

Polski

PL Chip for T-TAS®01 Package Insert

do pomiaru pierwotnej zdolności hemostatycznej

PRZEZNACZENIE:

T-TAS 01 PL chip jest przeznaczony do użytku w laboratorium klinicznym do analizy procesu powstawania skrzepliny płytkowej (pierwotna czynność hemostatyczna) u pacjentów z historią schorzeń związanych z upośledzeniem pierwotnej czynności hemostatycznej lub stosujących leki przeciwplatekcyjne. W teście wykorzystuje się próbki pełnej krwi antykoagulowanej BAPA do pomiaru adhezji płytek krwi do trombogennej powierzchni pokrytej kolagenem i agregacji, co powoduje wzrost ciśnienia przepływu wewnątrz PL chip. Test mierzy pierwotną czynność hemostatyczną jako obszar poniżej krzywej zależności ciśnienia od czasu (AUC), przy czym $AUC < 260$ sugeruje nieprawidłową pierwotną czynność hemostatyczną. W celu ustalenia przyczyn(y) nieprawidłowej pierwotnej czynności hemostatycznej może być konieczne wykonanie dodatkowych badań. Test był oceniany u pacjentów przyjmujących leki przeciwplatekcyjne, u pacjentów z zakażeniem COVID-19, u pacjentów z chorobą von Willebranda oraz u pacjentów z Trombastenią Glanzmanna. Nie oceniano innych pierwotnych zaburzeń hemostazy.

PODSUMOWANIE I ZASADA WYKONANIA TESTU:

Pierwotna hemostaza opisuje fizjologiczny mechanizm powstawania czopu płytkowego (skrzepliny) po uszkodzeniu naczynia. Pierwotna hemostaza poprzedza wtórną hemostazę, która obejmuje aktywację kaskady krzepnięcia i stabilizacji skrzepliny płytkowej. Wady i zaburzenia pierwotnej hemostazy można przypisać przyczynom dziedzicznym lub nabytym (w tym dysfunkcji płytek wywołanej zastosowaniem terapii przeciwplatekcyjnej), a można je podejrzewać, jeśli u pacjenta występują siniaki, samoistne krwawienia z błon śluzowych oraz nadmierne krwawienia podczas menstruacji lub po urazach. Powyższe wady i zaburzenia mogą zakłócać przyleganie płytek do kolagenu lub aktywację oraz agregację płytek (dysfunkcja płytek). Najczęstszymi przyczynami upośledzenia pierwotnej czynności hemostatycznej są choroba von Willebranda (vWD) i stosowanie leków przeciwplatekcyjnych.

System T-TAS 01 to urządzenie do diagnostyki in vitro, składające się z przyrządu stołowego sterowanego za pomocą dedykowanego komputera oraz jednorazowej komory przepływowej. PL Chip for T-TAS 01 jest przeznaczony do dokładnego pomiaru tworzenia skrzepliny płytkowej (PTF) w warunkach fizjologicznych na ścieżce analitycznej pokrytej kolagenem, składającej się z 26 kanałów mikrokapilarnych¹⁻¹⁰. Tworzenie skrzepliny płytkowej jest bezpośrednim wskaźnikiem pierwotnej czynności hemostatycznej pacjenta. Oznaczenia dokonuje się w warunkach przepływu tętniczego przy użyciu próbek pełnej krwi antykoagulowanej benzylosulfonylo-D-Arg-Pro-4-amidynobenzylamidem (BAPA). BAPA jest antykoagulantem, który hamuje trombinę i czynnik Xa, blokując kaskadę krzepnięcia i umożliwiając testowi PL dokładny pomiar samego procesu tworzenia skrzepliny płytkowej (hemostaza pierwotna). Podczas testu próbka krwi jest wystawiona na tętnicze naprężenia ścinające przy $1500s^{-1}$ w obecności powierzchni pokrytej kolagenem, co powoduje przyłączanie płytek do kolagenu za pośrednictwem czynnika von Willebranda (vWF) oraz aktywację płytek. Aktywacja płytek krwi powoduje uwalnianie zawartych w nich endogennych czynników, które rekrutują i aktywują inne płytki krwi i powodują agregację oraz tworzenie skrzepliny płytkowej. Narastająca skrzeplina płytkowa powoduje okluzję kanałów mikrokapilarnych, co zwiększa ciśnienie przepływu w chipie testowym. Proces tworzenia skrzepliny płytkowej w komorze przepływowej jest w sposób ciągły monitorowany przez czujnik ciśnienia, który śledzi zmiany ciśnienia w ścieżce przepływu. Wyniki są obliczane automatycznie w ciągu 10 minut lub gdy odczyt ciśnienia osiągnie 60kPa powyżej ciśnienia podstawowego, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej. Wyniki są wyświetlane jako AUC, czyli obszar pod krzywą ciśnienia przepływu w ciągu 10 minut.

DOSTARCZONE ODCZYNNIKI I MATERIAŁY:

PL Chip for T-TAS 01 jest gotowym do użycia, jednorazowym chipem testowym. Wszystkie odczynniki niezbędne do przeprowadzenia testu znajdują się w chipie testowym. Ścieżka analityczna PL Chip zawiera kolagen typu I wyizolowany ze ścięgien świńskich, unieruchomiony na powierzchni chipa. Każdy PL chip posiada dwie ścieżki analityczne, dzięki czemu możliwe jest wykonanie pomiarów dwóch próbek krwi za pomocą jednego chipa testowego.

Przedmiot	Spis treści	Numer katalogowy
PL Chip for T-TAS 01	20 chipów	18002

MATERIAŁY WYMAGANE, ALE NIEDOSTARCZONE:

Przedmiot	Numer katalogowy
T-TAS 01 Total Thrombus Formation Analysis System Instrument	18001
PL Chip Reservoir Set for T-TAS 01	18003
BAPA Tube for T-TAS 01	18004
Mineral Oil (Sigma-Aldrich numer katalogowy 330779) *	NIE DOTYCZY
Pipetor z możliwością pipetowania 320µL i jednorazowe końcówki do pipetora	NIE DOTYCZY
Kimwipes lub inne bezpyłowe chusteczki	NIE DOTYCZY

*Ostrzeżenie; Należy używać wyznaczonych olejów mineralnych. W przeciwnym razie urządzenie może ulec uszkodzeniu.

OSTRZEŻENIA I ŚRODKI OSTROŻNOŚCI:

- Uwaga: Prawo federalne ogranicza sprzedaż tego urządzenia do sprzedaży przez licencjonowanego lekarza lub na jego zlecenie.
- Wyłącznie do diagnostyki in vitro.
- Tylko do użytku profesjonalnego.
- Próbkę krwi, zużyte chipy testowe, zużyte zbiorniki reservoirs i końcówki do pipetora są potencjalnie zakaźne. Należy przestrzegać właściwych metod obchodzenia się z odpadami i ich utylizacji, zgodnie z przepisami lokalnymi, stanowymi i federalnymi.
- Wyniki należy interpretować w połączeniu z innymi objawami klinicznymi i wynikami badań laboratoryjnych.
- Należy dokładnie przestrzegać instrukcji i procedur opisanych w niniejszej ulotce dołączonej do opakowania.
- Nie używać produktów po upływie daty ważności wydrukowanej na etykiecie.
- Nie używać PL chip, jeśli woreczek ochronny jest rozdarty lub przedziurawiony przed jego otwarciem.
- Nie używać chipów, które są wygięte lub zdeformowane.

WYMAGANIA DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA I OBCHODZENIA SIĘ Z PRODUKTEM:

Nie wyjmować chipa testowego z woreczka, dopóki nie będzie on gotowy do użycia.

Nieotwarty chip testowy jest stabilny, gdy jest przechowywany w temperaturze 2-8°C do daty ważności podanej na etykiecie opakowania. Próbkę testową należy zużyć w ciągu 8 godzin po wyjęciu z zapieczętowanego woreczka.

Przed użyciem chłodzonych chipów testowych należy odczekać co najmniej 15 minut, aby poszczególne chipy testowe w woreczkach mogły osiągnąć temperaturę pokojową. Jeśli pudełko zawierające wiele chipów testowych jest wyjmowane z lodówki, przed użyciem należy pozostawić pudełko do osiągnięcia temperatury pokojowej przez co najmniej 1 godzinę. Niewykorzystane chipy testowe, które nadal znajdują się w zamkniętym woreczku, należy z powrotem umieścić w lodówce.

POBIERANIE I PRZYGOTOWANIE PRÓBEK:

Pomiary przy użyciu systemu T-TAS 01 obejmują ocenę aktywności biologicznej i zależą od prawidłowego sposobu pobrania próbek krwi. Próbkę krwi pobraną do analizy za pomocą PL chip należy pobierać wyłącznie przy użyciu określonej BAPA Tube do T-TAS 01. Inne antykoagulanty nie nadają się do stosowania w teście PL i należy ich unikać.

- Pobrać świeżą pełną krew żylną z antykoagulantem BAPA za pomocą igły 21G lub większej (18-20G).
- Zmieszać antykoagulant z próbką, delikatnie odwracając probówkę 5 razy.
- Próbkę krwi należy przechowywać w pozycji pionowej, w temperaturze pokojowej, przez co najmniej 30 minut przed wykonaniem testu z PL chip. Nie należy używać platformy bujanej.
- Pomiaru próbek krwi należy dokonać od 30 minut do 6 godzin po ich pobraniu.
- Próbkę należy transportować w pozycji pionowej, w temperaturze pokojowej, unikając skrajnych temperatur. Stosowanie pneumatycznych systemów transportu probówek może powodować aktywację płytek krwi. Takie systemy transportowe będą musiały zostać zweryfikowane przez laboratorium pod kątem przydatności.
- Należy unikać stosowania próbek zhemolizowanych. Jeśli próbka wydaje się być zhemolizowana, należy pobrać i przetestować inną próbkę.
- Jeśli konieczne jest powtórzenie testu, należy upewnić się, że próbka krwi została utrzymana zgodnie z warunkami opisanymi powyżej lub pobrać nową próbkę.

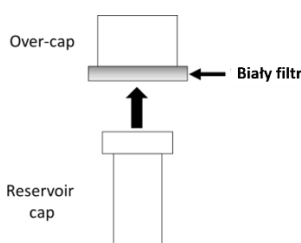
PROCEDURA TESTOWA:

Uwagi proceduralne:

- Nie wyjmować chipa testowego z woreczka, dopóki nie będzie on gotowy do użycia.
- Należy upewnić się, że chipy testowe osiągnęły temperaturę pokojową przed wykonaniem testu.
- Założyć reservoir cap i over-cap.
- Należy uważać, aby nie dopuścić do powstania szczelin i pęcherzyków powietrza. Próbkę krwi należy ostrożnie dozować w dół ścianki reservoir, aby nie dopuścić do wprowadzenia pęcherzyków powietrza.
- Ważne jest, aby zapewnić szczelne połączenie pomiędzy reservoir a dyszą oraz reservoir cap a reservoir. Luźne połączenie może zostać ściśnięte podczas podłączania reservoir do portu próbki chipa testowego, co może spowodować przedwczesne wejście próbki krwi do ścieżki analitycznej. Jeśli próbka krwi znajdzie się w ścieżce analitycznej przed rozpoczęciem testu, zaleca się anulowanie testu i powtórzenie procedury przy użyciu innej ścieżki analitycznej lub chipa testowego.
- Reservoir należy włożyć pionowo do portu próbki chipa testowego. Podczas tej czynności należy unikać trzymania dyszy i nie dopuścić do podłączenia reservoir do portu próbki chipa testowego pod kątem.

Przygotowanie testu:

- Nie wyjmować chipa testowego z woreczka, dopóki nie będzie on gotowy do użycia.
- W celu stabilizacji temperatury chipy testowe można umieścić na wstępnym podgrzewaczu na co najmniej 1 minutę przed badaniem. Jest to krok opcjonalny, jednakże może on skrócić czas potrzebny do podgrzania chipa do temperatury roboczej.
- Przed wykonaniem badania należy założyć reservoir cap i over-cap tak, aby szeroka część reservoir cap została mocno dociśnięta do białego filtra na over-cap.



Badanie próbek krwi:

Test PL przeprowadza się w temperaturze 36°C, która jest kontrolowana przez podgrzewany stolik na przyrządzie. Procedura analizy za pomocą T-TAS 01 została podsumowana poniżej, a użytkownik jest prowadzony przez każdy z kroków za pomocą instrukcji wyświetlanych na ekranie.

1. Wyjąć chip testowy z zamkniętego woreczka i umieścić chip testowy na stanowisku w przyrządzie T-TAS 01.
2. Wytrzeć nadmiar oleju mineralnego z dyszy za pomocą ściereczki Kimwipe lub bezpyłowej chusteczki i szczelnie podłączyć reservoir do dyszy.
3. Wymieszać próbkę krwi, delikatnie odwracając ją 5 razy, i odpipetować 320µl pełnej krwi koagulowanej BAPA do reservoir. Dopuszczalna objętość pipetowania może wynosić 300-330µL.

4. Podtrzymując reservoir, włożyć szczelnie zatyczkę reservoir cap lekko przekręcając, a następnie unieść, aby zdjąć pokrywkę over-cap.
5. Podtrzymując reservoir, odwrócić reservoir i podłączyć go pionowo do portu próbki na chipie testowym, lekko przekręcając, aż do wycucia oporu. Nie dopuścić do przeprowadzenia podłączenia pod kątem.
6. Nacisnąć przycisk rozpoczynający pomiar na ekranie dotykowym komputera. Wyniki są generowane automatycznie.

Po zakończeniu testu delikatnie wyjąć reservoir z portu próbki na chipie testowym. Reservoir należy podtrzymywać poziomo, aby uniknąć wycieku jego zawartości, i przekręcić, aby wyjąć zużyty reservoir z dyszy. Umieścić dyszę w uchwycie, a zużyte zbiorniki reservoirs, końcówki do pipetora i chipy testowe wyrzucić do odpowiedniego pojemnika na odpady stanowiące zagrożenie biologiczne.

WYNIKI:

Wyniki są wyrażono jako AUC , czyli obszar poniżej krzywej ciśnienia przepływu w okresie 10 minut.

Interpretacja:

AUC \geq 260 wskazuje, że wady pierwotnej hemostazy nie zostały zidentyfikowane.

AUC < 260 jest uważane za nieprawidłowe i wskazuje na upośledzoną pierwotną czynność hemostatyczną (zmniejszone tworzenie skrzepliny płytkowej).

OCZEKIWANE WARTOŚCI:

Zakres referencyjny:

Zakres referencyjny AUC dla testu PL przy użyciu T-TAS 01 wynosi 270,0 – 447,7.

Zakres referencyjny określono na podstawie od 5. do 95. percentyla (środkowe 90%) wyników AUC uzyskanych z pomiarów PL w trzech ośrodkach klinicznych w populacji 142 osób (96 kobiet, 46 mężczyzn, wiek $38,0 \pm 11,3$ lat) bez dziedzicznych lub nabytych dysfunkcji płytek krwi oraz laboratoryjnych dowodów na chorobę von Willebranda. Na wyniki AUC testu PL nie miał wpływu wiek, płeć, pochodzenie etniczne ani rasa.

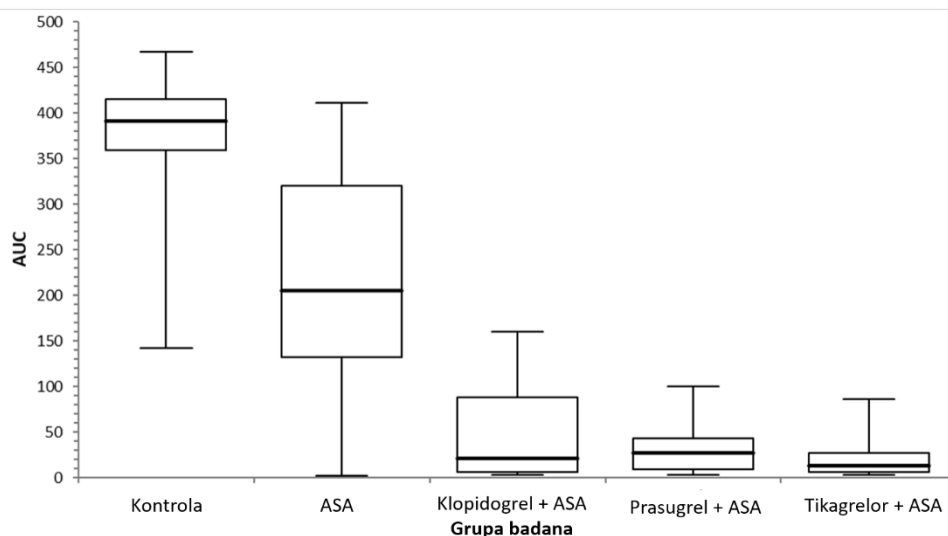
SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA:

Czułość oraz swoistość testu PL w wykrywaniu stanów związanych z nieprawidłową pierwotną czynnością hemostatyczną obliczono na podstawie danych uzyskanych od łącznie 274 dorosłych pacjentów w wieku 21-92 lat, włączonych do badania w 6 ośrodkach badawczych. Swoistość obliczono na podstawie wyników testu PL od zdrowych dawców, u których potwierdzono prawidłową pierwotną czynność hemostatyczną, ponieważ nie mieli oni dowodów laboratoryjnych ani wcześniejszej diagnozy zaburzeń wpływających na pierwotną czynność hemostatyczną, ani nie przyjmowali leków wpływających na pierwotną czynność hemostatyczną. Czułość obliczono na podstawie wyników testu PL z następujących grup pacjentów ze schorzeniami związanymi z upośledzoną pierwotną czynnością hemostatyczną: osoby przyjmujące leki przeciwplatekcyjne (monoterapia 81mg aspiryny i podwójna terapia przeciwplatekcyjna), osoby ze zdiagnozowaną chorobą von Willebranda oraz osoby ze zdiagnozowaną Trombastenią Glanzmanna. W grupie pacjentów z vWD 12 pacjentów miało vWD typu 1, 10 pacjentów miało vWD typu 2, a 3 pacjentów miało vWD typu 3.

Poniżej przedstawiono podsumowanie wyników AUC testu PL przy użyciu T-TAS 01 dla różnych grup pacjentów.

Grupa	Liczba	Wartość średnia	SD	Mediana	Zakres
Zdrowi dawcy	142	381,5	55,5	390,9	142,5 – 467,7
Monoterapia aspiryną	57	218,4	114,4	205,7	2,7 – 410,9
Klopidogrel + ASA	18	46,2	47,3	21,7	3,6 – 159,8
Prasugrel + ASA	15	31,1	26,7	27,1	3,6 – 100,2
Tikagrelor + ASA	14	23,1	25,1	13,6	3,2 – 86,6
Choroba von Willebranda	25	149,3	152,7	64,1	7,2 – 422,3
Trombastenia Glanzmanna	3	7,1	10,7	1,6	0,3 – 19,5

Poniżej przedstawiono rozkład wyników AUC u zdrowych osób z grupy kontrolnej i pacjentów przyjmujących leczenie przeciwplatekcyjne.



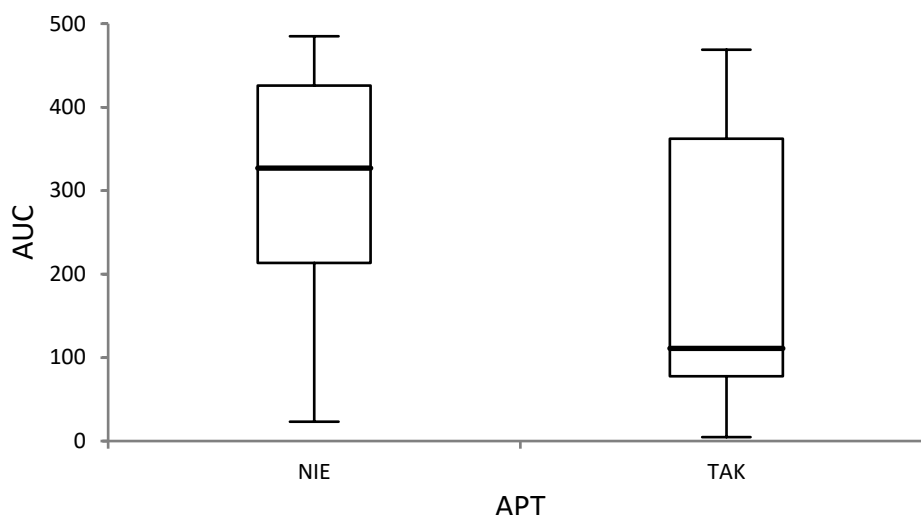
W tabeli przedstawiono podsumowanie swoistości i czułości AUC < 260 wartości graniczne dla monoterapii aspiryną (ASA), podwójnej terapii przeciwplatekcyjnej (DAPT, z podziałem na typ DAPT), choroby von Willebranda (vWD) i Trombastenii Glanzmanna (GT). poniżej.

Parametr	Liczba	Wartość	95% CI
Swoistość	142	95,8%	91,1-98,0%
Czułość (ASA)	57	68,4%	55,5-79,0%
Czułość (kłopidogrel + ASA DAPT)	18	100,0%	81,5-100,0%
Czułość (prasugrel + ASA DAPT)	15	100,0%	78,2-100,0%
Czułość (tikagrelor + ASA DAPT)	14	100,0%	76,8-100,0%
Czułość (vWD)	25	72,0%	50,6-87,9%
Czułość (GT)	3	100,0%	43,9-100,0%

Nasilenie choroby von Willebranda może być bardzo zróżnicowane, szczególnie w przypadku vWD typu 1, a pacjenci z łagodnym vWD mogą nie wykazywać klinicznie istotnego krwawienia. W grupie pacjentów z vWD nieprawidłowe PFA-100 Col/EPI i Col/ADP wykazały czułość podobną do testu PL Col/EPI i Col/ADP wykazały czułość podobną do testu PL (80%, [95% CI 61-90%]) i była doskonała ogólna zgodność między testem PL a testem PFA-100 (ogółem 88% [69-97%], procent zgodności dodatniej 72% [51-88%], procent zgodności ujemnej 100% [40-100%]). U wszystkich 7 pacjentów z vWD z wynikiem AUC powyżej 260 stwierdzono prawidłowe wyniki PFA-100 lub antygen vWF, aktywność vWF i FVIII:C wyższe niż poziomy uważane za silnie powiązane z vWD (30%)¹¹.

Wpływ zastosowania terapii przeciwplatekcyjnej na pierwotną zdolność hemostatyczną zależy od siły działania (tj. dawki i/lub liczby przyjmowanych leków przeciwplatekcyjnych), czasu trwania terapii przeciwplatekcyjnej oraz czasu, jaki upłynął od ostatniej dawki. Wyniki, które są niezgodne z objawami klinicznymi należy oceniać w kontekście siły działania, czasu trwania i czasu, jaki upłynął od ostatniej dawki.

Pomiary PL przeprowadzono w badaniu 74 pacjentów hospitalizowanych z zakażeniem COVID-19 potwierdzonym metodą PCR. 92% pacjentów zostało włączonych do badania w ciągu 8 dni od przyjęcia do szpitala. 23 pacjentów przyjmowało leki, o których wiadomo, że zmniejszają pierwotną czynność hemostatyczną, takie jak monoterapia aspiryną (N = 19), kłopidogrel + aspiryna DAPT (N = 2), monoterapia kłopidogrelem (N = 1) i ketorolak (N = 1). Wyniki AUC testu PL zostały podsumowane na wykresie i w tabeli poniżej.



Grupa	Liczba	Średnia wartość AUC	% przy AUC < 260
Pacjenci z COVID-19 nie przyjmujący terapii przeciwplatekowej (APT NIE)	51	307,1	37,3%
Pacjenci z COVID-19 przyjmujący terapię przeciwplatekową (APT TAK)	23	186,2	69,6%

U pacjentów nieotrzymujących leczenia przeciwplatekowego występowały znaczne różnice w ogólnej pierwotnej czynności hemostatycznej, a u prawie 40% pacjentów stwierdzono nieprawidłową pierwotną czynność hemostatyczną (AUC < 260), pomimo, że nie przyjmowali oni leków przeciwplatekowych oraz nie mieli w wywiadzie zaburzeń pierwotnej hemostazy. U pacjentów przyjmujących leki przeciwplatekowe, głównie w monoterapii aspiryną, średnie wyniki AUC były znacznie niższe niż wyniki AUC u pacjentów, którzy nie stosowali terapii przeciwplatekowej (p = 0,0018), a u prawie 70% stwierdzono nieprawidłową pierwotną czynność hemostatyczną (AUC < 260) .

Wyniki pokazują, że u pacjentów z zakażeniem COVID-19 występuje znaczna zmienność pierwotnej czynności hemostatycznej oraz że u pacjentów z zakażeniem COVID-19 test PL jest w stanie wykryć nieprawidłowe pierwotne czynności hemostatyczne spowodowane przez leki, o których wiadomo, że wpływają na czynność płytek. Zróżnicowanie pierwotnej czynności hemostatycznej u pacjentów z COVID-19 mierzonej w ramach testu PL przy użyciu T-TAS 01, zostało również potwierdzone w oddzielnym badaniu. ¹²

SKUTECZNOŚĆ ANALITYCZNA:

Zakres podlegający zgłoszeniu:

Zakres podlegający zgłoszeniu jest ustalany od najniższej do najwyższej wartości zarejestrowanej w badaniach klinicznych. Zakres podlegający zgłoszeniu dla AUC testu PL przy użyciu T-TAS 01 wynosi 0,3 – 467,7.

Dokładność:

Dokładność testu oceniono w oparciu o trzech operatorów, trzy przyrządy T-TAS 01 i trzy partie PL chip. Przebadano próbki pełnej krwi antykoagulowanej BAPA pobrane od jednego dawcy kontrolnego i dwóch dawców przyjmujących aspirynę. Próbki krwi miały wyniki AUC reprezentujące próbki z normalną pierwotną zdolnością hemostatyczną (Wysoka), nieprawidłową pierwotną zdolnością hemostatyczną (Niskie) i zdolnością hemostatyczną zbliżoną do wartości granicznej testu (Średnie). Wyniki mieściły się w granicach specyfikacji CV ≤ 15% lub SD ≤ 39 i zostały podsumowane poniżej.

Próbka	Liczba	Wartość średnia	Powtarzalność Wewnętrzna (SD, %CV)	Między operatorami (SD, % CV)	Między partiami (SD, % CV)	Między przyrządami (SD, %CV)	Razem (SD, %CV)
Wysokie	36	428,1	10,7; 2,5	2,0; 0,5	4,7; 1,1	1,6; 0,4	11,9; 2,8
Średnie	36	237,3	31,7; 13,4	6,4; 2,7	10,5; 4,4	0,0; 0,0	34,0; 14,3
Niskie	36	130,7	18,4; 14,1	11,8; 9,0	13,5; 10,3	0,0; 0,0	25,7; 19,6

Zbadano również odtwarzalność między ośrodkami, wykonując 5 powtórzeń pomiarów PL na dobę przez 5 dni w każdym z trzech różnych miejsc, wykorzystując próbki pełnej krwi antykoagulowanej BAPA pobrane od czterech dawców. Wśród dawców znajdował się zdrowy dawca kontrolny i trzech dawców przyjmujących aspirynę, u których wyniki AUC były wysokie, średnie i niskie, podobnie jak w badaniu precyzji. Wszystkie wyniki w każdym dniu badania mieściły się w granicach specyfikacji $CV \leq 15\%$ lub $SD \leq 39$.

Zakłócenia testu:

Pomiary testu PL za pomocą T-TAS 01 nie wymagają użycia zewnętrznych odczynników ani enzymów. Środki farmaceutyczne i ich metabolity oraz substancje dietetyczne mogłyby wywierać wpływ na rzeczywistą biologiczną pierwotną zdolność hemostatyczną, a nie na test PL. Próbkę krwi od pacjentów, którzy spożyli substancje, o których wiadomo, że wpływają na pierwotną czynność hemostatyczną (takie jak leki przeciwplatekcyjne lub niesteroidowe leki przeciwzapalne), mogą wykazywać obniżoną pierwotną czynność hemostatyczną. Wiadomo również, że niektóre kwasy tłuszczowe i lipidy znajdujące się w różnych dietach mogą także wpływać na pierwotną czynność hemostatyczną.

Następujące substancje zostały przetestowane pod kątem ich zdolności do zakłócania wyniku AUC testu PL, które były obecne we wskazanych stężeniach w osoczu i nie wpłynęły znacząco na wyniki AUC.

Związek	Rodzaj	Stężenie	Związek	Rodzaj	Stężenie
Paracetamol	Przeciwbólowy	7,8mg/dl	Heparyna	Antykoagulant	525U/ml
Bilirubina	Składnik krwi	40mg/dl	L-tyroksyna	Hormon	0,0858mg/dl
Kofeina	Środek pobudzający	21,6mg/dl	Metformina	Środek przeciwhiperglikemiczny	2,4mg/dl
Kaptopryl	Inhibitor ACE	0,528mg/dl	Omeprazol	Inhibitor pompy protonowej	1,68mg/dl
Katechina	Flawinol/przeciwutleniacz	5mg/dl	Prawastatyna	Statyna	0,414mg/dl
Cilostazol	Środek rozszerzający naczynia krwionośne/przeciwplatekcyjne	1,25mg/dl	Propranolol	Beta bloker	0,202mg/dl
Dabigatran	Antykoagulant	0,047mg/dl	Rywaroksaban	Antykoagulant	0,044mg/dl
Dekstran 40	Ekspander plazmowy	2400mg/dl	Streptokinaza	Środek fibrynolityczny	50 000U/dl
Diltiazem	Bloker kanału wapniowego	0,18mg/dl	Teofilina	Środek rozszerzający oskrzela	6mg/dl
Dipirydamol	Środek rozszerzający naczynia krwionośne/przeciwplatekcyjne	0,25mg/dl	Tirofiban	Środek przeciwplatekcyjny	NIE DOTYCZY
Olej rybny	Suplement diety	25,6mg/dl	Trójglicerydy	Składnik krwi	750mg/dl
Ibuprofen	Niesteroidowy lek przeciwzapalny	0,438mg/dl	Warfaryna	Antykoagulant	7,5mg/dl

Cilostazol, dipirydamol, ibuprofen i tirofiban hamują aktywność płytek krwi i obniżają wynik AUC w sposób zależny od dawki. Nie określono maksymalnego stężenia dla tirofibanu, które nie powodowałoby zakłóceń.

Hemodylucja do 20% nie miała istotnego wpływu na wyniki AUC testu PL.

Niedostateczne wypełnienie probówki BAPA do pobierania krwi nawet o 50% nie miało istotnego wpływu na wyniki AUC testu PL.

OGRANICZENIA TESTU:

- Mikroskrzące, cząstki stałe lub pęcherzyki powietrza w próbce mogą mieć negatywny wpływ na wyniki testu i należy ich unikać. Należy zachować ostrożność, aby zapewnić prawidłowe pobranie próbki i uniknąć powstawania pęcherzyków powietrza podczas wprowadzania próbki do reservoir.
- Test był oceniany na próbkach krwi pełnej antykoagulowanej BAPA. Inne rodzaje próbek i antykoagulanty nie zostały ocenione i nie powinny być stosowane.
- Dyrektor laboratorium powinien potwierdzić, czy zakres referencyjny i wykonanie testu odpowiada badanej populacji pacjentów.
- Jeśli wyniki są niezgodne z objawami klinicznymi, należy zapoznać się z historią choroby pacjenta oraz przyjmowanymi przez niego lekami. Wiadomo, że wiele leków wpływa na czynność płytek krwi.

- Niska liczba płytek krwi lub niski hematokryt mogą powodować niskie wyniki AUC. Nie oceniono próbek krwi o poziomie hematokrytu poniżej 25% lub liczbie płytek krwi poniżej $114 \times 10^3 / \mu\text{l}$.
- Wiadomo, że niektóre kwasy tłuszczowe i lipidy znajdujące się w różnych dietach ludzkich wpływają na czynność płytek krwi. Lekarze mogą doradzić pacjentom, aby przed badaniem powstrzymali się od spożywania tłustych potraw.
- Pierwotna czynność hemostatyczna może być upośledzona na skutek wrodzonej nieprawidłowości płytek krwi lub stosowanie leków wpływających na czynność płytek, co można zaobserwować jako nieprawidłowe wyniki AUC. Nie określono przeprowadzenia testu PL chip dla środków hamujących płytki krwi lub wrodzonych nieprawidłowości płytek krwi innych niż te opisane w niniejszym dokumencie.
- Test PL mierzy pierwotną czynność hemostatyczną reprezentującą całość szlaków aktywacji płytek krwi, które mogą być stymulowane w warunkach ścinania tętniczego na powierzchni pokrytej kolagenem. W związku z tym, pacjenci, u których inne testy oparte na antagonistach potwierdziły wpływ określonej terapii przeciwplatekowej, mogą w teście PL wykazywać pierwotną czynność hemostatyczną w zakresie normalnych wartości.
- Za pomocą testu PL nie byli oceniani pacjenci z vWD typu 2N. Jako że vWD typu 2N nie wiąże się z upośledzeniem tworzenia skrzepliny płytkowej, pacjenci z vWD typu 2N mogą mieć PL AUC na prawidłowych poziomach.
- Wynik liczbowy testu PL nie został oceniony pod kątem korelacji z nasileniem choroby.
- Nieprawidłowe wyniki testu PL same w sobie nie stanowią dowodu diagnostycznego na obecność terapii przeciwplatekowej ani obecności vWD, czy Trombastenii Glanzmanna. Wyniki testu PL należy zawsze interpretować w połączeniu z historią medyczną pacjenta, objawami klinicznymi i innymi wynikami.

KONTROLA JAKOŚCI:

W celu oceny działania przyrządu T-TAS 01 można przeprowadzić trzy rodzaje kontroli systemu (SC): podstawowa kontrola systemu, automatyczna kontrola systemu i ręczna kontrola systemu. Instrukcje dotyczące przeprowadzenia kontroli jakości przyrządu znajdują się w Podręczniku użytkownika T-TAS 01.

W ramach kontroli jakości (QC) systemu testowego PL T-TAS 01 zaleca się przeprowadzenie badania dwóch próbek krwi dawcy z każdą nową otrzymaną dostawą PL chip lub za każdym razem, gdy instytucja chce zweryfikować działanie systemu. System zostanie uznany za kontrolowany, jeśli średnia wartość AUC będzie mieścić się w ustalonym zakresie referencyjnym. Jeśli średnia wartość AUC jest poza zakresem referencyjnym, należy powtórzyć tę procedurę z drugą osobą z laboratoryjnej grupy kontrolnej dawców.

Jeśli średnia wartość AUC obu osób jest poza zakresem referencyjnym, należy skontaktować się z pomocą techniczną. Jeśli średnia wartość AUC drugiej osoby mieści się w zakresie referencyjnym, należy wziąć pod uwagę stan czynności płytek krwi i historię leczenia pierwszego pacjenta.

Na potrzeby testów QC należy ustanowić kontrolną grupę dawców. Zakwalifikowani dawcy QC powinni mieć wynik AUC zbliżony do środka zakresu referencyjnego i akceptowalne wyniki dla powtórzeń.

Poniżej przedstawiona procedura stanowi przykład tworzenia grupy dawców kontrolnych:

1. Osoby, które są potencjalnymi dawcami, muszą być wolne od wszelkich leków lub chorób, o których wiadomo, że mogą wpływać na czynność płytek.
2. Należy przetestować każdego potencjalnego dawcę, wykonując dwa powtórzenia pomiarów PL chip.
3. Zakwalifikować dawcę, jeśli obydwie średnie wartości mieszczą się w zakresie referencyjnym, a obydwa współczynniki zmienności (CV) są mniejsze lub równe 15%.

Uwaga: Dopuszczalny zakres może wymagać modyfikacji w zależności od średniej wartości AUC ustalonej przez poszczególne laboratoria dla zdrowych osób dorosłych.

Zaleca się, aby laboratorium przeprowadzało procedurę kontroli jakości w sposób zgodny z ustalonym programem kontroli jakości oraz zgodnie z lokalnymi, stanowymi i/lub federalnymi przepisami lub wymogami akredytacyjnymi.





POMOC:












Aby uzyskać pomoc, należy skontaktować się z lokalnym dystrybutorem.

BIBLIOGRAFIA:

1. Hosokawa K, Ohnishi T, Kondo T, Fukasawa M, Koide T, Maruyama I, Tanaka KA. A novel automated microchip flow-chamber system to quantitatively evaluate thrombus formation and antithrombotic agents under blood flow conditions. *J Thromb Haemost.* 2011 Oct;9(10):2029-37.
2. Hosokawa K, Ohnishi T, Fukasawa M, Kondo T, Sameshima H, Koide T, Tanaka KA, Maruyama I. A microchip flow-chamber system for quantitative assessment of the platelet thrombus formation process. *Microvasc Res.* 2012 Mar;83(2):154-61.
3. Hosokawa K, Ohnishi T, Sameshima H, Miura N, Ito T, Koide T, Maruyama I. Analysing responses to aspirin and clopidogrel by measuring platelet thrombus formation under arterial flow conditions. *Thromb Haemost.* 2013 Jan;109(1):102-11.
4. Yamaguchi Y, Moriki T, Igari A, Matsubara Y, Ohnishi T, Hosokawa K, Murata M. Studies of a microchip flow-chamber system to characterize whole blood thrombogenicity in healthy individuals. *Thromb Res.* 2013 Aug;132(2):263-70.
5. Ogiwara K, Nogami K, Hosokawa K, Ohnishi T, Matsumoto T, Shima M. Comprehensive evaluation of haemostatic function in von Willebrand disease patients using a microchip-based flow chamber system. *Haemophilia.* 2015 Jan;21(1):71-80.
6. Nogami K, Ogiwara K, Yada K, Shida Y, Takeyama M, Yaoi H, Minami H, Furukawa S, Hosokawa K, Shima M. Assessing the clinical severity of type 1 von Willebrand disease patients with a microchip flow-chamber system. *J Thromb Haemost.* 2016 Apr;14(4):667-74.
7. Arima Y, Kaikita K, Ishii M, Ito M, Sueta D, Oimatsu Y, Sakamoto K, Tsujita K, Kojima S, Nakagawa K, Hokimoto S, Ogawa H. Assessment of platelet-derived thrombogenicity with the total thrombus-formation analysis system in coronary artery disease patients receiving antiplatelet therapy. *J Thromb Haemost.* 2016 Apr;14(4):850-9.
8. Yamazaki M, Ohnishi T, Hosokawa K, Yamaguchi K, Yoneyama T, Kawashima A, Okada Y, Kitagawa K, Uchiyama S. Measurement of residual platelet thrombogenicity under arterial shear conditions in cerebrovascular disease patients receiving antiplatelet therapy. *J Thromb Haemost.* 2016 Sep;14(9):1788-97.
9. Daidone V, Barbon G, Cattini MG, Pontara E, Romualdi C, Di Pasquale I, Hosokawa K, Casonato A. Usefulness of the Total Thrombus-Formation Analysis System (T-TAS) in the diagnosis and characterization of von Willebrand disease. *Haemophilia.* 2016 Nov;22(6):949-956.
10. Ågren A, Holmström M, Schmidt DE, Hosokawa K, Blombäck M, Hjemdahl P. Monitoring of coagulation factor therapy in patients with von Willebrand disease type 3 using a microchip flow chamber system. *Thromb Haemost.* 2017 Jan 5;117(1):75-85.
11. U.S. Department of Health and Human Services (National Institutes of Health/National Heart, Lung, and Blood Institute). The Diagnosis, Evaluation, and Management of von Willebrand Disease. NIH Publication No. 08-5832, 2007 December.
12. Ghirardello S, Lecchi A, Artoni A, Panigada M, Aliberti S, Scalabrino E, La Marca S, Boscarino M, Gramegna A, Properzi P, Abruzzese C, Blasi F, Grasselli G, Mosca F, Tripodi A, Peyvandi F. Assessment of Platelet Thrombus Formation under Flow Conditions in Adult Patients with COVID-19: An Observational Study. *Assessment of Platelet Thrombus Formation under Flow Conditions in Adult Patients with COVID-19: An Observational Study.* *Thromb Haemost.* 2021 Feb 5. doi: 10.1055/s-0041-1722919.

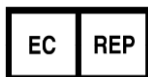
DEFINICJA SYMBOLI:

Symbol	Znaczenie
	Nie używać ponownie
 RRRR-MM-DD	Data ważności
	Oznakowanie CE
	Sprawdzić instrukcję obsługi

Symbol	Znaczenie
	Kod partii
	Numer katalogowy
	Wyrób medyczny do diagnostyki <i>in vitro</i>
	Ograniczenie temperatury
	Producent
	Autoryzowany przedstawiciel na terenie WE
	Zawiera ilość wystarczającą dla $< n >$ testów
	Zawarta ilość
	Nie używać, jeśli opakowanie jest uszkodzone
	Sprzedaż tego produktu jest ograniczona do sprzedaży przez licencjonowanego lekarza lub na jego zlecenie
	Importer



FUJIMORI KOGYO CO., LTD.
1-1-1 Koishikawa, Bunkyo-ku,
Tokyo 112-0002 Japan



Medical Device Safety Service GmbH
Schiffgraben 41
30175 Hannover, Germany



EU Importer
MedEnvoy
Prinses Margrietplantsoen 33 - Suite 123
2595 AM The Hague
The Netherlands

T-TAS® is a registered trademark of FUJIMORI KOGYO CO., LTD.

©2022 FUJIMORI KOGYO CO., LTD.

All rights reserved

