



BIOPHEN™ AT anti-(h)-Xa LRT

REF 221123 R1 R2 3 Flaschen x 3 mL

REF 221127 R1 R2 4 Flaschen x 7,5 mL



Vertrieb und Support:
CooChrom 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: 11-2024

VERWENDUNGSZWECK:

Chromogener Anti-Faktor-Xa-Test zur quantitativen *In-vitro*-Bestimmung der Antithrombin(AT)-Aktivität in humanem Citratplasma mithilfe einer automatisierten Methode. Dieser Test unterstützt bei der Diagnose eines angeborenen oder erworbenen AT-Mangels.

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

ZUSAMMENFASSUNG UND ERKLÄRUNG:

Technisch¹:

AT ist der wichtigste physiologische Inhibitor der Gerinnung. AT hemmt unterschiedliche Serinesterasen der Gerinnung, vor allem Thrombin, Faktor Xa (FXa) und Faktor IXa (FIXa). Antithrombin reguliert den Ablauf der Gerinnung und verhindert die Bildung von Thrombosen. Die Komplexbildung mit Heparin macht Antithrombin zu einem wirksamen und schnellen Inhibitor. der Serinesterasen der Gerinnung.

Klinisch²⁻⁵:

Spontane thrombotische Ereignisse werden in Anwesenheit angeborener Antithrombinmängel beobachtet. Diese angeborenen Mängel werden in 4 Gruppen unterteilt.

Die AT-Konzentration ist bei Neugeborenen und in verschiedenen Situationen wie Schwangerschaft, Lebererkrankungen, disseminierter intravasaler Gerinnung (DIC) und bestimmten Therapien verringert.

Die Messung der AT-Anti-Xa-Aktivität im humanen Plasma dient als Hilfsmittel zur Diagnose von angeborenen oder erworbenen AT-Mängeln.

TESTPRINZIP:

Der BIOPHEN™ AT anti-(h)-Xa LRT Test ist eine kinetische Methode, die auf der Hemmung einer konstanten Menge zugesetztem Faktor Xa durch AT bei Vorhandensein von Heparin basiert. Das verbleibende FXa wird dann durch seine amydotische Aktivität an einem FXa-spezifischen chromogenen Substrat (Sxa-11-65) gemessen, das pNA freisetzt. Die Menge der gebildeten pNA ist umgekehrt proportional zur AT-Konzentration im untersuchten Plasma.

Aufgrund der Unempfindlichkeit des Tests gegenüber Heparin in den üblichen Konzentrationen können Plasmen von Patienten unter Heparintherapie getestet werden.

REAGENZIEN:

R1 **Humaner Faktor Xa** in etwa 7 IE/mL, pH etwa 7,85, Flüssigreagenz. Enthält UFH in etwa 1 IE/mL, BSA, Konservierungsmittel und Stabilisatoren.

R2 **chromogenes Faktor Xa-Substrat**, spezifisch für Faktor Xa (11-65) in etwa 2 mg/mL, Flüssigreagenz. Enthält ein Gemisch aus 5-Chloro-2-methyl-4-isothiazolin-3-one und 2-Methyl-2H-isothiazolin-3-one (3:1), Konservierungsmittel und Stabilisatoren.

Warnhinweis! H317 Kann allergische Hautreaktionen verursachen. (Hautsensibilisierung Kategorie 1).

WARNHINWEISE UND VORSICHTSMASSNAHMEN:

- 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 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.
- Bitte beachten Sie das auf www.hyphen-biomed.com abrufbare Sicherheitsdatenblatt (SDB).
- Bei der Abfallentsorgung sind die geltenden lokalen Entsorgungsrichtlinien zu befolgen.
- P280: Schutzhandschuhe/Schutzkleidung/Augenschutz/Gesichtsschutz/Gehörschutz tragen.
- P302+P352: BEI BERÜHRUNG MIT DER HAUT: Mit viel Wasser und Seife waschen.
- P333+P313: Bei Hautreizung oder -ausschlag: Ärztlichen Rat einholen/ärztliche Hilfe hinzuziehen.
- P362+P364: Kontaminierte Kleidung ausziehen und vor erneutem Tragen waschen.
- Nur Reagenzien aus Packungen mit identischer Chargennummer verwenden.
- Die Zusammenfassung von Sicherheit und Leistung (SSP) ist in der europäischen Datenbank für Medizinprodukte verfügbar (siehe öffentliche Eudamed-Website: <https://ec.europa.eu/tools/eudamed> oder auf Anfrage bei HYPHEN BioMed).

- Jeglicher schwerwiegende Vorfall, der im Zusammenhang mit dem Produkt aufgetreten ist, muss dem Hersteller und der zuständigen Behörde des europäischen Mitgliedstaates gemeldet werden, in dem der Anwender und/oder der Patient seinen Wohnsitz hat.

VORBEREITUNG DER REAGENZIEN:

R1 **R2** Die Reagenzien sind gebrauchsfertig. Unter Vermeidung von Schaumbildung gut durchmischen (Produktviskosität beachten) 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** Stabilität der geschlossen gelagerten Reagenzien nach dem Öffnen unter der Voraussetzung, dass diese nicht kontaminiert wurden und keine Verdunstung erfolgte:

- 90 Tage bei 2-8 °C.
- Nicht einfrieren.
- 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 KIT ENHALTEN SIND:

- Imidazole buffer (AR021B / AR021K / AR021L / AR021M / AR021N) oder Hemostasis Hepes Buffer (AR033K / AR033L / AR033M / AR033N). Für alle durchgeführten Verdünnungen muss der gleiche Puffer verwendet werden.
- Spezifische Kalibratoren und Kontrollplasmen:

| Produktbezeichnung | Referenz |
|----------------------------------|----------|
| BIOPHEN™ Plasma Calibrator | 222101 |
| BIOPHEN™ Normal Control Plasma | 223201 |
| BIOPHEN™ Abnormal Control Plasma | 223301 |

- Automatische Analysensysteme für chromogene Tests, wie: CS-Serie, CN-Serie, STA-R® Familie, ACL-TOP® Familie.
- Labormaterial.

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.

RÜCKVERFOLGBARKEIT:

Rückführbarkeitszertifikate und Gebrauchsanweisungen für die oben genannten Kalibratoren und Kontrollen sind auf der Website von HYPHEN BioMed verfügbar. Weitere Informationen finden Sie in der Gebrauchsanweisung für die oben genannten Kalibratoren und Kontrollen.

PROBENGEWINNUNG UND -VORBEREITUNG:

Probenentnahme, Vorbereitung und Lagerung des plättchenarmen Plasmas (PPP) sollten gemäß Laborverfahren oder anderen validierten Methoden durchgeführt werden⁵⁻⁷.

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

Gemäß CLSI H21-A5⁵ und Studien⁷:

- Das Plasma sollte nicht länger als 4 Stunden bei Raumtemperatur aufbewahrt werden.
- 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 erfolgen.

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

ERGEBNISSE:

- Die AT-Konzentration (%) in der Probe wird bei Verwendung der Standardverdünnung direkt von der Kalibrationskurve abgelesen (angegeben in IE/mL oder %, wenn $100\% = 100 \text{ IE/dL} = 1 \text{ IE/mL}$).
- Die Intervariabilität der Chargen, gemessen an 3 Chargen, beträgt: % CV < 2 %
- Die Ergebnisse sind orientiert am klinischen und biologischen Zustand des Patienten und anderen Befunden 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 Reagens muss verworfen werden.
- Alle verdächtigen Proben oder Proben mit Anzeichen für Aktivierung müssen verworfen werden.
- 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.
- Da dieser Test auf einer anti-Xa-Methode basiert, ist keine Beeinflussung durch Heparin-Kofaktor II, α_2 -macroglobulin oder α_1 -Antitrypsin zu erwarten^{2,4,8}.
- Verschiedene Behandlungen (z. B. Antikoagulanzen wie direkte Faktor-Xa-Inhibitoren (DOAK)) können das Ergebnis beeinflussen.⁵
- Die Messung von AT in einigen Varianten kann bei der Untersuchung mit den verschiedenen AT-Aktivitätstests Schwankungen aufweisen. Je nach Variante (und Behandlung) wird von Diskrepanzen zwischen der AT-Aktivität bei Anti-IIa- und Anti-Xa-Tests sowie von sehr seltenen normalen Ergebnissen berichtet.⁵
- Eine Laboranalyse von AT zur Bestimmung eines genetischen Mangels sollte nicht durchgeführt werden, wenn pathologische oder pharmakologische Interferenzen oder präanalytische Bedingungen ein falsches oder unterschätztes Ergebnis verursachen könnten.⁵
- Zusätzliche Untersuchungen bei unerwarteten oder abnormalen Ergebnissen sollten je nach klinischem Kontext in Betracht gezogen werden.⁵ Ein Antithrombin-Antigentest (z. B. LIAPHEN™ Antithrombin 120002- 120008) könnte zur Charakterisierung eines AT-Mangels durchgeführt werden, ebenso wie ein Test zur Bestimmung der progressiven Antithrombinaktivität.

ERWARTETE WERTE:

Das Referenzintervall, das bei gesunden erwachsenen Probanden in einer internen Studie für die CS-Serie (n=154), STA-R®-Familie (n=147), ACL-TOP®-Familie (n=154) und die CN-Serie (n=146) ermittelt wurde, lag zwischen 83 und 121 %, 83 und 123 %, 83 und 120 % bzw. 81 und 123 % (Zentral 90 %, 95. Perzentil)¹¹. Jedes Labor muss jedoch seinen eigenen Normalbereich bestimmen.

Für jedes Analysegerät wurde eine Normalbereichsstudie durchgeführt, die in den jeweiligen Anwendungsanleitungen der Analysegeräte dokumentiert ist.

LEISTUNGSMERKMALE:

Leistungsstudien wurden wie in den CLSI-Leitlinien beschrieben durchgeführt. Die folgenden Leistungsdaten stellen typische Ergebnisse dar und sind nicht als Spezifikationen für BIOPHEN™ AT anti-(h)-Xa LRT 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.

Genauigkeit

Genauigkeitsstudien wurden mittels Laborkontrollen und gepooltem Plasma durchgeführt.

Richtigkeit: Die Verzerrung bei allen Stichproben beträgt weniger als 17 %.

Präzision: Der Variationskoeffizient (CV) für alle Proben beträgt weniger als 7 % für Wiederholbarkeit, weniger als 100 % für Reproduzierbarkeit und weniger als 10 % 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.

Klinische Leistung

Übereinstimmung

| ACL-TOP® Familie | | | | |
|------------------|-----|--------------------|-------|------------------------------|
| Analyt | n | Lineare Regression | r | Referenz/Vergleichsmethode |
| AT | 144 | $y = 5,97 + 1,00x$ | 0,972 | HemosIL® Liquid Antithrombin |

Sensitivität/Spezifität

| ACL-TOP® Familie | | | | | |
|------------------|-----|--------------|------------|------------------------------|------|
| Analyt | n | Sensitivität | Spezifität | Fläche unter der Kurve (ROC) | |
| AT | 144 | 0,96 | 1,00 | 0,999 | |
| Analyt | n | PPV | NPV | LR+ | LR- |
| AT | 144 | 96 % | 94 % | 21,2 | 0,06 |

PPV: Prädiktiver Wert eines positiven Ergebnisses LR+: Likelihood Ratio +

NPV: Prädiktiver Wert eines negativen Ergebnisses LR-: Likelihood Ratio -

LITERATURHINWEISE:

- Mann K.G. Biochemistry and Physiology of blood coagulation. Thrombosis and Haemostasis. 1999.
- Patnaik MM and Moll S. Inherited antithrombin deficiency: a review. Haemophilia. 2008.
- Amiral J and Seghatchian J. Revisiting antithrombin in health and disease, congenital deficiencies and genetic variants, and laboratory studies on α and β forms. Transfus Apher Sci. 2018.
- Khor B and Van Cott EM. Laboratory tests for antithrombin deficiency. American Journal of Hematology. 2010.
- Van Cott E.M *et al.* Recommendations for clinical laboratory testing for antithrombin deficiency; Communication from the SSC of the ISTH. J Thromb Haemost 2020.
- CLSI Document H21-A5: "Collection, transport, and processing of blood specimens for testing plasma-based coagulation assays and molecular hemostasis assays; approved guideline". 2008
- Ieko M. *et al.* Expert consensus regarding standardization of sample preparation for clotting time assays. Int J Hematol. 2020
- Odegard O R *et al.* Heparin cofactor activity measured with an amidolytic method. Thromb res 6. 1975.

E-Gebrauchsanweisungen und SDB (andere Sprachen) sind verfügbar unter www.hyphen-biomed.com.

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

Die folgenden Symbole sind auf der Produktkennzeichnung zu sehen:

| | | |
|---|--|---|
| REF Katalognummer | LOT Chargencode | IVD In-vitro-Diagnostikum |
| Rx Numerische < x > Identifikation des Reagens | Siehe Gebrauchsanweisung | WHO STD WHO-Standardcode |
| Temperaturgrenzwert | Hersteller | JJJJ-MM-TT Verwendbar bis |
| CE CE-Kennzeichnung der Konformität mit der ID-Nummer der benannten Stelle | Rekonstitutionsvolumen | CONTENTS Inhalt |
| Cx Numerische < x > Identifikation der Kontrolle | Siehe Anweisungen zur Methode in der Anwendungsanleitung | CONTAINS Enthält |
| EXP Verfalldatum | Ausreichend für <n> Prüfungen | UNIT Messeinheit |
| TARGET VALUE Zielwert | Vor Sonnenlicht und Hitze schützen | CALx Numerische < x > Identifikation des Kalibrators |
| UDI Eindeutige Geräteerkennung | Enthält biologisches Material tierischen Ursprungs | Enthält humanes Blut oder Plasmaderivate |
| DANGER Gefahrenhinweis | WARNING Warnung | UKCA-Kennzeichnung der Konformität |
| CONTROL + Positivkontrolle | CONTROL - Negativkontrolle | Biologische Risiken |
| ACCEPTANCE RANGE Vertrauensbereich. | | |