als gevolg van contrast allergie was de spiraal-CT gecontra-indiceerd). Dertien patiënten werden gediagnosticeerd

Tabel 2. Klinische resultaten bij hanteren van de aanbevolen afkapwaarde

Assay (aantal patiënten)	Resultaat met (mg FEU/l)	Patiënten met VTE (n)	Patiënten zonder VTE (n)
2e generatie Tina-quant (n=309)	> 0,50	27	67
	$\leq 0,50$	1	214
VIDAS (n=309)	> 0,50	28	108
	$\leq 0,50$	0	173
1e generatie Tina-quant (n=210)	> 0,50	18	67
	$\leq 0,50$	1	124

met een DVT middels CUS. Uitgaande van de VIDAS hadden 136 patiënten verhoogde D-dimeer-concentraties ($> 0,50$ mg FEU/l) (overeenkomend met 44% van alle geteste patiënten) terwijl de 2^e generatie Tina-quant maar bij 94 patiënten (30%) een abnormale D-dimeer concentratie liet zien. Slechts twee patiënten hadden verhoogde D-dimeer concentraties volgens de 2^e generatie Tina-quant (beide 0,53 mg FEU/l), maar een niet verhoogde concentratie met de VIDAS. Theoretisch zou dit kunnen betekenen dat twee VTEs werden 'gemist' met de VIDAS-methode. Echter, hier werd geen bewijs voor gevonden in hun elektronisch patiëntendossier drie maanden na het SEH bezoek.

Tabel 2 toont de twee-bij-twee resultaten voor patiënten bij de aanbevolen 0,50 mg FEU/l afkapwaarde. Eén patiënte zou zijn gemist met zowel de 1^e als 2^e generatie Tina-quant test, een 71-jarige vrouw met ernstige COPD (Gold IV) en een allergie voor het CT-contrastmiddel. Bij presentatie op de SEH werd haar een lage Wells score toegekend maar de oorspronkelijke VIDAS assay resulteerde in een verhoogde concentratie van 0,73 mg FEU/l. De ventilatie-perfusie scintigrafie liet ernstige COPD zien maar ook een hoge verdenking op LE waarvoor behandeling werd gestart. Bij nabepaling uit het ingevroren restant was haar D-dimeer concentratie 0,37 mg FEU/l met de 2^e generatie Tina-quant, 0,48 mg FEU/l met de 1^e generatie Tina-quant en 0,81 mg FEU/l met de VIDAS assay. De sensitiviteit, specificiteit, NVW en PVW voor variabele afkapwaarden voor de verschillende assays staan weergegeven in tabel 3. De sensitiviteit en NVW van de VIDAS op een afkapwaarde van 0,50 mg FEU/l waren per definitie vastgesteld op 100% omdat een VTE als uitgesloten werd geacht wanneer een concentratie onder deze afkapwaarde werd gemeten. De 2^e generatie Tina-quant assay had een hoge NVW (99,5%) in onze populatie bij de aanbevolen afkapwaarde van 0,50 mg FEU/l, wat aangeeft dat deze test geschikt is om VTE sluiten bij patiënten met lage verdenking. De NVW, PVW en sensitiviteit van de VIDAS, 1^e en 2^e generatie Tina-quant assays waren niet significant verschillend ($p > 0,1$ voor alle vergelijkingen). Echter, een significant hogere specificiteit werd gezien met de 2^e generatie Tina-quant: 76% voor de 2^e generatie Tina-quant versus 62% voor de VIDAS ($p = 0,0003$) en 65% voor de 1^e generatie Tina-quant ($p = 0,009$). De klinische prestaties van de 2^e generatie Tina-quant en de VIDAS werden ook uitgezet in een ROC-curve: de vergelijkbare area-under-the-curves (AUCs) van 0,93

(0,89-0,96) en 0,92 (0,89 tot 0,96) voor de 2^e generatie Tina-quant en VIDAS respectievelijk, geven aan dat beide testen in principe vergelijkbare prestaties in de kliniek zouden kunnen hebben bij de meest optimale afkapwaarde.

Discussie

Eerdere studies naar verschillende D-dimeer methoden lieten matige analytische overeenkomsten zien. Dit werd toe geschreven aan verschillen in affiniteit van de gebruikte antilichamen voor hoog of laag molecuulgewicht fibrineafbraakproducten, samenstelling van reagentia en variatie in kalibratiestandaarden (2, 7, 8, 10). Het is aannemelijk dat de analytische discrepantie tussen de VIDAS en de 2^e generatie Tina-quant assay (geïllustreerd door een helling van 0,64 in een Passing-Bablok plot en een Spearman correlatie coëfficiënt van 0,72) kan worden verklaard door een of meerdere van deze redenen.

Opmerkelijker waren de aanzienlijke verschillen tussen de 1^e en 2^e generatie Tina-quant test, gezien de helling van 0,74 in de Passing-Bablok-regressie analyse in het klinisch relevante bereik van 0 tot 1 mg FEU/l. Andere klinische laboratoria in Nederland zagen ook lagere D-dimeer waarden voor de 2^e generatie Tina-quant vergeleken met de 1^e generatie, getuige het NVKC-forum. Dit veroorzaakte nogal wat consternatie, zeker omdat het 1^e generatie reagens nog maar beperkt verkrijgbaar was. Het uitvoeren van een volledige validatie van de 2^e generatie Tina-quant ter uitsluiting van een VTE volgens de nieuwe CSLI-richtlijn H59-A is praktisch niet haalbaar voor een regulier KCHL; de strenge eisen aan de benodigde betrouwbaarheidsintervallen bij de sensitiviteit en specificiteit maken inclusies van meer dan duizend patiënten noodzakelijk (15). Enkele laboratoria hebben als alternatief beperkte klinische validaties uitgevoerd waarbij de resultaten van de twee generaties vergeleken werden met de klinische diagnose. Het voordeel

in ons laboratorium was dat er een derde methode, de VIDAS, veelvuldig gehanteerd in internationale klinische studies en met een bewezen hoge sensitiviteit, als scheidsrechter kon worden gebruikt. In studies waarin de VIDAS en de (eerste generatie) Tina-quant methode werden vergeleken, werd een hogere specificiteit gerapporteerd voor deze laatste test (9, 12). Onze resultaten in deze beperkte, maar wel klinisch representatieve, studie tonen aan dat in onze SEH-populatie de 2^e generatie Tina-quant assay een significant hogere specificiteit heeft in vergelijking met de VIDAS (76% versus 62%), maar ook met de 1^e generatie Tina-quant (65%). De D-dimeer test wordt met name gebruikt om een patiënten 'veilig' naar huis te sturen, echter, maar ongeveer één op de vijf personen met symptomatische klachten blijkt ook daadwerkelijk een VTE te hebben (1). Een hoge negatief voorspellende waarde is vanzelfsprekend cruciaal vanuit een klinisch oogpunt, het missen van een VTE verslechtert immers de morbiditeit en mortaliteit aanzienlijk. Een iets hogere specificiteit zal door de grote aanwas aan verdachte patiënten al snel behoorlijke aantallen 'onnodig' vervolgonderzoek kunnen voorkomen. Zo worden in het MC Haaglanden 800 tot 1000 D-dimeer aanvragen per jaar uitgevoerd voor SEH-patiënten verdacht van een VTE; implementatie van de 2^e generatie Tina-quant zou dus kunnen leiden tot een vermindering van het aanzienlijke aantal van ongeveer 100 aanvragen van aanvullende beeldvormende diagnostiek per jaar ten opzichte van de VIDAS. Dit is lijn met de bevindingen van Sanchez et al. die lieten zien dat het omschakelen van de VIDAS naar de Tina-quant assay in een vermindering van de duur van het SEH-verblijf (door de korte assay-tijd) en een afname in het aantal beeldvormende studies resulteerde (16).

De resultaten van deze studie tonen aan, dat het ontbreken van een gemeenschappelijke, uitwisselbare kalibrator of standaard voor de D-dimeer test tot lastige situaties voor het laboratorium kan leiden. In de

Tabel 3. Sensitiviteit, specificiteit, negatief- en positief voorspellende waarde voor de verschillende D-dimeer testen bij variabele afkapwaardes

	Afkap-waarde (mg FEU/l)	Sensitiviteit (%) (95% CI)	Specificiteit (%) (95% CI)	NVW (%) (95% CI)	PVW (%) (95% CI)
2e generatie	0,40	96 (82-100)	67 (61-72)	99,5 (97-100)	23 (15-31)
Tina-quant	0,50	96 (82-100)	76 (71-81)	99,5 (97-100)	29 (20-39)
	0,60	93 (77-99)	78 (75-84)	99,1 (97-100)	31 (22-42)
VIDAS	0,40	100 (88-100)*	53 (47-59)	100 (98-100)*	17 (12-24)
	0,50	100 (88-100)*	62 (56-67)	100 (98-100)*	21 (14-28)
	0,60	100 (88-100)	70 (64-75)	100 (98-100)	25 (17-34)
1e generatie	0,40	100 (82-100)	56 (48-63)	100 (97-100)	18 (11-27)
Tina-quant	0,50	95 (74-100)	65 (58-72)	99,2 (96-100)	21 (13-31)
	0,60	95 (74-100)	71 (64-78)	99,3 (96-100)	25 (15-36)

* per definitie 100% omdat bij een VIDAS resultaat van $\leq 0,50$ mg FEU/l een VTE als uitgesloten werd beschouwd

CSLI richtlijn wordt dan ook gewezen op de gevaren van het blindelings gebruik van de verschillende D-dimeer testen in de kliniek en (opnieuw) opgeroepen tot harmonisatie. Ook laten we zien dat een (iets) specifiekere D-dimeer test, zeker in ziekenhuizen met een grote SEH, toch duidelijk van meerwaarde kan zijn. Deze resultaten hebben, samen met de gunstige eigenschappen als beschikbaarheid op een standaard platform en kortere assay-duur, er toe geleid dat de 2^e generatie Tina-quant inmiddels in onze kliniek is geïmplementeerd.

Referenties

- White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation*. 2003; 107: 14-18.
- Baker PM, Howgate SJ, Atherton J, Keeling DM. Comparison of a point of care device against current laboratory methodology using citrated and EDTA samples for the determination of D-dimers in the exclusion of proximal deep vein thrombosis. *Int J Lab. Hematol*. 2010; 32: 477-482.
- Schutgens REG, Ackermans P, Haas FJLM, Nieuwenhuis HK, Peltenburg HG, Pijlman AH, et al. Combination of a normal D-dimer concentration and a non-high pretest clinical probability score is a safe strategy to exclude deep venous thrombosis. *Circulation*. 2003; 107: 593-597.
- van Belle A, Büller HR, Huisman MV, Huisman PM, Kaasjager K, Kamphuisen PW, et al. Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography. *JAMA*. 2006; 295: 172-179.
- Pasha SM, Klok FA, Snoep JD, Mos ICM, Goekoop RJ, Rodger MA, Huisman MV. Safety of excluding acute pulmonary embolism based on an unlikely clinical probability by the Wells rule and normal D-dimer concentration: a meta-analysis. *Thrombosis Res*. 2010; 125: e123-e127.
- Di Nisio M, Squizzato A, Rutjes AWS, Büller HR, Zwidermans AH, Bossuyt PMM. Diagnostic accuracy of D-dimer test for the exclusion of venous thromboembolism: a systematic review. *J Thromb Haemost*. 2007; 5: 296-304.
- Dempfle CE, Zips S, Ergül H, Heene DL. The fibrin assay comparison trial. Evaluation of 23 quantitative D-dimer assays as basis for the development of D-dimer calibrators. *Thromb Haemost*. 2001; 85: 671-678.
- Adam SS, Key NS, Greenberg CS. D-dimer antigen: current concepts and future prospects. *Blood*. 2009; 113: 2878-2887.
- Karami Djurabi R, Klok FA, Nijkeuter M, Kaasjager K, Kamphuisen PW, Kramer MHH, Kruij MJHA, Leebeek FWG, Büller HR, Huisman MV. Comparison of the clinical usefulness of two quantitative D-dimer test in patient with a low clinical probability of pulmonary embolism. *Thromb Res*. 2009; 123: 771-774.
- Salvagno GL, Lippi G, Manzato F, Giavarina D, Montagnana M, Poli G, Guidi GC. Analytical comparison of AxSYM, HemosIL DD HS and Innovance D-dimer immunoassays with the Vidas D-dimer. *Int J Lab Hematol*. 2009; 31: 475-477.
- Sukhu K, Beavis J, Baker PM, Keeling DM. Comparison of an immuno-turbidometric method (STalia@d-DI) with an established enzyme linked fluorescence assay (VIDAS®) D-dimer for the exclusion of venous thromboembolism. *Int J Lab Hematol*. 2007; 30: 200-204.
- Schutgens REG, Haas FJLM, Gerritsen WBM, van der Horst F, Nieuwenhuis HK, Biesma DH. The usefulness of five D-dimer assays in the exclusion of deep venous thrombosis. *J Thromb Haemost*. 2003; 1: 976-981.
- Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Ginsberg JS, Kearon C, Gent M, et al. Derivation of a simple clinical model to categorize patients' probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. *Thromb Haemost* 2000; 83: 416-410.
- Wells PS, Anderson DR, Bormanis J, Guy F, Mitchell M, Gray L, et al. Value of assessment of pretest probability of deep-vein thrombosis in clinical management. *Lancet*. 1997; 350: 1795-1798.
- Zucker ML. D-dimer for the exclusion of venous-thromboembolism. *Labmed*. 2011; 42: 503-504.
- Sanchez LD, McGillicuddy DC, Volz KA, Fan SL, Joyce N, Horowitz GL. Effect of two different FDA-approved D-dimer assays on resource utilization in the emergency department. *Ac Emerg Med*. 2011; 18: 317-321.

Summary

Verheul RJ, Reijnen R, Kruiswijk M, Ponjee GAE. Analytical and clinical comparison of the 2nd generation Tina-quant D-dimer test with its predecessor and the VIDAS. Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk 2013; 38: 164-168.

Commercial quantitative D-dimer assays are widely used in combination with a clinical probability score to exclude venous thromboembolisms in patients. As differences between D-dimer assays exists due to lack of standardisation, the novel 2nd generation Tina-quant assay was evaluated.

Analytical and clinical comparison of 2nd, 1st generation Tina-quant and VIDAS were performed using the remaining material of patients after routine diagnostics. Passing-Bablok analysis and Spearman rank correlation were used for the analytical comparison of samples in two ranges (0-10 and 0-1 mg FEU/l). The clinical outcome of 309 patients suspected of venous thromboembolisms was retrospectively investigated and evaluated in correspondence to the results of the various D-dimer assays.

In the range of 0-1 FEU mg/l the D-dimer results of the 2nd and 1st generation Tina-quant were not identical (Passing-Bablok slope of 0.74, Spearman correlation of 0.90). The 2nd generation and the VIDAS showed even poorer correlation (Passing-Bablok slope of 0.64, Spearman correlation of 0.72). Of the 309 patients, 28 were diagnosed with a venous thromboembolism. The 2nd generation Tina-quant test agreed better with the clinical assessment and has thus a higher specificity than the 1st generation Tina-quant and VIDAS assays (76% vs. 65 and 62%, respectively) at the recommended cut-off value of 0.50 mg FEU/l with similar negative predictive values.

Our results show the large effects of different D-dimer calibrator preparations to assess clinical DVT. At the recommended cut-off value, the 2nd generation Tina-quant demonstrated superior specificity while maintaining an adequate sensitivity.

Keywords: D-dimer; venous thromboembolism; deep venous thrombosis; pulmonary embolism; assay comparison