



BIOPHEN™ DiXa-I (Direkte Xa-Inhibitoren)

REF 221030

R1 **R2** 3 x 2,5 mL; **R3** 4 x 20 mL

Chromogene Methode zur Bestimmung von direkten Faktor Xa-Inhibitoren (DiXa-I)



Vertrieb und Support:
CoaChrom Diagnostica GmbH
www.coachrom.com | info@coachrom.com
Tel. +43-1-236 222 1 | Fax +43-1-236 222 111
Kostenfreie Nummern für Deutschland:
Tel. 0800-24 66 33-0 | Fax 0800-24 66 33-3

VERWENDUNGSZWECK:

BIOPHEN™ DiXa-I ist ein chromogener Anti-Faktor Xa-Test zur quantitativen *In-vitro*-Bestimmung der direkten Faktor Xa-Inhibitoren (DiXa-I) wie Rivaroxaban (Xarelto®), Apixaban (Eliquis®) oder Edoxaban (Lixiana®), in humanem Citratplasma (oder gereinigten Präparationen) mit automatisierten oder manuellen Methoden. Die Methode ist nicht geeignet zur Bestimmung indirekter Inhibitoren wie Fondaparinux oder Heparin.

ZUSAMMENFASSUNG:

Technisch:
BIOPHEN™ DiXa-I ist eine auf Heparine (UFH und LMWH) unempfindliche, chromogene 2-Stufen-Methode zur Bestimmung von direkten FXa-Inhibitoren.

Klinisch:

Die Bestimmung der DiXa-I-Spiegel im Plasma erlaubt die Überwachung der Therapie mit DiXa-I und eine Anpassung der Dosierung bei Patienten unter bestimmten klinischen Umständen (d.h. vor einem dringenden operativen Eingriff, bei Patienten mit Blutungs- oder Thromboserisiko oder bei einem Verdacht auf Überdosierung)¹⁻⁴.

TESTPRINZIP:

BIOPHEN™ DiXa-I ist eine 2-Stufen-Methode, die auf der Hemmung einer konstanten Menge an zugesetztem Faktor Xa (FXa) durch den zu testenden DiXa-I in der Probe und anschließender Spaltung eines FXa-spezifischen chromogenen Substrates durch den restlichen FXa basiert. Dabei wird der Farbstoff para-Nitroanilin (pNA) aus dem chromogenen Substrat freigesetzt. Die Menge des freigesetzten pNA korreliert mit der FXa-Restaktivität. Die Farbentwicklung, gemessen bei 405 nm, ist damit umgekehrt proportional zur DiXa-I-Konzentration in der Probe.

[DiXa-I] + [FXa (Überschuss)] → [FXa•DiXa-I] + [FXa (Rest)]

[FXa (Rest)] + Substrat → Peptid + pNA

IM KIT ENTHALTENE REAGENZIEN:

R1 Reagenz 1: Humaner Faktor Xa

3 Flaschen mit je 2,5 mL gereinigtem, humanem FXa, lyophilisiert. Enthält Rinderserumalbumin, Tris und Stabilisatoren.

R2 Reagenz 2: Faktor Xa-spezifisches chromogenes Substrat

3 Flaschen mit je 2,5 mL chromogenem FXa-Substrat CS-11(65), lyophilisiert.

R3 Reagenz 3: Tris-NaCl-EDTA-Puffer

4 Flaschen mit je 20 mL Tris-NaCl-EDTA-Puffer pH 7,85. Enthält 1% PEG, Natriumazid in geringer Menge (0,9 g/L) als Konservierungsstoff sowie einen Heparinneutralisator.

Falls notwendig wird die FXa-Konzentration vom Hersteller chargenspezifisch angepasst, um die korrekte Reaktivität und Linearität im Test zu gewährleisten.

ANMERKUNGEN UND WARNHINWEISE:

- Einige der in diesen Kits enthaltenen Reagenzien beinhalten Stoffe humanen und tierischen Ursprungs. Zur Herstellung von Reagenzien verwendetes humanes Plasma wurde mit registrierten Methoden negativ getestet auf HIV1-, HIV-2-, und HCV-Antikörper sowie Hepatitis B-Oberflächenantigen. Kein Test kann jedoch die Anwesenheit infektiöser Stoffe vollständig ausschließen. Jedes Produkt biologischen Ursprungs muss deshalb mit größter Sorgfalt unter Beachtung der erforderlichen Vorsichtsmaßnahmen und als potentiell infektiös behandelt werden.
- Natriumazid kann mit Blei- bzw. Kupferarmaturen unter Bildung explosiver Verbindungen reagieren.
- Bei Entsorgung sind die lokalen Entsorgungsrichtlinien zu befolgen.
- Nur Reagenzien aus Packungen mit identischer Chargennummer verwenden.
- Stabilitätsstudien für 3 Wochen bei 30°C zeigen, dass die Packungen ohne Beeinträchtigung bei Raumtemperatur versendet werden können.
- Dieses *In-vitro*-Diagnostikum ist für den Einsatz im Labor vorgesehen.

VORBEREITUNG DER REAGENZIEN:

Die Gummistopfen sind vorsichtig zu öffnen, um einen Verlust an Reagenz zu vermeiden.

R1 **R2** Den Inhalt jeder Flasche mit exakt 2,5 mL **aqua dest.** rekonstituieren.

Das Reagenz unter Vermeidung von Schaumbildung gut durchmischen, bis es sich vollständig gelöst hat, und danach sofort gemäß der Applikationsanleitung in das Analysegerät laden.

Für die manuelle Methode, 30 Minuten bei Raumtemperatur (18-25°C) stabilisieren lassen, vor Gebrauch homogenisieren.

R3 Gebrauchsfertig. Homogenisieren und danach sofort gemäß der Applikationsanleitung in das Analysegerät laden.

Für die manuelle Methode, 30 Minuten bei Raumtemperatur (18-25°C) stabilisieren lassen, vor Gebrauch homogenisieren.

LAGERUNG UND STABILITÄT DER REAGENZIEN:

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

R1 Stabilität des geschlossen gelagerten Reagenz nach Rekonstitution unter der Voraussetzung, dass dieses nicht kontaminiert wurde und keine Verdunstung erfolgte:

- 15 Tage bei 2-8°C.
- 7 Tage bei Raumtemperatur (18-25°C).
- 2 Monate tiefgefroren bei ≤ -20°C *
- On-board Stabilität: siehe die spezifische Anwendung.

R2 Stabilität des geschlossen gelagerten Reagenz nach Rekonstitution unter der Voraussetzung, dass dieses nicht kontaminiert wurde und keine Verdunstung erfolgte:

- 2 Monate bei 2-8°C.
- 7 Tage bei Raumtemperatur (18-25°C).
- 2 Monate tiefgefroren bei ≤ -20°C *
- On-board Stabilität: siehe die spezifische Anwendung.

R3 Stabilität des nach Öffnung geschlossen gelagerten Reagenz unter der Voraussetzung, dass dieses nicht kontaminiert wurde und keine Verdunstung erfolgte:

- 2 Monate bei 2-8°C.
- 7 Tage bei Raumtemperatur (18-25°C).
- On-board Stabilität: siehe die spezifische Anwendung.

*Gefrorenes Reagenz kann bei einmalig bei 37°C aufgetaut und sofort verwendet werden.

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.

ERFORDERLICHE MATERIALIEN, DIE NICHT IM KIT ENTHALTEN SIND:

Reagenzien:

- aqua dest., vorzugsweise steril.
- 20% Essigsäure oder 2% Zitronensäure (Endpunkt-Methode).
- Kalibrationsplasmen, titriert für den zu bestimmenden DiXa-I, z.B.:
 - BIOPHEN™ Rivaroxaban Kalibrationsplasmen (Art.Nr. 222701), BIOPHEN™ Rivaroxaban Kalibrationsplasmen (Niedrig) (Art.Nr. 226001).
 - BIOPHEN™ Apixaban Kalibrationsplasmen (Art.Nr. 226201), BIOPHEN™ Apixaban Kalibrationsplasmen (Niedrig) (Art.Nr. 226101).
 - BIOPHEN™ Edoxaban Kalibrationsplasmen (Art.Nr. 226501), BIOPHEN™ Edoxaban Kalibrationsplasmen (Niedrig) (Art.Nr. 226401)
- Kontrollplasmen, titriert für den zu bestimmenden DiXa-I, z.B.:
 - BIOPHEN™ Rivaroxaban Kontrollplasmen (Art.Nr. 224501), BIOPHEN™ Rivaroxaban Kontrollplasmen (Niedrig) (Art.Nr. 225101).
 - BIOPHEN™ Apixaban Kontrollplasmen (Art.Nr. 225301), BIOPHEN™ Apixaban Kontrollplasmen (Niedrig) (Art.Nr. 225201).
 - BIOPHEN™ Edoxaban Kontrollplasmen (Art.Nr. 225501), BIOPHEN™ Edoxaban Kontrollplasmen (Niedrig) (Art.Nr. 225401)

Siehe auch die spezifischen Applikationsanleitungen für das verwendete Analysegerät.

Geräte:

- Spektrophotometer oder Gerinnungsautomat zur Bestimmung chromogener Teste.
- Wasserbad
- Stoppuhr, geeichte Pipetten.

PROBEGEWINNUNG:

Das Blut (9 Volumenteile) wird vorsichtig in 0,109 M Citrat als Antikoagulant (1 Volumenteil) abgenommen. Die Blutabnahme erfolgt durch Venenpunktion mit einer Nadel. Das erste Röhrchen darf nicht verwendet werden.

Herstellung und Aufbewahrung der Proben müssen in Einklang mit den gültigen lokalen Vorschriften erfolgen (für die USA: Bitte beziehen Sie sich auf die Empfehlungen von CLSI H21-A5⁵ für weitere Informationen zur Probengewinnung, Handhabung und Aufbewahrung).

Zur Plasma-Lagerung siehe Referenzen⁷.

TESTDURCHFÜHRUNG:

Der Testkit BIOPHEN™ DiXa-I wurde spezifisch als kinetische Methode zur Durchführung auf Gerinnungsautomaten entwickelt, kann aber auch als Endpunkt-Methode durchgeführt werden. Der Test ist bei einer Temperatur von 37°C durchzuführen, die Farbentwicklung ist bei 405 nm zu messen.

Automatisierte Methoden:

Anleitungen für Gerinnungsautomaten sind auf Anfrage erhältlich. Die gerätespezifische Adaptionsanleitung und Warnhinweise sind zu beachten.

Für automatisierte Methoden sind auf Anfrage Applikationsanleitungen erhältlich. Die spezifischen Applikationsanleitungen und Warnhinweise für das jeweilige Analysegerät sind zu beachten.

Bestimmung von Rivaroxaban:

- Kalibratoren und Kontrollen gemäß deren Packungsbeilage vorbereiten. Kalibrationsplasma ist mit **R3** (Puffer) zu verdünnen, wie in der unten stehenden Tabelle beschrieben.
- Proben wie nachfolgend angeführt mit **R3** (Puffer) verdünnen:

Test	Kalibrator (Art.Nr.)	Kontrolle (Art.Nr.)	Verdünnung in Reagenz 3
Rivaroxaban	222701	224501	1/15
Rivaroxaban (Niedrig)	226001	225101	1/3
Proben	NA	NA	1/15 (normaler Bereich) 1/3 (niedriger Bereich)

Die Kalibrationskurve ist zu erstellen und mittels Qualitätskontrollen zu überprüfen. Verdünnte Proben sollten, wenn sie bei Raumtemperatur gelagert werden (18-25°C), rasch getestet werden. Es sind die genauen Konzentrationen der Kalibratoren und Kontrollen zu beachten, die für das jeweilige Lot auf dem im Kit enthaltenen Zertifikat vermerkt sind.

- In ein bei 37°C präinkubiertes Kunststoffröhrchen nach folgendem Schema hinzufügen:

Reagenz	Menge
Kalibratoren, Proben oder Kontrollen (mit R3 verdünnt)	200 µl
R1 Humaner FXa präinkubiert bei 37°C	200 µl
Mischen und exakt 1 Minute bei 37°C inkubieren, dann zugeben:	
R2 Substrat präinkubiert bei 37°C	200 µl
Mischen und exakt 45 Sekunden bei 37°C inkubieren.	
Stoppen der Reaktion durch Zugabe von:	
Zitronensäure (2 %)	400 µl
Mischen und Messung der Absorption bei 405 nm gegen den entsprechenden Probenleerwert.	

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

Der Probenleerwert bei der Endpunktbestimmung wird durch Mischen der Reagenzien in der umgekehrten Testreihenfolge erhalten, d.h. Essigsäure (20 %) oder Zitronensäure (2 %), Substrat, FXa, verdünnte Probe. Die Absorption des Probenleerwertes bei 405 nm ist von der Absorption des entsprechenden Probenwertes abzuziehen.

Bestimmung von Apixaban:

- 1) Kalibratoren und Kontrollen gemäß deren Packungsbeilage vorbereiten. Kalibrationsplasma ist mit **R3** (Puffer) zu verdünnen, wie in der unten stehenden Tabelle beschrieben.
- 2) Proben wie nachfolgend angeführt mit **R3** (Puffer) verdünnen:

Test	Kalibrator (Art.Nr.)	Kontrolle (Art.Nr.)	Verdünnung in Reagenz 3
Apixaban	226201	225301	1/40
Apixaban (Niedrig)	226101	225201	1/6
Proben	NA	NA	1/40 (normaler Bereich) 1/6 (niedriger Bereich)

Die Kalibrationskurve ist zu erstellen und mittels Qualitätskontrollen zu überprüfen. Verdünnte Proben sollten, wenn sie bei Raumtemperatur gelagert werden (18-25°C), rasch getestet werden. Es sind die genauen Konzentrationen der Kalibratoren und Kontrollen zu beachten, die für das jeweilige Lot auf dem im Kit enthaltenen Zertifikat vermerkt sind.

- 3) In ein bei 37°C präinkubiertes Kunststoffröhrchen nach folgendem Schema hinzufügen:

Reagenz	Menge
Kalibratoren, Proben oder Kontrollen (mit R3 verdünnt)	200 µl
R1 Humaner FXa präinkubiert bei 37°C	200 µl
Mischen und exakt 1 Minute bei 37°C inkubieren, dann zugeben:	
R2 Substrat präinkubiert bei 37°C	200 µl
Mischen und exakt 45 Sekunden bei 37°C inkubieren.	
Stoppen der Reaktion durch Zugabe von:	
Zitronensäure (2 %)*	400 µl
Mischen und Messung der Absorption bei 405 nm gegen den entsprechenden Probenleerwert.	

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

Der Probenleerwert bei der Endpunktbestimmung wird durch Mischen der Reagenzien in der umgekehrten Testreihenfolge erhalten, d.h. Essigsäure (20 %) oder Zitronensäure (2 %), Substrat, FXa, verdünnte Probe. Die Absorption des Probenleerwertes bei 405 nm ist von der Absorption des entsprechenden Probenwertes abzuziehen.

Bestimmung von Edoxaban:

- 1) Kalibratoren und Kontrollen gemäß deren Packungsbeilage vorbereiten. Kalibrationsplasma ist mit **R3** (Puffer) zu verdünnen, wie in der unten stehenden Tabelle beschrieben.
- 3) Proben wie nachfolgend angeführt mit **R3** (Puffer) verdünnen:

Test	Kalibrator (Art.Nr.)	Kontrolle (Art.Nr.)	Verdünnung in Reagenz 3
Edoxaban	226501	225501	1/15
Edoxaban (Niedrig)	226401	225401	1/4
Proben	NA	NA	1/15 (normaler Bereich) 1/4 (niedriger Bereich)

Die Kalibrationskurve ist zu erstellen und mittels Qualitätskontrollen zu überprüfen. Verdünnte Proben sollten, wenn sie bei Raumtemperatur gelagert werden (18-25°C), rasch getestet werden. Es sind die genauen Konzentrationen der Kalibratoren und Kontrollen zu beachten, die für das jeweilige Lot auf dem im Kit enthaltenen Zertifikat vermerkt sind.

- 3) In ein bei 37°C präinkubiertes Kunststoffröhrchen nach folgendem Schema hinzufügen:

Reagenz	Menge
Kalibratoren, Proben oder Kontrollen (mit R3 verdünnt)	200 µl
R1 Humaner FXa präinkubiert bei 37°C	200 µl
Mischen und exakt 1 Minute bei 37°C inkubieren, dann zugeben:	
R2 Substrat präinkubiert bei 37°C	200 µl
Mischen und exakt 45 Sekunden bei 37°C inkubieren.	
Stoppen der Reaktion durch Zugabe von:	
Zitronensäure (2 %)*	400 µl
Mischen und Messung der Absorption bei 405 nm gegen den entsprechenden Probenleerwert.	

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

Der Probenleerwert bei der Endpunktbestimmung wird durch Mischen der Reagenzien in der umgekehrten Testreihenfolge erhalten, d.h. Essigsäure (20 %) oder Zitronensäure (2 %), Substrat, FXa, verdünnte Probe. Die Absorption des Probenleerwertes bei 405 nm ist von der Absorption des entsprechenden Probenwertes abzuziehen.

Bei hoch-lipämischen, -ikterischen oder -hämolytischen Plasmen sowie für Plasmen, deren Färbung abweicht, sind Probenleerwerte zu messen.

Bei der kinetischen Methode sind die **ΔA405**-Werte anstelle der **A405**-Werte zu verwenden.

Falls die verwendete Methode andere Reagenzvolumenta als die oben beschriebenen erfordert, müssen die Verhältnisse der Reagenzkonzentrationen und Reagenzvolumenta 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:

BIOPHEN™ DiXa-I kann für die Messung von Apixaban, Edoxaban und Rivaroxaban kalibriert werden. Spezielle Kalibratoren und Kontrollen, die den dynamischen Bereich des Tests abdecken, sind bei HYPHEN BioMed erhältlich (siehe Abschnitt ERFORDERLICHE MATERIALIEN, DIE NICHT IM KIT ENHALTEN SIND) und können für die Erstellung der jeweiligen Kalibrationskurve verwendet werden.

QUALITÄTSKONTROLLE:

Die Verwendung von Qualitätskontrollplasma ermöglicht bei Verwendung der gleichen Reagenzchargen 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. Am besten sollte für jede neue Versuchsreihe eine neue Kalibrationskurve erstellt werden, mindestens jedoch bei Chargenwechsel sowie nach Wartungsarbeiten an dem Gerinnungsautomaten oder wenn die Kontrollen außerhalb des Vertrauensbereiches liegen. Jedes Labor sollte die Richtigkeit der Zielwerte und Akzeptanzbereiche unter den eigenen Testbedingungen überprüfen.

ERGEBNISSE:

- Bei der Endpunktmethode wird die DiXa-I Konzentration (ng/mL) auf der x-Achse gegen die korrespondierende Absorption (A405) auf der y-Achse aufgetragen.
 - Rivaroxaban (Niedriger Bereich): Lin-Log-Skala nutzen
 - Rivaroxaban (Normaler Bereich): Lin-Lin-Skala nutzen
 - Apixaban: Für beide Messbereiche Lin-Lin-Skala nutzen
 - Edoxaban (Niedriger Bereich): Lin-Lin-Skala nutzen
 - Edoxaban (Normaler Bereich): Lin-Log-Skala nutzen
- Die DiXa-I-Konzentration (ng/mL) in der Probe wird bei Verwendung der Standardverdünnung von der Kalibrationskurve abgelesen.
- Die Ergebnisse sind orientiert am klinischen und biologischen Zustand des Patienten zu interpretieren.

EINSCHRÄNKUNGEN DES TESTES:

- Um eine optimale Testleistung zu gewährleisten und die Spezifikationen zu erfüllen, sollten die technischen Anweisungen von HYPHEN BioMed sorgsam beachtet werden.
- Jegliches Reagenz mit unüblicher Erscheinung oder Anzeichen von Kontamination muss verworfen werden. Jegliche verdächtige Proben oder jene mit Anzeichen für Aktivierung müssen verworfen werden.
- Proben mit hoher Konzentration können in gepooltem Normalplasma verdünnt werden. Die gemessenen Konzentrationen sind dann mit dem komplementären Verdünnungsfaktor zu multiplizieren.

ERWARTETE WERTE:

Apixaban, Rivaroxaban und Edoxaban sind im Plasma von nicht behandelten Personen abwesend. Normaler Bereich, therapeutischer Bereich und hämorrhagischer Risikobereich sind anhand der aktuellen lokalen Vorgaben zu definieren.

LEISTUNGSMERKMALE:

- Die untere Grenze und der Messbereich sind durch das verwendete Analysesystem definiert.
- Der Kalibrationsbereich im normalen Messbereich beträgt für Rivaroxaban/Edoxaban etwa 0 - 500 ng/mL und für Apixaban 0 - 600 ng/mL.
- Der Kalibrationsbereich im niedrigen Messbereich beträgt für Rivaroxaban etwa 0 - 100 ng/mL und für Apixaban/Edoxaban 0 - 120 ng/mL.
- Leistungsstudien wurden intern mit einer Charge auf der Sysmex CS-Serie durchgeführt. Sie wurden mittels Qualitätskontrollen des Labors ausgewertet, wobei die folgenden Daten erhalten wurden:

Messbereich (ng/mL)	Bestimmung von Rivaroxaban				Bestimmung von Apixaban			
	Normaler Bereich		Niedriger Bereich		Normaler Bereich		Niedriger Bereich	
	N	VK %	N	VK %	N	CV %	N	VK %
Intra-Assay	30	1,5	30	1,7	30	1,8	30	1,8
Inter-Assay	20	2,3	20	2,2	20	3,2	20	2,9
Messbereich (ng/mL)	Bestimmung von Edoxaban							
	Normaler Bereich		Niedriger Bereich					
	N	VK %	N	VK %				
Intra-Assay	40	2,1	40	2,0				
Inter-Assay	120	2,7	120	5,1				

- Infolge des Testprinzips ist keine Interferenz durch Gerinnungsfaktoren wie Faktor II oder Faktor X zu erwarten. Der Test ist unempfindlich auf Heparin (UFH und LMWH) in üblichen Konzentrationen.
- Der Test ist spezifisch und sensitiv und bietet eine hohe Flexibilität im Messbereich durch Anpassung der bei der Testdurchführung verwendeten Verdünnung.
- Der Test ist für die Bestimmung von Rivaroxaban / Apixaban / Edoxaban kalibriert und optimiert. Die Kurven sind für die DiXa-I-Konzentration, ausgedrückt in ng/mL, erstellt. Wird ein anderer DiXa-I benutzt, muss der Anwender die spezifische Anti-Xa-Aktivität der verwendeten Substanz beachten.
- Korrelation mit der Referenzmethode (LC-MS/MS gegenüber BIOPHEN™ DiXa-I Edoxaban): Sysmex CS-5100: $n = 142$ $y = 1,00x + 13,10$ $r = 0,997$
Es ist die spezifische Applikationsanleitung des jeweiligen Analysegeräts zu beachten.
- Interferenzen: Siehe spezifische Applikationsanleitung des jeweiligen Analysegeräts.

REFERENZEN:

- Weitz JI, et al. American College of Chest Physicians. New antithrombotic drugs: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012.
- Pernod G, et al. Management of major bleeding complications and emergency surgery in patients on long-term treatment with direct oral anticoagulants, thrombin or factor-Xa inhibitors. Proposals of the Working Group on Perioperative Haemostasis (GIHP). Ann Fr Anesth Reanim. 2013.
- Douxflis J, et al. Comparison of calibrated chromogenic anti-Xa assay and PT tests with LC-MS/MS for the therapeutic monitoring of patients treated with rivaroxaban. Thromb Haemost. 2013.
- Douxflis J, et al. Impact of Apixaban on routine and specific coagulation assays: a practical laboratory guide. Thromb Haemost. 2013 June.
- Ruff, CT et al. Association between edoxaban dose, concentration, anti-Factor Xa activity, and outcomes: an analysis of data from the randomised, double-blind ENGAGE AF-TIMI 48 trial. Lancet; 385(9984):2288-95.2015.
- CLSI Document H21-A5: "Collection, transport, and processing of blood specimens for testing plasma - based coagulation assays and molecular hemostasis assays; approved guideline". Fifth Edition, 28, 5, 2008
- Douxflis J, et al. Non-VKA Oral Anticoagulants: Accurate Measurement of Plasma Drug. BioMed Research International. 2015.
- Mauge L. and Alhenc-Gelas M. Stabilité pré-analytique des paramètres de la coagulation: revue des données disponibles. Ann Biol Clin. 2014.

SYMBOLE:

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

R1 H315: Ruft Hautirritationen hervor.

H319: Ruft schwere Augenirritationen hervor.