



CEPHEN™ LS

REF CK521K R 6 Fläschchen x 1 mL
 REF CK522K R 6 Fläschchen x 2,5 mL

Deutsch, Revision:10-2025

VERWENDUNGSZWECK:

Gerinnungstest zur quantitativen In-vitro-Bestimmung der aktivierten partiellen Thromboplastin-Zeit (aPTT) in humanem Citratplasma mithilfe einer automatisierten Methode. Diese Methode unterstützt die Diagnostik und wird zum Screening von Patienten mit Verdacht auf Gerinnungsstörungen verwendet. In Kombination mit CEPHEN™ unterstützt diese Methode die Diagnose des Vorhandenseins von Lupus Antikoagulans (LA) bei Patienten mit Verdacht auf Antiphospholipid-Syndrom (APS).

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

ZUSAMMENFASSUNG UND ERKLÄRUNG:

Technisch:¹

Messung der Plasma-Rekalkifizierungszeit bei Vorhandensein der standardisierten aPTT-Reagenz (Phospholipide und Aktivator) in humanem Citratplasma als globaler Screening-Test zur Bestimmung der Aktivität der Gerinnungsfaktoren (II, V, X, VIII: C, IX, XI, XII) und von Fibrinogen.¹

Klinisch:²⁻⁹

Der aPTT ist ein Screening-Test zur Beurteilung von:

- Anomalie von Faktoren für den intrinsischen oder gemeinsamen Gerinnungsweg.
 - Anomalien oder erworbener Mangel durch übermäßigen Verbrauch der Gerinnungsfaktoren, Lebererkrankungen ...
 - Gerinnungshemmer wie LA oder Autoantikörper gegen Gerinnungsfaktoren.
- CEPHEN™ LS hat eine höhere Sensitivität gegenüber LA als CEPHEN™.

TESTPRINZIP:

CEPHEN™ LS ist ein aPTT-Reagenz (aktivierte partielle Thromboplastin-Zeit). Die Aktivierung des intrinsischen Gerinnungswegs wird in Citratplasma durch einen Aktivator (mikronisiertes Siliziumdioxid) und eine Mischung aus Sojabohnen und synthetischen Phospholipiden ausgelöst, und die Gerinnungszeit (CT) wird bei Vorhandensein von Calcium gemessen.¹

REAGENZIEN:

R aPTT, Aktivator (mikronisiertes Siliziumdioxid) mit einer Konzentration von etwa 1 g/L und Mischung aus Sojabohnen und synthetischen Phospholipiden, in flüssiger Form. Enthält Konservierungsmittel und Stabilisatoren.

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

WARNHINWEISE UND VORSICHTSMASSNAHMEN:

- 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 ansässig ist.
- Die Zusammenfassung von Sicherheit und Leistung (Summary of Safety and Performance, 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).

VORBEREITUNG DER REAGENZIEN:

R Reagenz ist gebrauchsfertig. Unter Vermeidung von Schaumbildung gut durchmischen und danach unter Beachtung des Applikationshandbuchs direkt in das Analysegerät laden.

Das Reagenz kann opaleszent sein und weißliche bis gräuliche Silikatsedimente enthalten, die sich nach dem Schütteln auflösen.

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.

R 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.
- **On-Board-Stabilität:** siehe spezifisches Applikationshandbuch.

ERFORDERLICHE, ABER NICHT MITGELIEFERT REAGENZIEN UND

MATERIALIEN:

Reagenzien:

- Destilliertes Wasser.
- Calcium Chloride 0.025M (AR001B/AR001K/AR001L).

Spezifische Kontrollplasmen:

Produktname	Artikelnummer
BIOPHEN™ Normal Control Plasma	223201
BIOPHEN™ Abnormal Control Plasma	223301
EASYPLASMA™ Control Set	225601
CI TROL 1 / CI TROL 2 / CI TROL 3*	291070 (SMN :10873821) / 291071 (SMN :10873822) / 291072 (SMN :10873823)
CONTROL PLASMA N*	ORKE415 (SMN :10873873)
CONTROL PLASMA P*	OUPZ175 (SMN :10873890)

* Sollwert für Kontrolle der Marke Sysmex bei CS-series und CN-series verfügbar

Für die LA-Exploration:

Produktname	Artikelnummer
CEPHEN™	CK511K / CK512K / CK515K / CK515L
LA Control Plasma	SC081K / SC082K / SC083K

- Automatisches Analysegerät für Gerinnungstests wie: CS-series, STA-R® Familie, ACL-TOP® Familie, CN-series, CA-series.
- 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 beabsichtigte Verwendungszweck nicht geändert wird.

RÜCKFÜHRBARKEIT:

Es gibt keine metrologische Kalibration für aPTT⁷ und LA-Tests; weitere Informationen finden Sie in den Gebrauchsanweisungen für die oben genannten Kontrollen.

PROBENENTNAHME UND -AUFBEREITUNG:

Die Entnahme, Aufbereitung und Lagerung von thrombozytenarmem Plasma (Platelet Poor Plasma; PPP) sollte nach Labor- oder anderen validierten Methoden erfolgen.³⁻⁷

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

Gemäß CLSI H21-A5¹⁰ und Studien¹²:

- Das Plasma sollte nicht länger als 4 Stunden bei Raumtemperatur aufbewahrt werden.
- Wenn die Tests nicht innerhalb von 4 Stunden abgeschlossen werden können, sollte das Plasma bei -20°C oder darunter eingefroren werden.
- Plasmaproben sollten nur einmal bei 37°C aufgetaut werden.

VERFAHREN:

HYPHEN BioMed stellt Applikationshandbücher für definierte Koagulations-Analysegeräte zur Verfügung. Die Applikationshandbücher enthalten spezifische Handhabungs- und Leistungsinformationen für Analysegeräte/Tests und ergänzen die Informationen in der 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.

Eine neue Verifizierung des Normbereichs muss mindestens für jede neue Charge von Reagenzien oder nach jeder umfangreicheren Wartung des Analysegeräts durchgeführt werden, oder wenn bei der Qualitätskontrolle Werte außerhalb des für die Methode ermittelten Vertrauensbereichs gemessen werden. Die mit derselben Reagenziencharge erhaltene Gerinnungszeit kann je nach dem verwendeten Gerät und der Sensitivität der Gerinnserkennung variieren.

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

ERGEBNISSE:

- Das Intervall und der Normalbereich (CT in Sekunden (s) ausgedrückt) sind für jede neue Charge von CEPHEN™ LS Kits gemäß lokalen Empfehlungen oder Leitlinien zu bestimmen.
- Ergebnisse können als Gerinnungszeit und als Verhältnis gemeldet werden, z. B.:
aPTT LS-Verhältnis = Probe CEPHEN™ LS (CT, s) / Mittelwert der Normwerte (CT, s).

- Für die LA-Exploration muss das Reagenz in Kombination mit dem schwach sensitiven aPTT-Reagenz CEPHEN™ (CK511K/CK512K/CK515K/CK515L) verwendet werden.
Normalisiertes aPTT-Verhältnis für LA = aPTT LS-Verhältnis / aPTT-Verhältnis.
Wobei aPTT-Verhältnis = Probe CEPHEN™ (CT, s) / Mittelwert der Normwerte (CT, s)
- Die Ergebnisse sind orientiert am klinischen und biologischen Zustand des Patienten und an anderen Befunden zu interpretieren. Bei abnormen Ergebnissen sind weiterführende Untersuchungen durchzuführen (z. B. Mischstudien, Faktortests, Lupus Antikoagulans-Tests, Antikoagulanskonzentration ...)
- Die Intervariabilität der Chargen, gemessen an 3 Chargen, beträgt: % CV = 1%

EINSCHRÄNKUNGEN:

- 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.
- Die verwendete Kombination aus Analysegerät/CEPHEN™ LS sollte abnorm verlängerte Ergebnisse für Plasmen mit weniger als 30% Faktoraktivität der Gerinnungsfaktoren (FVIII, FIX und FXI) ergeben.⁵ Es wird empfohlen, die Sensitivitätsstufen durch serielle Verdünnung von normalem Plasma-Pool in Faktor-Mangelplasma zu schätzen/zu bestimmen.⁵ Die geschätzten Sensitivitätsstufen sollten idealerweise zwischen 30 und 45% betragen (hängen jedoch stark vom verwendeten Plasma ab).⁶
- Antikoagulanttherapien und Gerinnungshemmer können die aPTT-Ergebnisse beeinflussen.
- Die Heparin-Sensitivität für ein Reagenz kann von Charge zu Charge leicht variieren. Dieselbe Antikoagulans-Plasmakonzentration (Heparin) kann variable Verlängerungen der aPTT ergeben, insbesondere bei Patienten auf Intensivstationen oder nach Wiederbelebung.³⁻⁵
- Dieses Reagenz hat eine hohe Sensitivität gegenüber LA.
- aPTT-Werte für Patientenproben, die unspezifische Lupus-ähnliche Gerinnungshemmer enthalten, können verlängert sein.
- 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, die in HYPHEN BioMed Applikationshandbücher oder dieser Gebrauchsanweisung angegeben sind, verantwortlich.

ERWARTETE WERTE:

Der bei gesunden erwachsenen Probanden auf Geräten der CS-series (n=133), der CN-series (n=132), der STA-R® Familie (n=124) und der ACL-TOP® Familie (n=124) ermittelte Referenzbereich (im aPTT LS-Verhältnis) wurde zwischen 0,86 und 1,26, 0,86 und 1,27, 0,86 und 1,18 sowie 0,86 und 1,16 gemessen (Zentral 90%, 95. Perzentil). Für die LA-Exploration wurde der bei gesunden erwachsenen Probanden auf Geräten der CS-series (n=120), der CN-series, (n=120), der STA-R® Familie (n=120) und der ACL-TOP® Familie (n=123) ermittelte Referenzbereich (im aPPT-Verhältnis) zwischen 0,68 und 1,34, 0,84 und 1,34, 0,84 und 1,34 sowie 0,86 und 1,13 gemessen (Zentral 90%, 95. Perzentil). Eine Normbereichsstudie wurde auf jedem Analysegerät durchgeführt und ist in den entsprechenden Applikationshandbüchern der Analysegeräte dokumentiert. Jedes Labor muss jedoch seinen eigenen Normbereich unter seinen spezifischen Testbedingungen festlegen.

LEISTUNGSMERKMALE:

Mathematische Analysen wurden mithilfe validierter Statistiksoftware in Übereinstimmung mit CLSI-Leitlinien durchgeführt. Leistungsstudien wurden wie in den CLSI-Leitlinien beschrieben durchgeführt. Die folgenden Leistungsdaten stellen typische Ergebnisse dar und sind nicht als Spezifikationen für CEPHEN™ LS anzusehen. Alle Leistungen sind in den jeweiligen Applikationshandbüchern der Analysegeräte dokumentiert.

Analytikleistung

Genauigkeit

Genauigkeitsstudien wurden mittels Laborkontrollen und gepooltem Plasma durchgeführt.

Richtigkeit: Der Bias beträgt für alle Proben unter 12%.

Präzision: Der Variationskoeffizient (CV) für alle Proben beträgt weniger als 4% für die Wiederholbarkeit, weniger als 6% für die Reproduzierbarkeit und weniger als 6% für die Präzision innerhalb des Labors. Die Präzision ist in den jeweiligen Applikationshandbüchern der Geräte dokumentiert.

Interferierende Substanzen

Interferenzen werden vom verwendeten Analysegerät definiert und in den entsprechenden Applikationshandbüchern der Analysegeräte dokumentiert.

Klinische Leistungen

Für die aPTT-Messung:

Übereinstimmung				
ACL TOP® Familie				
Analyt	n	Lineare Regression	r	Referenz / Vergleichsmethode
aPTT LS-Verhältnis	106	y = 0.85x+0.32	0.775	HemosIL® SynthASil

Sensitivität/Spezifizität

ACL TOP® Familie					
Analyt	N	Sensitivität	Spezifizität	Fläche unter der Kurve (ROC)	
aPTT LS-Verhältnis	106	0.981	1.000	1.000	
Analyt	n	PPV	NPV	LR+	LR-
aPTT LS-Verhältnis	106	96.2%	98.1%	26.48	0.02

PPV: Positiver prädiktiver Wert
NPV: Negativer prädiktiver Wert

LR+: Likelihood Ratio +
LR-: Likelihood Ratio -

Für die LA-Exploration:

Übereinstimmung

ACL TOP® Familie			
Analyt	n	Übereinstimmung	Referenz / Vergleichsmethode
aPTT LS/aPTT-Verhältnis	137	97.8%	HemosIL® Silica Gerinnungszeit

Sensitivität/Spezifizität

ACL TOP® Familie					
Analyt	N	Sensitivität	Spezifizität	Fläche unter der Kurve (ROC)	
aPTT LS/aPTT-Verhältnis	137	0.974	1.000	0.999	
Analyt	N	PPV	NPV	LR+	LR-
aPTT LS/aPTT-Verhältnis	137	98.7%	98.3%	59.22	0.01

PPV: Positiver prädiktiver Wert
NPV: Negativer prädiktiver Wert

LR+: Likelihood Ratio +
LR-: Likelihood Ratio -

LITERATUR:

- Kamal AH. *et al.* How to interpret and pursue an abnormal prothrombin time activated partial thromboplastin time, and bleeding time in adults. *Mayo Clin Proc.* 2007.
- H60-A Document: "Laboratory Testing for the Lupus Anticoagulant; Approved Guideline". 2014.
- Van Roessel S. *et al.* Accuracy of aPTT monitoring in critically ill patient treated with unfractionated heparin. *The Journal of Medicine.* 2014.
- Gouin-Thibaut I. *et al.* Monitoring unfractionated heparin with APTT: A French collaborative study comparing sensitivity to heparin of 15 APTT reagents. *Thrombosis Research* 129. 2012.
- CLSI document H47Ed3E: "One-Stage Prothrombin Time (PT) Test and Activated Partial Thromboplastin Time (APTT) Test", 3rd Edition, 2023.
- Lawrie AS *et al.* Determination of APTT factor sensitivity- the misleading guideline. *Int J Lab Hematol.* 2013.
- Devreese KMJ. *et al.* Guidance from the Scientific and Standardization Committee for lupus anticoagulant/antiphospholipid antibodies of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. 2020.
- Tripodi A. *et al.* Lupus anticoagulant detection in anticoagulated patients. Guidance from the Scientific and Standardization Committee for lupus anticoagulant/antiphospholipid antibodies of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. 2020.
- Rasmussen *et al.* Unexpected, isolated activated partial thromboplastin time prolongation: A practical mini-review, *Eur J Haematol.* 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
- Woodhams B. *et al.* Stability of coagulation proteins in frozen plasma. *Blood coagulation and Fibrinolysis.* 2001.
- Ieko M. *et al.* Expert consensus regarding standardization of sample preparation for clotting time assays. *Int J Hematol.* 2020.

Eine elektronische Version der Gebrauchsanweisung (andere Sprachen) ist auf www.hyphen-biomed.com zu finden.

Für Kundenunterstützung und Applikationshandbücher wenden Sie sich bitte an Ihren örtlichen Anbieter oder Vertriebspartner (siehe www.hyphen-biomed.com).

Änderungen im Vergleich zur vorherigen Version.

Die folgenden Symbole sind auf der Produktkennzeichnung zu sehen:

REF Katalognummer	LOT Chargennummer	IVD <i>In-vitro</i> -Diagnostikum
Rx Numerische <x> Identifikation des Reagenz	Siehe Gebrauchsanweisung	WHO STD WHO-Standardcode
Temperaturgrenzwert	Hersteller	YYYY-MM-DD 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 im Methoden-Applikationshandbuch	CONTAINS Enthält
EXP Verfallsdatum	Ausreichend für <n> Tests	UNIT Maßeinheit
TARGET VALUE Sollwert	Vor Sonnenlicht und Wärme schützen	CALx Numerische <x> Identifikation des Kalibrators
UDI Eindeutige Gerätekennung	Enthält biologisches Material tierischen Ursprungs	Enthält menschliches Blut oder Plasmaderivate UKCA
DANGER Gefahr	WARNING Warnung	UKCA Kennzeichnung der Konformität
CONTROL + Positivkontrolle	CONTROL - Negativkontrolle	Biologische Risiken
ACCEPTANCE RANGE	Vertrauensbereich	