

IVD

# **BIOPHEN™ DiXal**

**REF 221030** 

R1 R2 3 Flaschen x 2,5 mL R3 4 Flaschen x 20 mL



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

Deutsch, Revision: 12-2023

# VERWENDUNGSZWECK:

Chromogener Anti-Faktor-Xa-Test zur quantitativen *In-vitro*-Bestimmung von direkten Faktor-Xa-Inhibitoren (DiXa-I) in humanem Citratplasma mithilfe einer automatisierten Methode. Diese Methode dient der Überwachung des Gerinnungsstatus bei Patienten unter Antikoagulantien-Therapie (Apixaban, Rivaroxaban, Edoxaban).

Dieses Produkt zur *In-vitro*-Diagnostik ist für die professionelle Verwendung in der Laborumgebung bestimmt.

## ZUSAMMENFASSUNG UND ERKLÄRUNG:

Technisch¹-⁴:

Das BIOPHEN™ DiXal-Set ist eine auf Heparine (UFH und LMWH) unempfindliche, chromogene 2-Stufen-Methode zur Bestimmung von direkten

Die Bestimmung der DiXa-I-Spiegel im Plasma kann erforderlich sein oder kann unter bestimmten klinischen Umständen (d. h. vor einem dringenden operativen Eingriff, bei Patienten mit einem Risikofaktor in Verbindung mit einem hämorrhagischen Ereignis oder bei einem Verdacht auf Überdosierung) beim Management von Patienten unter DiXa-I-Behandlung helfen.

TESTPRINZIP:
BIOPHEN™ DiXal ist eine chromogene Methode, die auf der Hemmung einer konstanten Menge an zugesetztem Faktor Xa (FXa) durch den zu testenden DiXa-I in der Probe basiert. Der restliche FXa spaltet ein spezifisches chromogenes Substrat und setzt den Farbstoff Paranitroanilin frei (pNA). Die Menge des freigesetzten pNA (gemessen bei 405 nm) ist umgekehrt proportional zur DiXa-I-Konzentration in der Probe.

R1 FXa (h): Gereinigter humaner Faktor Xa in etwa 10 E/mL, lyophilisiert. Enthält nes Serumalbumin (BSA) und Stabilisatoren.

Faktor-Xa-spezifisches chromogenes Substrat (CS-11(65) in etwa 2 mg/mL, lyophilisiert. Enthält Stabilisatoren.

R3 Tris-NaCI-EDTA Reaktionspuffer, pH 7,85, Flüssigform. Enthält einen Heparinneutralisator. Enthält Konservierungsmittel und Stabilisatoren.

Dieses Produkt ist als ungefährlich eingestuft und ist gemäß Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 [CLP] nicht kennzeichnungspflichtig.

## WARNHINWEISE UND VORSICHTSMASSNAHMEN:

- Einige der in diesen Sets enthaltenen Reagenzien beinhalten Stoffe humanen und tierischen Ursprungs. Zur Herstellung von Reagenzien verwendetes humanes Plasma wurde mit registrierten Methoden negativ auf HIV-1-, HIV-2-, und HCV-Antikörper sowie Hepatitis B-Oberflächenantigen getestet. Keine Testmethode kann jedoch das Vorhandensein infektiöser Stoffe vollständig ausschließen. Jedes Produkt biologischen Ursprungs muss deshalb mit größter Sorgfalt unter Beachtung der erforderlichen Vorsichtsmaßnahmen und als potenziell infektiös behandelt werden.
- Nur Reagenzien aus Packungen mit identischer Chargennummer verwenden. Bei der Abfallentsorgung sind die lokalen Entsorgungsrichtlinien zu befolgen.
- Jeglicher schwerwiegende Vorfall, der im Zusammenhang mit dem Produkt aufgetreten ist, muss dem Hersteller und der zuständigen Behörde des Mitgliedstaates gemeldet werden, in dem der Anwender und/oder der Patient seinen Wohnsitz hat.
- Die Zusammenfassung von Sicherheit und Leistung (Summary of Safety and Performance, SSP) ist in der Europäischen Datenbank für Medizinprodukte (siehe öffentliche Eudamed-Website: <a href="https://ec.europa.eu/tools/eudamed">https://ec.europa.eu/tools/eudamed</a>) oder auf Anfrage an HYPHEN BioMed verfügbar).

## VORBEREITUNG DER REAGENZIEN:

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

R1 R2 Den Inhalt jeder Flasche mit exakt 2,5 mL aqua dest.. rekonstituieren. Reagenz unter Vermeidung von Schaumbildung gut durchmischen, bis es sich vollständig gelöst hat, und danach unter Beachtung der Anwendungsanleitung direkt in das Analysegerät laden.

R3 Das Reagenz ist gebrauchsfertig. Unter Vermeidung von Schaumbildung gut durchmischen und danach unter Beachtung der Anwendungsanleitung direkt in das Analysegerät laden.

LAGERUNG UND STABILITÄT:
Ungeöffnete Reagenzien müssen bei 2–8° C in der Originalverpackung gelagert werden. Unter diesen Bedingungen können sie dann bis zu dem auf der Verpackung aufgedruckten Verfallsdatum verwendet werden.

R1 R2 R3 Stabilität der geschlossen gelagerten Reagenzien nach dem Öffnen unter der Voraussetzung, dass diese nicht kontaminiert wurden und keine Verdunstung erfolgte:

- **14 Tage** bei 2-8 °C.
- On-Board-Stabilität: siehe spezifische Anwendungsanleitung.

Wenn das Substrat eine Gelbfärbung aufweist, ist dies ein Zeichen von Kontamination. Die betroffene Flasche ist zu entsorgen und eine neue Flasche muss verwendet werden.

## **ERFORDERLICHE MATERIALIEN, DIE NICHT IM SET ENTHALTEN SIND:**

Kalibratoren und spezifische:

Kalibratoren	BIOPHEN™ Apixaban Kalibrator/ Kalibrator, niedrig	BIOPHEN™ Rivaroxaban Plasmakalibrator/ Kalibrator, niedrig	BIOPHEN™ Edoxaban Kalibrator/ Kalibrator, niedrig
Art.Nr.	226201 / 226101	222701 / 226001	226501 / 226401
Kontrollen	BIOPHEN™ Apixaban Kontrollplasma/ Kontrolle, niedrig	BIOPHEN™ Rivaroxaban Kontrollplasma/ Kontrolle, niedrig	BIOPHEN™ Edoxaban Kontrollplasma/ Kontrolle, niedrig
Art.Nr.	225301 / 225201	224501 / 225101	225501 / 225401

- Automatische Analysesysteme f
  ür chromogene Tests, wie: CS-Serie, STA-R<sup>®</sup> Familie, ACL-TOP<sup>®</sup> Familie, CN-Serie.
- Wenn erforderlich Tris-NaCl-EDTA Puffer (AR032A / AR032K)

Bitte beachten Sie, dass die Anwendungen auf anderen Analysegeräten vom Instrumentenhersteller gemäß den Anforderungen der Verordnung (EU) 2017/746 unter deren Verantwortung validiert werden können, solange der Verwendungszweck nicht geändert wird.

## RÜCKFÜHRBARKEIT

Zertifikate zur Rückführbarkeit und Gebrauchsanweisungen für die oben genannten Kalibratoren und Kontrollen steht auf der Website von HYPHEN BioMed zur Verfügung. Weitere Informationen entnehmen Sie bitte den Gebrauchsanweisungen der oben genannten Kalibratoren und Kontrollen.

## PROBENGEWINNUNG UND -VORBEREITUNG:

Probenentnahme, Vorbereitung und Lagerung des plättchenarmen Plasmas (PPP) sollten gemäß Laborverfahren oder anderen validierten Methoden durchgeführt werden<sup>1,9-11</sup>.

Das Blut (9 Volumenteile) wird vorsichtig in 0,109 M Citrat (3,2 %) als Antikoagulans (1 Volumenteil) abgenommen. Die Blutentnahme erfolgt durch Venenpunktion.

CLSI H21-A59 und Studien11:

- Das Plasma sollte nicht länger als 4 Stunden bei Raumtemperatur aufbewahrt
- Wenn die Tests nicht innerhalb von 4 Stunden durchgeführt werden, ist das Plasma bei ≤ -20 °C einzufrieren.
- Plasmaproben sollten bei 37 °C nur einmal aufgetaut werden.

## TESTDURCHFÜHRUNG:

HYPHEN BioMed stellt Anwendungsanleitungen für definierte Gerinnungsanalysegeräte zur Verfügung. Die Anwendungsanleitungen enthalten spezifische Handhabungs- und Leistungsinformationen für Analysegeräte/Test und ergänzen die Informationen in dieser Gebrauchsanweisung.

## QUALITÄTSKONTROLLE:

Die Verwendung von Qualitätskontrollplasmen dient der Validierung der Methodenkonformität und der Homogenität zwischen den Tests für eine bestimmte Charge von Reagenzien.

Gemäß guter Laborpraxis ist bei jeder Testserie eine Qualitätskontrolle durchzuführen, um die erhaltenen Ergebnisse zu überprüfen. Vorzugsweise bei jeder Testserie, zumindest aber bei Chargenwechsel, Wartungsarbeiten am Analysengerät oder wenn die Kontrollen außerhalb des Vertrauensbereichs für die Methode liegen, muss eine neue Kalibrationskurve erstelt werden.

Jedes Labor muss die Richtigkeit der Zielwerte und Vertrauensbereiche unter den eigenen Testbedingungen im Analysesystem überprüfen.

#### ERGEBNISSE:

- Die DiXa-I-Konzentration (ng/mL) in der Probe wird bei Verwendung der Standardverdünnung von der Kalibrationskurve abgelesen.
- Die Intervariabilität der Chargen, gemessen an 3 Chargen, beträgt: %CV = 16%
- Die Ergebnisse sind orientiert am klinischen und biologischen Zustand des Patienten zu interpretieren.

## EINSCHRÄNKUNGEN DES TESTS:

- Um eine optimale Testleistung zu gewährleisten und die Spezifikationen zu erfüllen, sollten die technischen Anweisungen von HYPHEN BioMed sorgfältig beachtet werden.
- Jegliches nicht klare oder Anzeichen von Kontamination aufweisende Reagenz muss verworfen werden.
- Alle verdächtigen Proben oder Proben mit Anzeichen für Aktivierung müssen verworfen werden.
- Proben mit hoher Konzentration können in gepooltem Normalplasma vorverdünnt werden. Die gemessenen Konzentrationen sind dann mit dem komplementären Verdünnungsfaktor zu multiplizieren.
- Anwenderdefinierte Änderungen werden von HYPHEN BioMed nicht unterstützt, da sie die Systemleistung und die Testergebnisse beeinträchtigen können. Der Anwender ist für die Validierung jeglicher Änderungen dieser Anweisungen oder der Verwendung der Reagenzien in anderen Analysegeräten als denen verantwortlich, die in HYPHEN Biomed Anwendungsanleitungen oder dieser Gebrauchsanweisung angegeben sind.
- Es wird berichtet, dass kommerzielle Anti-FXa-Aktivitätstests nach der Verabreichung von Andexanet alfa für die Messung der Anti-FXa-Aktivität ungeeignet sind12,13. In diesen Tests kommt es zur Dissoziation des FXa-Inhibitors von Andexanet alfa. Dies führt zur Ermittlung fälschlicherweise erhöhter Anti-FXa-Aktivitätsniveaus und somit zu einer erheblichen Unterschätzung der Aufhebungsaktivität von Andexanet alfa. Es wurden keine Daten unter Verwendung des BIOPHEN™ DiXal Tests ermittelt.

#### ERWARTETE WERTE:

Apixaban, Rivaroxaban und Edoxaban sind im normalen Plasma nicht vorhanden. Für jedes Anti-Xa-Medikament sind Normalbereich, therapeutischer Bereich und Blutungsrisikobereich anhand der geltenden lokalen Empfehlungen festzulegen.

### LEISTUNGSMERKMALE:

Leistungsstudien wurden wie in den CLSI-Leitlinien beschrieben durchgeführt. Die folgenden Leistungsdaten stellen typische Ergebnisse dar und sind nicht als Spezifikationen für BIOPHEN™ DiXal anzusehen.

Mathematische Analysen wurden mithilfe validierter Statistiksoftware in Übereinstimmung mit CLSI-Leitlinien durchgeführt.

Alle Leistungsmerkmale werden in den entsprechenden Anwendungsanleitungen der Analysegeräte dokumentiert.

#### Analytikleistung

## Messbereich

Der Messbereich wird vom verwendeten Analysesystem definiert und in den entsprechenden Anwendungsanleitungen der Analysesysteme dokumentiert. Präzision

Präzisionsstudien wurden mittels Laborkontrollen und dotiertem gepooltem Plasma durchgeführt. Der Variationskoeffizient (CV) für alle Proben beträgt weniger als 8,0 % für Wiederholbarkeit, weniger als 10,0 % für Reproduzierbarkeit und weniger als 10,0 % für innerhalb des Labors. Die Präzision wird in den entsprechenden Anwendungsrichtlinien der Instrumente dokumentiert.

### Interferierende Substanzen

Interferenzen werden vom verwendeten Analysesystem definiert und in den entsprechenden Anwendungsanleitungen der Analysesysteme dokumentiert. Infolge des Testprinzips ist keine Interferenz durch Gerinnungsfaktoren wie Faktor II oder Faktor X zu erwarten. Der Test ist vollkommen unempfindlich gegenüber Heparinen (UFH und LMWH) bis zu 2 IE/mL.

## Klinische Leistung

Übereinstimmung

	ACL-TOP® Familie				
Analyt	Lineare Regression	r	Referenz/Vergleichsmethode		
Apixaban	y = 0.90 x + 3.95	0,996	HemosIL <sup>®</sup> Liquid Anti-Xa		
Rivaroxaban	y = 1,18 x + 0,54	0,987	HemosIL® Liquid Anti-Xa		

	STA-R <sup>®</sup> Familie			
Analyt	Lineare Regression	r	Referenz/Vergleichsmethode	
Edoxaban	y = 0.90 x + 9.15	0,972	STA® - Liquid Anti-Xa	

Sens	itivit	ät/Si	pezif	ität

	ACL-TOP® Familie				
Analyt	Sensitivität	Spezifizität	LR+	LR-	Fläche unter der Kurve ROC
Apixaban	1,000	0,966	23,6	0,0	1,000
Rivaroxaban	1,000	0,942	17,3	0,0	1,000

	STA-R <sup>®</sup> Familie				
Analyt	Sensitivität Spezifizität		LR+	LR-	Fläche unter der Kurve ROC
Edoxaban	1,000	0,984	62,5	0,0	1,000

LR+: Wahrscheinlichkeitsverhältnis+ LR-: Wahrscheinlichkeitsverhältnis-

## LITERATURHINWEISE:

- Gosselin, R. C. et al. An update on laboratory assessment for direct oral anticoagulants (DOACs). Int J Lab Hematol (2019).

  Samuelson, B. T. et al. Laboratory Assessment of the Anticoagulant Activity of
- Direct Oral Anticoagulants: A Systematic Review. Chest (2017)
- Douxfils, J. et al. Laboratory testing in patients treated with direct oral anticoagulants: a practical guide for clinicians. J Thromb Haemost (2018).
- Cuker, A. Laboratory measurement of the non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: selecting the optimal assay based on drug, assay availability, and clinical indication. J Thromb Thrombolysis (2016).
- Witt, D. M. et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: optimal management of anticoagulation therapy. Blood (2018).
- Levy, J. H. et al. When and how to use antidotes for the reversal of direct oral anticoagulants: guidance from the SSC of the ISTH. J Thromb Haemost (2016). Douxfils 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).
- 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. (2015).
- CLSI Document H21-A5: "Collection, transport, and processing of blood specimens for testing plasma -based coagulation assays and molecular hemostasis assays; approved guideline" (2008).

  Douxfils J. et al. Non-VKA Oral Anticoagulants: Accurate Measurement of Plasma
- Drug. BioMed Research International (2015).
- Gosselin R.C. et al. International Council for Standardization in Haematology (ICSH) Recommendations for Laboratory Measurement of Direct Oral Anticoagulants. Thromb Haemost. 2018.
- Commercial anti-FXa activity assays are unsuitable for measuring anti-FXa activity following administration of andexanet alfa. European Medicine Agency [Internet]. [cited 2020 Jun https://www.ema.europa.eu/en/medicines/dhpc/ondexxya-andexanetalfacommercial-anti-fxa-activity-assays-are-unsuitable-measuring-anti-fxa
- Tomoda H. et al. Andexanet Alfa for Bleeding with Factor Xa Inhibitors. NEngl J Med. 2019.

Elektronische Gebrauchsanweisungen (andere Sprachen) sind verfügbar unter

Wenden Sie sich für den Kundendienst oder Anwendungsanleitungen bitte an Ihren Anbieter oder Händler vor Ort (siehe www.hyphen-biomed.com)

Änderungen im Vergleich zur vorherigen Version.

Die folgenden Symbole sind auf der Produktkennzeichnung zu sehen:

