

CE BIOPHEN™ Antithrombin (Anti-IIa)

IVD

REF 221122

R1, R2 2x2,5 mL, R3 2x25 mL

Chromogener Test zur quantitativen Bestimmung der Antithrombin-Aktivität in humanem Plasma



Vertrieb und Support:
CoaChrom Diagnostica GmbH
 www.coachrom.com | info@coachrom.com
 Tel. +43-1-236 222 1 | Fax +43-1-236 222 11
 Kostenfreie Nummern für Deutschland:
 Tel. 0800-24 66 33-0 | Fax 0800-24 66 33-3

VERWENDUNGSZWECK:

BIOPHEN™ Antithrombin (Anti-IIa) ist ein chromogener Anti-Faktor IIa-Test zur quantitativen *in vitro*-Bestimmung der Aktivität von Antithrombin (AT) in humanem Citratplasma oder gereinigten Präparationen in Gegenwart von überschüssigem Heparin. Der Test ist als automatisierte oder manuelle Methode durchführbar.

ZUSAMMENFASSUNG:

Bei angeborenen AT-Mängeln werden spontane thromboembolische Ereignisse beobachtet. Diese angeborenen Mängel werden in 4 Gruppen unterteilt:

- **Typ I:** Verringerte AT-Konzentration bei gleichzeitig verringerter Aktivität (häufigster Fall).
- **Typ II RS** (Reaktive Stelle): Normale AT-Konzentration bei verringerter biologischer Aktivität. Ursache dafür ist eine Protein-Abnormalität im aktiven Zentrum.
- **Typ II HBS** (Heparin-bindende Stelle): Normale AT-Konzentration und normale Aktivität bei Abwesenheit von Heparin, jedoch verringert bei Heparin-Anwesenheit, und eine Abnormalität der AT-Heparin-Verbindung.
- **Typ II PE** (Pleiotrop): Verringerte AT-Konzentration und biologische Aktivität. Nicht funktionelles Protein und verringertes Niveau.

KLINISCHE BEDEUTUNG:

- Diagnose angeborener oder erworbener AT-Mängel

TESTPRINZIP:

AT ist der wichtigste physiologische Inhibitor der Gerinnung und hemmt unterschiedliche Serinesterasen der Gerinnung, vor allem Thrombin, Faktor Xa (FXa) und Faktor IXa (FIXa). AT reguliert den Ablauf der Gerinnung und verhindert die Bildung von Thrombosen. Die Komplexbildung mit Heparin macht AT zu einem wirksamen und schnellen Inhibitor von Serinesterasen. Der Anti-IIa-Test ermöglicht somit die Messung der Heparin-abhängigen Anti-IIa-Aktivität von AT^{2,3,4,5}.

BIOPHEN™ Antithrombin (Anti-IIa) ist eine Methode, die auf der Inhibierung einer konstanten und im Überschuss vorhandenen Menge an Thrombin (FIIa) durch das getestete AT in Anwesenheit von Heparin im Überschuss und der Hydrolyse eines FIIa-spezifischen chromogenen Substrats durch überschüssigen FIIa basiert. Dabei wird der Farbstoff para-Nitroanilin (pNA) aus dem chromogenen Substrat freigesetzt. Die dabei entstehende Farbentwicklung (gemessen bei 405 nm) steht in Relation zur restlichen Menge an FIIa. Sie ist somit umgekehrt proportional zur Antithrombin-Konzentration in der Probe.

Heparin + AT → [AT•Hep.]

[AT•Hep.] + [FIIa (Überschuss)] → [FIIa•AT•Hep.] + [FIIa (Rest)]

[FIIa (Rest)] + FIIa-Subs. → Peptid + pNA

IM KIT ENTHALTENE REAGENZIEN:

R1 Bovines Thrombin, in Gegenwart von Stabilisatoren lyophilisiert, enthält Rinderserumalbumin. 2 Flaschen mit je 2,5 mL.

R2 Thrombin-spezifisches chromogenes Substrat (SIIa-01), lyophilisiert, 2 Flaschen mit je 2,5 mL.

R3 Probenpuffer mit Heparin, pH 8,40, flüssig, 2 Flaschen mit je 25 mL.

R3 enthält eine geringe Konzentration an Natriumazid (0,9 g/L), der unten aufgeführte Warnhinweis ist zu beachten.

ANMERKUNGEN UND WARNHINWEISE:

- Produkte biologischen Ursprungs müssen mit den erforderlichen Vorsichtsmaßnahmen und als potentiell infektiös behandelt werden.
- Natriumazid kann mit Blei- bzw. Kupferarmaturen unter Bildung hochexplosiver Metallazide reagieren.
- Falls das Substrat eine Gelbfärbung aufweist, ist dies ein Zeichen von Kontamination. Die betroffene Flasche ist zu verwerfen und eine neue Flasche muss verwendet werden.
- Bei der Entsorgung sind die lokalen Entsorgungsrichtlinien zu befolgen.
- Nur Reagenzien aus Packungen mit identischer Chargennummer verwenden. Zur Testdurchführung dürfen keine Reagenzien aus Testpackungen mit unterschiedlicher Chargennummer verwendet werden. Die Kombination der Reagenzien ist in Bezug auf die Testcharge optimiert.
- Die Reagenzien sind sorgfältig zu behandeln, um jegliche Kontamination während der Verwendung zu vermeiden. Um Verdunstung der Reagenzien während der Verwendung soweit wie möglich zu vermeiden, ist die Verdunstungsfläche so gering wie möglich zu halten. Verdunstung verringert die Reagenzienstabilität in Analysenautomaten.
- Um die Stabilität zu gewährleisten, müssen die Reagenzienflaschen nach jedem Gebrauch mit der Original-Schraubkappe verschlossen werden.
- Stabilitätsstudien haben gezeigt, dass die Packungen ohne Beeinträchtigung bei Raumtemperatur versendet werden können.
- Das zur Herstellung des BSA und des bovines Thrombins verwendete bovine Plasma wurde auf die Abwesenheit infektiöser Substanzen getestet und aus BSE-freien Tieren gewonnen.
- Bei lipämischem, ikterischem oder hämolysiertem Plasma, oder bei unüblicher Färbung, ist ein Probenleerwert mitzuführen.
- Bei der kinetischen Methode wird ΔOD 405nm statt OD 405nm verwendet.
- Für optimale Reaktivität wird die Thrombin-Konzentration für jede Charge angepasst.
- Zur *in vitro*-Diagnostik

R1: H315: Verursacht Hautreizungen.
 H319: Verursacht schwere Augenreizung.
 H335: Kann die Atemwege reizen.

VORBEREITUNG UND STABILITÄT DER REAGENZIEN:

Die Flaschen sind unter Vakuum verschlossen. Die Gummistopfen sind vorsichtig zu öffnen, um einen Verlust an Reagenz zu vermeiden.

- **R1** Bovines Thrombin
- **R2** Thrombin-spezifisches chromogenes Substrat (SIIa-01)

Den Inhalt je einer Flasche mit exakt **2,5 mL aqua dest.** rekonstituieren und bis zur vollständigen Auflösung gut durchmischen. Für 30 Minuten bei Raumtemperatur (18-25°C) inkubieren und gelegentlich schütteln. Vor dem Gebrauch homogenisieren.

Stabilität der in der Originalflasche gelagerten, geöffneten Reagenzien unter der Voraussetzung, dass diese nicht kontaminiert wurden und keine Verdunstung erfolgte:

- 15 Tage bei 2-8°C.
- 7 Tage bei Raumtemperatur (18-25°C).
- 6 Monate bei ≤ -20°C.*

* Kann einmalig gefroren und aufgetaut werden. Bei 37°C auftauen, wobei die Dauer an die Reagenz volumina anzupassen ist. Die Stabilität des aufgetauten Reagenz ist unter den Arbeitsbedingungen des jeweiligen Labors zu prüfen.

R3 Probenpuffer mit Heparin

Gebrauchsfertig. Vor Verwendung für 30 Minuten bei Raumtemperatur (18-25°C) inkubieren. Den Inhalt vor Gebrauch homogenisieren.

Stabilität des in der Originalflasche gelagerten, geöffneten Reagenz unter der Voraussetzung, dass dieses nicht kontaminiert wurde und keine Verdunstung erfolgte:

- Mindestens 7 Tage Monate bei 2-8°C.
- 7 Tage bei Raumtemperatur (18-25°C).
- Nicht einfrieren.

LAGERUNG:

Ungeöffnete Reagenzien müssen bei 2-8°C in der Originalverpackung gelagert werden und sind dann bis zu dem auf dem Etikett aufgedruckten Verfalldatum stabil.

ERFORDERLICHE MATERIALIEN, DIE NICHT IM KIT ENTHALTEN SIND:

Reagenzien:

- Aqua dest.
- 20% Essigsäure oder 2% Zitronensäure (Endpunktmethode).
- Spezifische Kalibratoren oder Referenzmaterial für AT (nach internationalen Standards oder internes Referenzmaterial, oder gepooltes humanes Normalplasma) und für AT titrierte Kontrollen, z.B.:

Artikelbezeichnung	Art.Nr.
BIOPHEN™ Kalibrationsplasma Gerinnung	222101
BIOPHEN™ Kontrollplasma Gerinnung „Normal“	223201
BIOPHEN™ Kontrollplasma Gerinnung „Abnormal“	223301

Geräte:

- Spektrophotometer oder Gerinnungsautomaten zur Analyse chromogener Teste.
- Stoppuhr, geeichte Pipetten.

PROBENGEWINNUNG:

Die Gewinnung und Lagerung der Proben hat gemäß aktueller lokaler Vorschriften zu erfolgen (Vorschriften für die Probengewinnung, -handhabung und -lagerung sind für die USA im CLSI H21-A5⁶ Dokument veröffentlicht).

Proben: Humanes Plasma mit Tri-Natrium Citrat als Antikoagulant.

Blutabnahme: Blut (9 Volumenteile) wird vorsichtig in 0,109 M Citrat als Antikoagulant (1 Volumenteil) abgenommen. Die Blutabnahme erfolgt durch Venenpunktion. Das erste Röhrchen ist zu verwerfen.

Zentrifugation: Die Herstellung von plättchenarmem Plasma hat innerhalb von 2 Stunden nach Blutabnahme gemäß einem validierten, laborspezifischen Verfahren zu erfolgen, z.B. durch Zentrifugation bei Raumtemperatur (18-25°C) für 15 Minuten bei 2500g. Das Plasma wird anschließend in ein Kunststoffröhrchen überführt.

Lagerung der Plasmaproben bis zu^{7,8}:

- 4 Stunden bei Raumtemperatur (18-25°C).
- 1 Monat tiefgefroren bei -20°C
- 24 Monate tiefgefroren bei -70°C

Gefrorene Plasmaproben sollten bei 37°C aufgetaut, anschließend gründlich gemischt und dann sofort getestet werden. Jegliche Niederschläge sind durch gründliches Mischen sofort nach dem Auftauen und vor dem Testen zu resuspendieren.

TESTDURCHFÜHRUNG:

Der BIOPHEN™ Antithrombin (Anti-IIa)-Kit kann sowohl als automatisierte, kinetische Methode, wie auch als manuelle Endpunktmethode durchgeführt werden. Der Test wird bei 37°C durchgeführt, die Farbentwicklung bei 405 nm gemessen.

Automatisierte Methoden: Adaptionen für verschiedene Gerinnungsautomaten sind auf Anfrage erhältlich. Die Besonderheiten der jeweiligen Anwendung und spezifische Warnhinweise für den jeweiligen Automaten sind zu beachten.

Testmethode:

1. Die Kalibratoren und Kontrollen sind anhand der spezifischen Packungsbeilagen zu rekonstituieren. Wird die Kalibration mit einem kommerziell verfügbaren Kalibrator (d.h. BIOPHEN™ Kalibrationsplasma Gerinnung) oder mit internem oder internationalem Referenzmaterial für AT durchgeführt, entspricht eine Verdünnung von 1/40 der angegebenen AT-Konzentration (C%). Die 100%-Konzentration (unter den Testbedingungen) erhält man durch Verwendung des Verdünnungsfaktors **40x C/100**.

Der Testkit kann auch mit gepooltem Normalplasma (zusammengeführt aus Citratplasma von mindestens 30 medikationsfreien, gesunden Spendern im Alter von 18 bis 55 Jahren) mit dem zugeordneten Wert von 100% AT kalibriert werden. Der Testkit sieht eine standardmäßige Plasmaperdünnung von 1/40 in Probenpuffer R3 vor. Diese Verdünnung entspricht gemäß Definition einer AT-Aktivität von 100%.

2 mL der 1:40-Verdünnung des gepoolten Normalplasmas oder eine Verdünnung (40x/100) des titrierten AT-Kalibrators mit Probenpuffer R3 vorbereiten. Dies entspricht einer AT-Aktivität von 100% (C1). Die Kalibrationskurve erhält man durch Vorbereitung von Serienverdünnungen wie folgt:

Kalibrator	C1	C2	C3	C4	C5
AT (%)	100	50	25	12,5	0
Menge Kalibrator	1000 µL C1	500 µL C1	500 µL C2	500 µL C3	0 µL
Menge Puffer R3	0 µL	500 µL	500 µL	500 µL	500 µL

Um eine optimale Testleistung zu erzielen, ist die Kalibrationskurve unmittelbar vor der Testdurchführung zu erstellen.

Die Kalibrationskurve kann auch unter Nutzung von AT-Referenzmaterial (nach internationalem Standard oder interne Referenzmaterial-Präparation) erstellt werden. Die Präparation ist in geeignetem Puffer auf exakt 1 IE/mL vorzuzerzählen, dann 1/40 mit R3 Probenpuffer zu verdünnen, um eine AT-Aktivität von 100% (C1) zu erhalten. Anschließend ist der Kalibrationsbereich wie oben beschrieben zu erstellen.

2. Die Proben und Kontrollen werden mittels Probenpuffer R3 wie in der unten stehenden Tabelle verdünnt:

Probe	Art.Nr.	Verdünnung
Kontrollen	223201 / 223301	1/40
Proben	n.a.	1/40

Zur Bestimmung der AT-Aktivität in gereinigten Präparationen muss die Probe in geeignetem Puffer vorverdünnt werden, um eine erwartete AT-Konzentration im Bereich von 0,2-1,0 IE/mL zu erhalten, und anschließend für den Test 1/40 mit Probenpuffer R3 verdünnt werden. Die erwartete AT-Konzentration beträgt 20-100% (die gemessene Konzentration ist dann mit dem Vorverdünnungs-Faktor zu multiplizieren).

Die Kalibrationskurve ist zu erstellen und mittels Qualitätskontrollen zu überprüfen. Verdünnte Proben müssen, wenn sie bei Raumtemperatur (18-25°C) gelagert werden, innerhalb von 2 Stunden getestet werden. Die Kalibrator- und Kontroll-Konzentrationen werden für jede Charge exakt gemessen und sind dem jeweiligen Datenblatt zu entnehmen.

3. In die Vertiefungen einer Mikrotiterplatte oder ein bei 37°C vorinkubiertes Teströhrchen wird nach folgendem Schema zugegeben:

	Mikrotiterplatte	Teströhrchen
Kalibrator, Kontrolle oder 1/40 verdünnte Probe	100 µL	400 µL
R1 Thrombin, vorinkubiert bei 37°C	50 µL	200 µL
Mischen und für genau 1 Minute bei 37°C inkubieren, dann zugeben:		
R2 Thrombin-Substrat, vorinkubiert bei 37°C	50 µL	200 µL
Mischen und für genau 1 Minute bei 37°C inkubieren		
Stoppen der Reaktion durch Zugabe von:		
Zitronensäure (2%)*	100 µL	400 µL
Mischen und Messung der Absorption bei 405nm gegen den entsprechenden Probenleerwert.		

*Oder Essigsäure (20%). Die gebildete Gelbfärbung ist 2 Stunden stabil.

Der Probenleerwert wird durch Mischen der Reagenzien in der umgekehrten Testreihenfolge erhalten, d.h. Zitronensäure (2%), R2, R1, verdünnte Probe. Die Absorption des gemessenen Leerwertes bei 405 nm ist von der Absorption des entsprechenden Probenwertes abzuziehen.

Kinetische Methode:

Der Test kann als kinetische Methode durchgeführt werden, indem die Änderung der Absorption in einer kurzen Zeitspanne nach Zugabe des Substrats (ΔOD 405nm) aufgezeichnet wird. In diesem Fall ist es nicht erforderlich, den Probenleerwert abzuziehen oder die Reaktion zu stoppen.

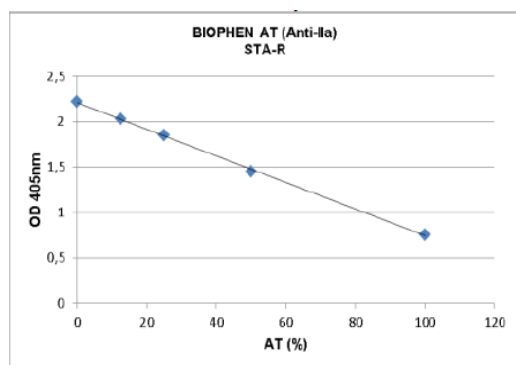
Falls die verwendete Methode andere Reagenzvolümina als die oben beschriebenen erfordert, müssen die Verhältnisse der Reagenzkonzentrationen und Reagenzvolümina genau eingehalten werden, um eine optimale Testleistung zu gewährleisten. Der Anwender ist für die Validierung jeglicher Änderungen und deren Auswirkungen auf die Ergebnisse verantwortlich.

KALIBRATION:

Kalibrationsplasma, das den dynamischen Bereich des Tests abdeckt, ist von HYPHEN BioMed erhältlich (siehe Abschnitt **ERFORDERLICHE MATERIALIEN, DIE NICHT IM KIT ENTHALTEN SIND**) und kann für die Erstellung der Kalibrationskurve verwendet werden.

• Der Kalibrationsbereich beträgt z.B. 0 bis 100% AT (d.h. ca. 0 bis 1 IE/mL).

Die nachfolgend gezeigte Kalibrationskurve, die auf einem STA-R® Automaten erhalten wurde, dient lediglich als Beispiel. Zur Ergebnisberechnung von Proben darf ausschließlich die für die jeweilige Analysenserie gemessene Kalibrationskurve verwendet werden.



QUALITÄTSKONTROLLE:

Die Verwendung von Qualitätskontrollplasma ermöglicht bei Verwendung der gleichen Reagenzcharge die Validierung der Methodenkonformität und der homogenen Reaktivität des Tests von Analyse zu Analyse. Gemäß guter Laborpraxis ist bei jeder Testserie eine Qualitätskontrolle zu inkludieren, um die generierten Ergebnisse zu überprüfen. Zumindest bei Chargenwechsel, größeren Wartungsarbeiten am

Analysenautomaten oder wenn die Kontrollen außerhalb des Vertrauensbereiches liegen, muss eine Neukalibration erfolgen. Jedes Labor sollte die Richtigkeit der Zielwerte und Akzeptanzbereiche unter den eigenen Testbedingungen überprüfen.

ERGEBNISSE:

- Bei der Endpunktmethode wird die Lin-Lin-Skala genutzt und die AT-Aktivität in % (x-Koordinate) gegen die korrespondierende Absorption OD 405nm (y-Koordinate) aufgetragen.
- Wenn die Standardverdünnung verwendet wird, wird die AT-Konzentration in der Probe direkt von der Kalibrationskurve abgelesen. Falls andere Verdünnungen genutzt wurden, wird die gemessene Konzentration mit dem entsprechenden Verdünnungsfaktor multipliziert
- Die Ergebnisse werden in % angegeben.
- Die Ergebnisse sind orientiert am klinischen und biologischen Zustand des Patienten zu interpretieren.

EINSCHRÄNKUNGEN DES TESTES:

- Um eine optimale Leistung zu gewährleisten und die Spezifikationen zu erfüllen, sollten die technischen Anweisungen von HYPHEN BioMed sorgsam beachtet werden. Für die Validierung jeglicher Abweichungen von diesen Anweisungen ist das Labor verantwortlich.
- Jegliches Reagenz mit unüblicher Erscheinung oder Anzeichen von Kontamination muss verworfen werden. Jegliche verdächtige Proben oder jene mit Anzeichen für Aktivierung müssen verworfen werden. Plasmen, die Gerinnsel oder Anzeichen für Kontaminationen aufweisen, sind zu verwerfen.
- Für eine höhere Genauigkeit können mit $\leq 20\%$ gemessene Proben mit einer 1/20-Verdünnung getestet und die erhaltenen Ergebnisse durch 2 geteilt werden. Bei mit $> 120\%$ gemessenen Proben kann eine 1/80-Verdünnung verwendet und die Ergebnisse mit 2 multipliziert werden. Wird ein anderer Verdünnungsfaktor als der standardmäßige Faktor 1/40 verwendet, muss die Konzentration mit dem komplementären Verdünnungsfaktor berichtigt werden, d.h. x2 bei 1/80 oder x0,5 für 1/20.
- Für mögliche Einflüsse von Störfaktoren richten Sie sich nach den spezifischen Adaptionsanleitungen für den verwendeten Automaten (auf dem STA-R® wurden bei der kinetischen Zweipunktmethode keine signifikanten Effekte für Konzentrationen von Bilirubin ≤ 60 mg/dL, Hämoglobin ≤ 500 mg/dL und Triglyceride bis ≤ 125 mg/dL beobachtet).
- In der Probe vorhandene Thrombin-Inhibitoren (d.h. Hirudin, Argatroban, Dabigatran) können zu einer Überschätzung der AT-Konzentration führen.
- Der Test kann auch in gereinigten Präparationen durchgeführt werden, eine geeignete Kalibration ist erforderlich.

ERWARTETE WERTE:

Der Normalbereich der AT-Konzentrationen liegt bei gesunden Erwachsenen zwischen 80% und 120% AT. Jedoch sollte jedes Labor seinen eigenen Normalbereich bestimmen.

Eine AT-Konzentration von $\leq 70\%$ weist auf einen AT-Mangel hin und muss mit einem weiteren Test oder durch Testung einer neuen Plasmaprobe des Patienten bestätigt werden. Die AT-Konzentration ist während der Schwangerschaft und der Einnahme oraler Kontrazeptiva verringert sowie bei Vorliegen von DIC oder einer Lebererkrankung. Außerdem ist sie üblicherweise bei Neugeborenen erniedrigt.

LEISTUNGSMERKMALE:

- Die Nachweisgrenze wird anhand der Kalibrationskurve durch Messung der „scheinbaren“ AT-Aktivität festgelegt. Diese entspricht dem mittleren A405-Wert einer AT-freien Probe (nur Puffer) minus 3 Standardabweichungen (SD). Die Nachweisgrenze liegt bei $< 0,10$ IE/mL, d.h. $< 10\%$ AT.
- Auf dem STA-R® Gerinnselautomaten liegt der Messbereich zwischen 20% und 120% AT.
- **Spezifität:** Eine Probe mit AT-Mangel wurde mit $< 5\%$ AT gemessen. Keine Beeinflussung durch Heparin (UFH, LMWH) in normalen therapeutischen Dosen: Der Test kann bei Proben von Patienten, die mit Heparin behandelt werden, durchgeführt werden. Da bovines Thrombin eingesetzt wird, kann eine Beeinflussung durch Heparin-Kofaktor II in gewöhnlichen Konzentrationen vernachlässigt werden. Aufgrund der unmittelbaren Aktivität von AT wegen des Vorliegens von Heparin und kurzer Reaktionszeit, beeinflusst progressive AT-Aktivität (d.h. $\alpha 2$ -Makroglobulin) den Test nicht. Sofern Plasmin in der Probe vorliegt, wird es durch das in R1 vorliegende Aprotinin gehemmt.
- Leistungsstudien wurden intern unter Einsatz einer Reagenzcharge auf dem STA-R® durchgeführt (N=10). Sie wurden mittels Qualitätskontrollen des Labors für ein Kontrollniveau ausgewertet. Die folgenden Daten wurden erhalten:

Kontrolle	Intra-Lauf				Inter-Lauf			
	N	Mittelwert	VK%	SD	N	Mittelwert	VK%	SD
Normal	10	92	1,9	1,79	10	91	5,7	5,14
Abnormal	10	53	1,7	0,88	10	54	3,4	1,81

ABWEICHENDE METHODE:

Zur Identifikation einer Typ II-Abnormalität (HBS, Heparin-bindende Stelle) kann eine abweichende Methode angewandt werden, bei der ein spezifischer Tris-Puffer ohne Heparin (**AT-Tris Puffer Anti-IIa, Art.Nr. AR104A**) anstelle von R3 Probenpuffer zum Einsatz kommt. Eine spezifische Kalibrationskurve ist mit Kalibrationsplasma zu erstellen und die AT-Aktivität (HBS) des Patienten wird direkt von der Kurve abgelesen. Das spezifische Protokoll ist auf Anfrage erhältlich (**D.750.30/AT-prog/Anti IIa**). Liegt die HBS-Variante vor, hat der Patient bei dieser Methode eine normale AT-Aktivität.

REFERENZEN:

1. Cooper P.C. et al. The phenotypic and genetic assessment of antithrombin deficiency. Int J Lab Hematol. 2011.
2. Leslie B. et al. Investigation of the anticoagulant mechanism of a covalent antithrombin-heparin complex. The Journal of Biological Chemistry. 1999.
3. Tsiang M et al. Functional requirements for inhibition of Thrombin by Antithrombin III in the presence and absence of heparin. The journal of Biological Chemistry.1997.
4. Tollefsen D.M. Laboratory Diagnosis of Antithrombin and Heparin Cofactor II deficiency. Seminars in Thromb haemost. 1990.
5. Mortensen J.Z. Inherited ATIII deficiency. Fast and slow inactivation of thrombin and Factor Xa Thromb. Res. 1984.
6. CLSI Document H21-A5: "Collection, transport, and processing of blood specimens for testing plasma-based coagulation assays and molecular hemostasis assays; approved guideline". 2008.
7. Woodhams B. et al. Stability of coagulation proteins in frozen plasma. Blood coagulation and Fibrinolysis. 2001.
8. Mauge L. and Alhenc-Gelas M. Stabilité pré-analytique des paramètres de la coagulation: revue des données disponibles. Ann Biol Clin. 2014.

SYMBOLS:

Verwendete Symbole und Zeichen sind in der ISO-Norm 15223-1 gelistet. Das der Packung beiliegende Zeichenerklärungs-Blatt ist zu beachten.