



# BIOPHEN™ Faktor IX

REF 221801	R1	R2	R3	2x1 mL,	R4	2x15 mL
REF 221802	R1	R2	R3	2x2.5 mL,	R4	2x25 mL
REF 221806	R1	R2	R3	2x6 mL,	R4	4x25 mL

Testkit zur chromogenen Bestimmung der

Faktor IX-Aktivität in Plasma oder therapeutischen Konzentraten



**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™ Faktor IX ist ein Testkit zur chromogenen *in-vitro*-Bestimmung der Faktor IX-Aktivität (FIX) in humanem Citratplasma oder Faktor IX (FIX)-Konzentraten mit automatisierten oder manuellen Methoden.

### ZUSAMMENFASSUNG:

#### Technisch:

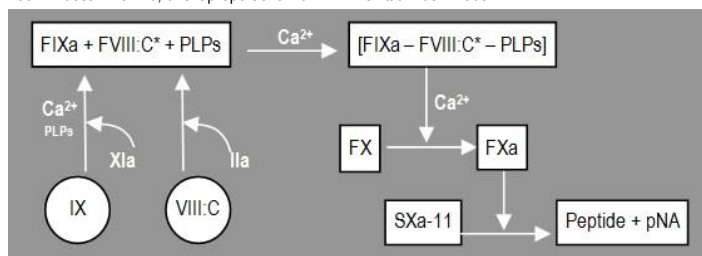
FIX ist ein Vitamin K-abhängiges Glykoprotein, das an der mittleren Phase der Blutgerinnung beteiligt ist und in humanem Normalplasma in einer Konzentration von 4 bis 5 µg/ml vorliegt.<sup>1</sup> Nach Aktivierung durch FXIa in Gegenwart von Ca<sup>2+</sup> bildet FIXa einen Enzymkomplex mit Thrombin-aktiviertem FVIII:C, der in Gegenwart von Ca<sup>2+</sup> und PLPs FX zu FXa aktiviert.<sup>2</sup> Der Testkit BIOPHEN™ Faktor IX dient der Bestimmung der Faktor IX-Aktivität in Plasma oder therapeutischen Konzentraten.<sup>3,4</sup>

#### Klinisch:

Ein FIX (oder antihämophiler Faktor B)-Mangel führt zur angeborenen Gerinnungsstörung Hämophilie B.<sup>5,6,7,8,9</sup> Verringerte Faktor IX-Konzentrationen sind bei Therapie mit Vitamin K-Antagonisten oder bei Erkrankungen der Leber, Zirrhose oder disseminierter intravasaler Koagulopathie (DIC) zu beobachten. Erhöhte Plasmaspiegel können einen Indikator für erhöhtes Thromboserisiko darstellen.<sup>10</sup>

### TESTPRINZIP:

BIOPHEN™ Faktor IX ist ein Testkit zur chromogenen Bestimmung der FIX-Aktivität. In Gegenwart von Thrombin (FIIa), Phospholipiden (PLPs) und Calcium (Ca<sup>2+</sup>) wird zunächst der in der Probe vorhandene FIX durch Faktor XIa (FXIa), der dem Testansatz in konstanter und überschüssiger Menge zugegeben wird, zu Faktor IXa (FIXa) aktiviert. Darauf bildet FIXa einen Enzymkomplex mit Thrombin-aktiviertem Faktor VIII:C (FVIII:C\*), der ebenfalls in konstanter und überschüssiger Menge zugegeben wird. In Gegenwart von PLPs und Ca<sup>2+</sup> aktiviert dieser Enzymkomplex schließlich ebenfalls in konstanter und überschüssiger Menge vorhandenen Faktor X (FX) zu Faktor Xa (FXa), der das FXa-spezifische chromogene Substrat SXa-11 spaltet. Da die gebildete Menge an FXa direkt abhängig von der Menge an FIX in der Probe ist, die den limitierenden Faktor im Testansatz darstellt, ist die bei der Spaltung von SXa-11 freigesetzte Menge an para-Nitroanilin (pNA), die durch Messung der Farbentwicklung bei 405 nm bestimmt wird, direkt proportional zur FIX-Aktivität in der Probe.



### IM TESTKIT ENTHALTENE REAGENZIEN:

- R1 FX(h)-FVIII:C:** Humaner FX und humaner FVIII:C, lyophilisiert. Enthält Calciumchlorid Dihydrat, Kupfersulfat, einen Fibrinpolymerisations-Inhibitor und Stabilisatoren.
- R2 Aktivierungsreagenz:** Lyophilisiert. Enthält eine konstante und optimierte Menge an humanem Faktor XIa, humanes Thrombin, Calciumchlorid Dihydrat, Imidazol, synthetische PLPs und Stabilisatoren.
- R3 Substrat:** Lyophilisiert. FXa-spezifisches chromogenes Substrat SXa-11. Enthält einen FXIa-Inhibitor.
- R4 Puffer:** Tris-BSA-Puffer. Enthält 1% BSA, PEG, FVIII:C-Stabilisatoren und eine geringe Menge an Natriumazid (0,9 g/L).

REF 221801 → R1 R2 R3 2 Flaschen mit je 1 mL  
R4 2 Flaschen mit je 15 mL

REF 221802 → R1 R2 R3 2 Flaschen mit je 2,5 mL  
R4 2 Flaschen mit je 25 mL

REF 221806 → R1 R2 R3 2 Flaschen mit je 6 mL  
R4 4 Flaschen mit je 25 mL

### ANMERKUNGEN UND WARNHINWEISE:

- Für die Herstellung der Reagenzien wird Material menschlichen und tierischen Ursprungs verwendet. Aus humanem Plasma gewonnenes Material wurde mit validierten Methoden auf HIV-Antikörper, HBs-Ag und HCV-Antikörper untersucht und für negativ befunden. Kein Test kann jedoch die Abwesenheit von Infektionserregern mit absoluter Sicherheit garantieren. Sämtliche Produkte biologischen Ursprungs müssen deshalb mit allen erforderlichen Vorsichtsmaßnahmen und als potenziell infektiös gehandhabt werden.
- Natriumazid kann mit Blei- bzw. Kupferarmaturen unter Bildung explosiver Verbindungen reagieren.
- Bei Entsorgung sind die lokalen Richtlinien zu befolgen.
- Nur Reagenzien aus Packungen mit identischer Chargennummer verwenden.
- Stabilitätsstudien haben gezeigt, dass die Packungen ohne Beeinträchtigung bei Raumtemperatur versendet werden können.
- Zur *in-vitro*-Diagnostik in professionellem Laborgebrauch.

### VORBEREITUNG DER REAGENZIEN:

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

R1 R2 R3 Den Inhalt jeder Flasche rekonstituieren mit exakt:

REF 221801 → R1 R2 R3 1 mL aqua dest.

REF 221802 → R1 R2 R3 2,5 mL aqua dest.

REF 221806 → R1 R2 R3 6 mL aqua dest.

Bis zur **vollständigen Auflösung** des Inhalts (es ist sicher zu stellen, dass sich keine Feststoffe mehr am Flaschenboden von R3 befinden) gut durchmischen und dabei Schaumbildung vermeiden, gemäß Applikationsanleitung auf den Gerinnungsautomaten laden.

*Manuelle Methode:* 30 Minuten bei Raumtemperatur (18-25°C) inkubieren. Den Inhalt vor jedem Gebrauch homogenisieren.

R4 Gebrauchsfertig. Durchmischen und gemäß Applikationsanleitung auf den Gerinnungsautomaten laden.

*Manuelle Methode:* 30 Minuten bei Raumtemperatur (18-25°C) inkubieren. Den Inhalt vor jedem Gebrauch homogenisieren.

### LAGERUNG UND STABILITÄT:

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

REF 221802 / 221806:

R1 R2 Stabilität des geschlossen gelagerten Reagenz nach Rekonstitution unter der Voraussetzung, dass dieses nicht kontaminiert wurde und keine Verdunstung erfolgte:

- 24 Stunden bei 2-8°C
- 8 Stunden bei Raumtemperatur (18-25°C)
- 2 Monate bei ≤ -20°C\*
- On Board-Stabilität – siehe gerätespezifische Applikation

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

- 1 Monat bei 2-8°C
- 7 Tage bei Raumtemperatur (18-25°C)
- 2 Monate bei ≤ -20°C\*
- On Board-Stabilität – siehe gerätespezifische Applikation

\*Kann einmalig bei 37°C aufgetaut werden und muss umgehend verwendet werden.

REF 221801:

R1 R2 R3 Stabilität des geschlossen gelagerten Reagenz nach Rekonstitution unter der Voraussetzung, dass dieses nicht kontaminiert wurde und keine Verdunstung erfolgte:

- 24 Stunden bei 2-8°C
- 8 Stunden bei Raumtemperatur (18-25°C)
- On Board-Stabilität – siehe gerätespezifische Applikation

REF 221801 / 221802 / 221806:

R4 In der Originalflasche bei 2-8°C gelagert ist das Reagenz unter der Voraussetzung, dass dieses nicht kontaminiert wurde und keine Verdunstung erfolgte, bis zu dem auf dem Etikett aufgedruckten Verfalldatum stabil.

Eine Gelbfärbung des Substrats deutet auf Kontamination hin. Die betroffene Flasche muss entsorgt und eine neue verwendet werden.

### ERFORDERLICHE MATERIALIEN, DIE NICHT IM TESTKIT ENTHALTEN SIND:

#### Reagenzien:

- Aqua dest.
- Endpunkt-Methode: Essigsäure (20%) oder Zitronensäure (2%).
- Referenzmaterial zur FIX-Bestimmung in therapeutischen Konzentraten (international oder intern)
- Kalibrationsplasma (z.B. BIOPHEN™ Kalibrationsplasma, Art.Nr. 222101) oder sonstiges Referenzmaterial (interner oder internationaler Standard) mit bekannter FIX-Aktivität.
- Normal- und Abnormalkontrollplasmen (z.B. BIOPHEN™ Kontrollplasma „Normal“, Art.Nr. 223201, und BIOPHEN™ Kontrollplasma „Abnormal“, Art.Nr. 223301)
- Für eine Kalibration im niedrigen Bereich ist der Kalibrator in FIX-Mangelplasma zu verdünnen (Art.Nr. DP050A / DP050K)

Außerdem ist die spezifische Applikationsanleitung des verwendeten Gerinnungsautomaten zu beachten.

#### Geräte:

- Spektrophotometer oder Gerinnungsautomat für chromogene Tests
- Stoppuhr, kalibrierte Pipetten

### PROBENGEWINNUNG:

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. Die Gewinnung und Lagerung der Proben hat gemäß aktuellen lokalen Vorschriften zu erfolgen (Vorschriften für die Probengewinnung, -handhabung und -lagerung sind im CLSI-Dokument H21-A5<sup>11</sup> veröffentlicht). In Bezug auf die Lagerung des Plasmas sind die Referenzen zu beachten.<sup>12</sup>

### TESTDURCHFÜHRUNG:

Der Testkit BIOPHEN™ Faktor IX kann sowohl als automatisierbare kinetische Methode wie auch als manuelle Endpunktmethode durchgeführt werden. Der Test wird bei einer kontrollierten Temperatur von 37°C durchgeführt und die Farbentwicklung bei 405 nm gemessen. Für die automatisierte Durchführung sind Applikationsanleitungen für die gängigsten Gerinnungsautomaten auf Anfrage erhältlich. Die gerätespezifische Applikation und die spezifischen Vorsichtsmaßnahmen des jeweiligen Gerinnungsautomaten sind zu beachten.

#### Testmethode:

1. Die Kalibratoren und Kontrollen sind anhand der spezifischen Packungsbeilagen zu rekonstituieren. Um die Kalibrationskurve zu erstellen, sind die Kalibratoren mit **[R4]** wie in der unten stehenden Tabelle beschrieben zu verdünnen („C“ definiert die FIX-Konzentration).

**Hoher Messbereich (5 bis 200%):** Bei Erstellung der Kalibrationskurve mit einem kommerziell verfügbaren Kalibrationsplasma (z.B. BIOPHEN™ Kalibrationsplasma, Art.Nr. 222101) entspricht eine Verdünnung von 1:100 der bekannten FIX-Aktivität von „C“ und eine Verdünnung von 1:50 dem Doppelten dieser Aktivität. Für ein Kalibrationsplasma mit einem Titer von C erhält man die FIX-Aktivität von 200% (unter Testbedingungen) durch Verdünnung des Kalibrationsplasmas mit dem Faktor **50x C:100**.

Die Kalibrationskurve kann auch unter Verwendung von gepooltem Normal-Citratplasma (mindestens 30 normale Spender beider Geschlechter, zwischen 18 und 55 Jahre alt, ohne bekannte Behandlung oder Erkrankungen), das per Definition einen FIX-Titer von 100% hat, erstellt werden. Der Test sieht eine 1:100-Verdünnung vor, die per Definition einer FIX-Aktivität von 100% entspricht. Die Kalibrationskurve reicht von **5 bis 200% FIX**. Eine 1:50-Verdünnung in **[R4]** entspricht somit 200% FIX.

Es sind 2 mL der 1:50-Verdünnung des gepoolten Normalplasmas oder einer **50x C:100**-Verdünnung des FIX-Kalibrationsplasmas vorzubereiten (C1). Diese Ausgangslösung hat einen FIX-Titer von 200%. Durch serielle Verdünnung der Ausgangslösung wird die folgende Kalibrationskurve erstellt:

Kalibrator	C1	C2	C3	C4	C5	0
FIX (%)	200	100	50	25	5	0
FIX-Kalibrator	1000 µL C1	500 µL C1	500 µL C2	500 µL C3	100 µL C4	0 µL
Puffer <b>[R4]</b>	0 µL	500 µL	500 µL	500 µL	400 µL	500 µL

Zur Messung der FIX-Aktivität in **FIX-Konzentraten** erfolgt die Kalibration mit internationalen bzw. internen Referenzstandards für FIX-Konzentrate. Unmittelbar vor der Kalibration wird der Referenzstandard mit **[R4]** auf eine FIX-Aktivität von **1 IE/mL bzw. 100%** vorverdünnt, anschließend erhält man mit einer Verdünnung von **1:50** eine Ausgangslösung mit einem Titer von **200% (2 IE/mL)**. Ausgehend davon werden Kalibrationslösungen wie in obiger Tabelle hergestellt.

**Niedriger Messbereich (0 bis 20%):** Die Kalibration wird mit gepooltem Normal-Citratplasma oder einem kommerziell erhältlichen Kalibrationsplasma mit bekannter FIX-Aktivität von „C“ durchgeführt. (z.B. BIOPHEN™ Kalibrationsplasma, Art.Nr. 222101). Für den niedrigen Messbereich sieht der Test eine Probenverdünnung von **1:20** vor. Unmittelbar vor der Kalibration ist das Plasma mit FIX-Mangelplasma (z.B. Art.Nr. DP050A/K) vorzuverdünnen, um eine FIX-Aktivität von 20% FIX zu erhalten (für das gepoolte Normalplasma ist der Verdünnungsfaktor **5** zu verwenden, für das Kalibrationsplasma beträgt er **5x C:100**). Für den niedrigen Messbereich sieht der Test eine Probenverdünnung von **1:20** vor. Die Kalibrationskurve erstreckt sich von 1 bis 20% FIX. Die **1:20**-Verdünnung mit **[R4]** entspricht einer FIX-Aktivität von **20%**. Durch serielle Verdünnung dieser Ausgangslösung werden weitere Kalibrationslösungen wie folgt vorbereitet:

FIX (%)	20	10	5	2,5	1	0
FIX-Kalibrator	500 µL	250 µL	125 µL	65 µL	25 µL	0 µL
Puffer <b>[R4]</b>	0	250 µL	375 µL	455 µL	475 µL	500 µL

Um die vollständige Leistung des Tests zu gewährleisten und den Abbau von FIX zu vermeiden, dürfen die Kalibratoren erst kurz vor Testdurchführung hergestellt werden.

2. Die Plasmaproben und Kontrollplasmen sind in **[R4]** zu verdünnen.

**Hoher Messbereich:** Proben und Kontrollen werden in einer **1:100**-Verdünnung gemessen. Bei therapeutischen Konzentrationen ist die Probe (hoher Messbereich) in **[R4]** vorzuverdünnen, dabei wird auf eine FIX-Konzentration von ca. 1 IE/mL abgezielt. Empfohlen wird, zunächst eine Vorverdünnung auf eine theoretische FIX-Konzentration zwischen 0,2 und 2 IE/mL und anschließend zur Testdurchführung eine 1:100-Verdünnung in **[R4]** durchzuführen. Die erwartete FIX-Konzentration liegt somit zwischen 20 und 200% (die gemessene Konzentration ist mit dem Vorverdünnungsfaktor zu multiplizieren).

**Niedriger Messbereich:** Proben und Kontrollen werden in einer **1:20**-Verdünnung gemessen.

Die Kalibrationskurve ist zu erstellen und mittels Qualitätskontrollen zu überprüfen. Verdünnte Proben sollten, wenn sie bei Raumtemperatur (18-25°C) gelagert werden, rasch getestet werden. Die exakten chargenspezifischen Werte der Kalibratoren und Kontrollen sind einem der Packung beiliegenden Datenblatt zu entnehmen.

3. In Mikrotiterplatten oder Teströhrchen, die jeweils bei 37°C präinkubiert sind, wird nach folgendem Schema zugegeben:

Reagenz	Mikrotiterplatte	Teströhrchen
In <b>[R4]</b> verdünnte Kalibrationslösungen, Kontrollen und Proben	50 µL	200 µL
<b>[R1]</b> FX(h)-FVIII:C präinkubiert bei 37°C	50 µL	200 µL
Mischen und für <b>2 min</b> bei 37°C inkubieren, danach		
<b>[R2]</b> Aktivierungsreagenz präinkubiert bei 37°C	50 µL	200 µL
Mischen und für <b>3 min</b> bei 37°C inkubieren, danach		
<b>[R3]</b> Substrat Sx-11 präinkubiert bei 37°C	50 µL	200 µL
Mischen und für <b>exakt 2 min</b> bei 37°C inkubieren		
Stoppen der Reaktion durch Zugabe von:		
Zitronensäure (2%)*	50 µL	200 µL
Mischen und die Absorption bei 405 nm gegen den jeweiligen Probenleerwert messen.		

\*Der Essigsäure (20%). Die Gelbfärbung ist für 2 Stunden stabil.

Der Probenleerwert wird durch Mischung der Reagenzien in umgekehrter Reihenfolge erzeugt, d.h.: Zitronensäure (2%), R3, R2, R1, verdünnte Probe. Die Absorption wird bei 405 nm (A405) gemessen und anschließend der Probenleerwert des Testes vom A405-Wert subtrahiert. Bei lipämischen, ikterischen oder hämolytierten Plasmen oder falls die Färbung des Plasmas von der gewöhnlichen Färbung abweicht, ist ein Probenleerwert durchzuführen. Bei der kinetischen Methode ist  $\Delta A_{405}$  anstelle von A405 zu verwenden.

#### Kinetische Methode:

Der Test kann automatisiert durch Messung der Veränderung der Absorption im Zeitraum von 10 bis 100 Sekunden nach Hinzufügen des Substrats ( $\Delta A_{405}$ ) durchgeführt werden. In diesem Fall muss die Testreaktion nicht gestoppt werden und der Probenleerwert wird automatisch berücksichtigt. Falls die verwendete Methode andere Reagenzvolumente als die oben beschriebenen erfordert, müssen die Verhältnisse der Reagenzkonzentrationen genau eingehalten werden, um den Erhalt der Leistungsmerkmale des Tests zu gewährleisten. Es liegt in der Verantwortung des Anwenders, alle Veränderungen und sämtliche Auswirkungen auf die Testergebnisse zu überprüfen.

#### KALIBRATION:

BIOPHEN™ Faktor IX kann für die Messung von FIX in humanem Plasma oder therapeutischen Konzentraten kalibriert werden. Entsprechende Kalibrationsplamen, die den Kalibrationsbereich abdecken, sind von HYPHEN BioMed erhältlich (siehe Abschnitt ERFORDERLICHE MATERIALIEN, DIE NICHT IM KIT ENTHALTEN SIND) und können für die Erstellung der Kalibrationskurve verwendet werden.

#### QUALITÄTSKONTROLLE:

Die Verwendung von Qualitätskontrollplasmen ermöglicht bei Verwendung der gleichen Reagenzcharge die Validierung der Kalibrationskurve 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 werden die gemessenen  $A_{450}$ - bzw.  $\Delta A_{450}$ -Werte der einzelnen Kalibrationslösungen auf der y-Achse (Ordinate) gegen die jeweiligen errechneten FIX-Aktivitäten auf der x-Achse (Abszisse) im bilogarithmischen Maßstab aufgetragen
- Sofern die Standardverdünnung verwendet wird, leitet sich die FIX-Konzentration in % in der Probe direkt von der Kalibrationskurve ab.
- Die Ergebnisse sind orientiert am klinischen und biologischen Zustand des Patienten zu interpretieren.
- Falls andere Verdünnungen genutzt wurden, wird die gemessene Konzentration mit dem entsprechenden Verdünnungsfaktor multipliziert.

#### EINSCHRÄNKUNGEN DES TESTES:

- Um eine optimale Leistung 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.

#### ERWARTETE WERTE:

Die normale FIX-Konzentration im Plasma liegt bei Erwachsenen gewöhnlich zwischen 73 und 167% (Sysmex CS-5100). Jedoch muss jedes Labor seinen eigenen Normbereich festlegen.

#### LEISTUNGSMERKMALE:

- Die untere Nachweisgrenze liegt bei < 2% im hohen Messbereich und < 0,5% im niedrigen Messbereich.
- Der Messbereich auf Sysmex CS-2000i liegt bei 1 bis 250% im hohen und 0,8 bis 30% im niedrigen Messbereich (sowie generell bei 5 bis 200% im hohen und 1 bis 20% im niedrigen Messbereich).
- Leistungsstudien wurden intern mit einer Produktcharge auf Sysmex CS-2000i durchgeführt. Sie wurden mittels Qualitätskontrollen des Labors über 20 Tage, mit 2 Läufen pro Tag und mit einer Wiederholung pro Lauf für jedes Kontrollniveau ausgewertet. Die folgenden Daten wurden erhalten:

Kontrolle	Hoher Messbereich								Niedriger Messbereich			
	Intra-Lauf				Inter-Lauf				Inter-Lauf			
	N	Mittelwert	SD	VK%	N	Mittelwert	SD	VK%	N	Mittelwert	SD	VK%
Normal	30	85,7	1,0	1,2	80	83,1	4,1	4,9	80	8,3	0,5	6,2
Abnormal	30	36,5	0,9	2,4	80	35,7	2,0	5,6	80	3,6	0,2	6,4

- Korrelation mit Referenzmethode (STA® C.K. PREST® auf STA-R vs. BIOPHEN™ Faktor IX auf Sysmex CS-5100):  $n = 102$ ,  $y = 0,97x - 0,10$ ,  $r = 0,983$
- Interferenzen:** Auf dem Sysmex CS-2000i (hoher Messbereich) wurde keine Beeinflussung des Testes durch Hämoglobin  $\leq 1000$  mg/dL, Bilirubin (F/C)  $\leq 60$  mg/dL, Heparin (UFH/LMWH)  $\leq 2$  IE/mL, Intralipid  $\leq 1000$  mg/dL, Apixaban  $\leq 50$  ng/mL und Dabigatran  $\leq 500$  ng/mL festgestellt. Es ist die spezifische Applikationsanleitung des verwendeten Gerinnselautomaten zu beachten.

#### LITERATUR:

- Lowe G.D.O. et al. Epidemiology of coagulation factors, inhibitors and activation markers: The third glasgow MONICA survey I. Illustrative reference ranges by age, sex and hormone use. British Journal of Haematology, 1997, 97, 775-784.
- Taran LD. "Factor IX of the blood coagulation system: a review", Biochemistry (Mosc.), 62(7):685-93, 1997
- Wagenvoort R. et al., "Development of a sensitive and rapid chromogenic FIX assay for clinical use", Haemostasis, 20(5): 276-88, 1990
- Bowyer A.E. et al. Role of chromogenic assays in haemophilia A and B diagnosis. Haemophilia. 2018; 1-6.
- Parekh VR. et al., "Immunological heterogeneity of haemophilia B: a multicentre study of 98 kindreds", Br J Haematol, 40(4):643-55, 1978.
- Orstavik KH. et al., "Detection of carriers of haemophilia B", Br J Haematol, 42(2):293-301, 1979.
- www.ncbi.nlm.nih.gov, OMIM, Haemophilia B, FIX deficiency, +306900, +134540, +134510, +134520.
- Kitchen S. et al. A computer-based model to assess costs associated with the use of factor VIII and factor IX one-stage and chromogenic activity assays. J Thromb Haemost 2016; 14: 757-764.
- Sorensen M.H. et al. Factor IX deficient plasma spiked with N9-GP behaves similarly to N9-GP post administration clinical samples in N9-GP ELISA and FIX activity assays. Haemophilia (2015), 21, 832-836.
- Van Hylckama Vlieg A. et al., "High levels of factor IX increase the risk of venous thrombosis", Blood, 95(12):3678-82, 2000.
- 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.
- 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]** H412: Schädlich für Wasserorganismen, mit langfristiger Wirkung

**[R2]** H314: Verursacht schwere Verätzungen der Haut und schwere Augenschäden  
H318: Verursacht schwere Augenschäden  
H360D: Kann das Kind im Mutterleib schädigen