

## Suomi

### **PL Chip for T-TAS<sup>®</sup>01 Pakkausseloste**

#### **primaarisen hemostaattisen kyvyn mittaamiseen**

##### **KÄYTTÖTARKOITUS:**

T-TAS 01 PL chip -siru on tarkoitettu käytettäväksi kliinisessä laboratoriossa verihyaliutrombin muodostumisprosessin (primaarinen hemostaattinen toiminto) analysointiin potilailla, joilla on ollut heikentyneeseen primaariseen hemostaattiseen toimintaan liittyviä sairauksia tai verihyaliutaleiden estäjähoitoa. Testissä käytetään BAPA-antikoaguloituja kokoverinäytteitä, joista mitataan verihyaliutaleiden adheesiota trombogeenisellä kollageenilla päällystettyyn pintaan sekä aggregaatiota, joka lisää virtauspainetta PL chip -sirun sisällä. Testi mittaa primaarista hemostaattista toimintaa paine-aikakäyrän alla olevana alueena (AUC), jossa  $AUC < 260$  viittaa epänormaaliin primaariseen hemostaattiseen toimintaan. Lisätestit voivat olla tarpeen epänormaalien primaarisen hemostaattisen toiminnan syiden tunnistamiseksi. Testi on arvioitu potilailla, jotka saavat verihyaliutaleiden estäjähoitoa, potilailla, joilla on COVID-19-infektio, potilailla, joilla on von Willebrandin tauti ja potilailla, joilla on Glanzmannin trombastenia. Muita primaarisia hemostaasihäiriöitä ei ole arvioitu.

##### **YHTEENVETO JA TESTAUSPERIAATE:**

Primaarinen hemostaasi kuvaa verihyytymän (trombi) muodostumisen fysiologista mekanismia verisuonivaurion jälkeen. Primaarinen hemostaasi edeltää sekundaarista hemostaasia, johon kuuluu hyytymiskaskadin aktivointi ja verihyytymän stabilisointi. Primaarisen hemostaasin viat ja häiriöt voivat johtua perinnöllisistä tai hankituista syistä (mukaan lukien verihyaliutaleiden toimintahäiriöt, jotka johtuvat verihyaliutaleiden estäjähoidosta), ja niitä voidaan epäillä, jos potilaalla esiintyy mustelmia, spontaania verenvuotoa limakalvoista ja runsasta verenvuotoa kuukautisten tai trauman jälkeen. Nämä viat ja häiriöt voivat häiritä verihyaliutaleiden kiinnittymistä kollageeniin tai ne voivat häiritä verihyaliutaleiden aktivaatiota ja aggregaatiota (verihyaliutaleiden toimintahäiriö). Yleisimmät syyt primaarisen hemostaattisen toiminnan heikkenemiseen ovat von Willebrandin tauti (vWD) ja verihyaliutaleiden estäjähoito.

T-TAS 01-järjestelmä on in vitro -diagnostinen laite, joka koostuu pöytälaitteesta, jota ohjataan siihen tarkoitettulla tietokoneella, ja kertakäyttöisestä virtauskammioista. PL Chip for T-TAS 01 -tuote on suunniteltu erityisesti mittaamaan verihyaliutrombin muodostumista (PTF) fysiologisissa olosuhteissa kollageenipäällysteisellä analyttisellä reitillä, joka koostuu 26:sta mikropillaarikanavasta<sup>1-10</sup>. Verihyytymän muodostuminen on suora osoitus potilaan primaarisesta hemostaattisesta toiminnasta. Määrittäminen suoritetaan valtimon virtausolosuhteissa käyttämällä bentsyyli-sulfonyyli-D-Arg-Pro-4-amidinobentsyyliamidilla (BAPA) antikoaguloituja kokoverinäytteitä. BAPA on antikoagulantti, joka estää trombiinia ja tekijä Xa:ta, estää hyytymiskaskadin ja mahdollistaa sen, että PL-määrittämisessä voidaan spesifisesti mitata vain verihyytymän muodostumisprosessia (primaarinen hemostaasi). Määrittämisajan aikana verinäyte altistetaan valtimon leikkausjännityksille nopeudella  $1\ 500\ s^{-1}$  kollageenilla päällystetyn pinnan läsnä ollessa, mikä aiheuttaa verihyaliutaleiden kiinnittymisen kollageeniin von Willebrand -tekijän (vWF) välittämänä sekä verihyaliutaleiden aktivoitumisen. Verihyaliutaleiden aktivoituminen aiheuttaa verihyaliuteissa olevien endogeenisten tekijöiden vapautumisen, jotka keräävät ja aktivoivat muita verihyaliuteita ja aiheuttavat aggregaatiota ja verihyytymän muodostumista. Kasvava verihyytymä aiheuttaa mikropillaarikanavien tukkeutumisen, mikä lisää virtauspainetta määrittämissirun sisällä. Verihyytymän muodostumisprosessia virtauskammiossa valvotaan jatkuvasti paineanturilla, joka seuraa paineen muutoksia virtausreitillä. Tulokset lasketaan automaattisesti 10 minuutin kuluessa tai kun painelukema on 60 kPa yli peruspaineen sen mukaan, kumpi toteutuu ensin. Tulokset näytetään AUC-arvona, joka on virtauspainekäyrän alle jäävä pinta-ala 10 minuutin aikana.

## TOIMITETUT REAGENSIT JA MATERIAALIT:

PL Chip for T-TAS 01 on käyttövalmis, kertakäyttöinen määrittysiru. Kaikki testin suorittamiseen tarvittavat reagenssit ovat määrittysirun sisällä. PL Chip -analyysireitti sisältää sian jätteestä eristettyä tyyppi I kollageenia, joka on immobilisoitu sirun pinnalle. Jokaisessa PL chip -sirussa on kaksi analyysireittiä, joten on mahdollista suorittaa kahden verinäytteen mittauksia yhdellä analyysisirulla.

Tuote	Sisällys	Luettelonumero
PL Chip for T-TAS 01	20 sirua	18002

## TARVITTAVAT MATERIAALIT, JOITA EI TOIMITETA:

Tuote	Luettelonumero
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 luettelonumero 330779) *	N/A
Pipetti, jolla voidaan pipetoida 320 µl tilavuus ja kertakäyttöiset pipetin kärjet	N/A
Kimwipes tai muu pölytön pyyhe	N/A

\*Varoitus; Käytä tarkoitukseen soveltuvia mineraaliöljyjä. Muuten laite voi vaurioitua.

## VAROITUKSET JA VAROTOIMET:

- Varoitus: Valtiollisten lakien rajoittamana tämän laitteen myynti on sallittu ainoastaan valtuutetun terveydenhuollon ammattihenkilön toimesta tai tämän määräyksestä.
- Vain in vitro -diagnostiseen käyttöön.
- Vain ammattikäyttöön.
- Verinäytteet, käytetyt määrittysirut, käytetyt reservoirs ja pipetin kärjet ovat mahdollisesti tartuntavaarallisia. Asianmukaisia käsittely- ja hävitysmenetelmiä tulee noudattaa paikallisten, osavaltion ja valtion määräysten mukaisesti.
- Tuloksia tulee tulkita yhdessä muiden kliinisten löydösten ja laboratoriotutkimustulosten kanssa.
- Noudata huolellisesti tässä pakkausselosteessa kuvattuja ohjeita ja menettelytapoja.
- Älä käytä tuotteita etikettiin painetun viimeisen käyttöpäivän jälkeen.
- Älä käytä PL chip-sirua, jos suojaussi on repeytynyt tai puhjennut ennen avaamista.
- Älä käytä taipuneita tai epämuodostuneita siruja.

## SÄILYTYS- JA KÄSITTELYVAATIMUKSET:

Älä poista määrittysirua pussista ennen kuin olet valmis käyttämään sen.

Avaamaton määrittysiru on stabiili säilytettynä 2–8 °C:ssa pakkauksen etiketissä ilmoitettuun viimeiseen käyttöpäivään asti. Määrittysirut on käytettävä 8 tunnin kuluessa suljetusta pussista poistamisesta.

Ennen kuin käytät jäähdytettyjä määrittysiruja, anna yksittäisten pussissa olevien määrittysirujen lämmitä huoneenlämpöiseksi vähintään 15 minuuttia ennen käyttöä. Jos useita määrittysiruja sisältävä pakkauslaatikko poistetaan jäähdytyksestä, anna laatikon lämmitä huoneenlämpöiseksi vähintään 1 tunti ennen käyttöä. Suljetussa pussissa olevat, vielä käyttämättömät määrittysirut tulee palauttaa jäähdytykseen.

## NÄYTTEENOTTO JA VALMISTELU:

Mittaukset T-TAS 01 -järjestelmällä sisältävät biologisen aktiivisuuden arvioinnin ja ovat riippuvaisia verinäytteiden asianmukaisesta keräämisestä. PL chip -sirun analyysiä varten kerätyt verinäytteet tulee kerätä käyttämällä vain T-TAS 01-tuotteelle määrättyä BAPA Tube -putkea. Muut antikoagulantit eivät sovellu käytettäväksi PL-määrittymisen kanssa, ja niitä tulee välttää.

- Kerää tuotetta BAPA-antikoaguloitua laskimokokoverta käyttämällä koon 21 tai suurempaa neulaa (18–20 gauge).
- Sekoita antikoagulantti näytteeseen kääntämällä putkea varovasti ylösalaisin 5 kertaa.

- Säilytä verinäyte pystyasennossa huoneenlämmössä vähintään 30 minuuttia ennen testaamista PL chip -sirulla. Älä käytä keinualustaa.
- Verinäytteet tulee mitata vähintään 30 minuutin kuluttua ja enintään 6 tunnin kuluessa näytteenotosta.
- Kuljeta näytteet pystyasennossa huoneenlämmössä ja vältä äärimmäisiä lämpötiloja. Pneumaattisten putkenkuljetusjärjestelmien käyttö voi aiheuttaa verihitaleiden aktivoitumista. Laboratorion on validoitava tällaisten kuljetusjärjestelmien sopivuus.
- Vältä hemolysoitujen näytteiden käyttöä. Jos näyte näyttää olevan hemolysoitunut, on otettava ja testattava toinen näyte.
- Jos testi on toistettava, varmista, että verinäyte on ylläpidetty yllä kuvattujen olosuhteiden mukaisesti, tai ota uusi näyte.

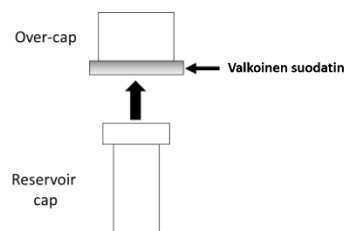
#### TESTAUSMENETTELY:

##### Huomautuksia menettelystä:

- Älä poista määrittysirua pussista ennen kuin olet valmis käyttämään sen.
- Varmista, että määrittysirut ovat saavuttaneet huoneenlämpötilan ennen määrittymisen suorittamista.
- Asenna reservoir cap ja over-cap.
- Ilmarakojen ja -kuplien muodostumista on varottava. Verinäytteet tulee annostella varovasti reservoir:n seinämää pitkin kuplien muodostumisen välttämiseksi.
- On tärkeää varmistaa tiivis yhteys reservoir ja suuttimen sekä reservoir cap ja reservoir välillä. Löysä liitos saattaa puristua, kun reservoir kiinnitetään määrittysirun näyteporttiin, mikä saattaa aiheuttaa verinäytteen joutumisen analyysireitille ennen aikaisesta. Jos verinäyte saapuu analyysireitille ennen määrittymisen aloittamista, on suositeltavaa keskeyttää määrittys ja toistaa toimenpide käyttämällä toista analyysireittiä tai määrittysirua.
- The reservoir tulee asettaa pystysuorassa määrittysirun näyteporttiin. Vältä pitämästä kiinni suuttimesta tämän vaiheen aikana ja vältä reservoir yhdistämistä määrittysirun näyteporttiin vinossa.

##### Määrittymisen valmistelu:

- Älä poista määrittysirua pussista ennen kuin olet valmis käyttämään sen.
- Määrittysirut voidaan asettaa esilämmittimelle vähintään 1 minuutiksi ennen määrittystä lämpötilan stabiloimiseksi. Tämä vaihe on valinnainen, mutta se voi lyhentää sirun käyttölämpötilaan lämmittämiseen tarvittavaa aikaa.
- Kokoa reservoir cap ja over-cap ennen määrittymisen suorittamista painamalla reservoir cap leveä osa tiukasti ylivuotokorkin valkoista suodatinta vasten.



##### Verinäytteiden testaus:

PL-määrittys suoritetaan 36 °C:ssa, jota ohjataan laitteen lämmitetyllä asemalla. T-TAS 01 -määrittymenettely on tiivistetty alla, ja käyttäjä ohjataan kunkin vaiheen läpi näytön ohjeiden avulla.

1. Poista määrittysirua suljetusta pussista ja aseta määrittysirua T-TAS 01 -laitteen asemaan.
2. Pyyhi ylimääräinen mineraaliöljy suuttimesta Kimwipe -liinalla tai pölyttömällä liinalla ja yhdistä reservoir tiukasti suuttimeen.
3. Sekoita verinäyte kääntämällä sitä varovasti ylösalaisin 5 kertaa ja pipetoi 320 µl BAPA-antikoaguloitua kokoverta reservoir on. Pipetin tilavuus voi olla 300–330 µl.

4. Pidä reservoiri kiinni, aseta reservoiri cap tiukasti paikalleen kevyesti kiertäen ja nosta sen jälkeen over-cap pois.
5. Samalla kun pidät kiinni reservoiriä, käännä reservoiri ylösalaisin ja liitä se pystysuunnassa määrittysvirun näyteporttiin kevyellä kierto- liikkeellä, kunnes tunnet vastusta. Vältä liittämistä vinoon.
6. Paina tietokoneen kosketusnäytön käynnistyspainiketta. Tulokset luodaan automaattisesti.

Kun määrittys on suoritettu, poista reservoiri varovasti määrittysvirun näyteportista. Pidä reservoiri tä vaakasuorassa, jotta sen sisältö ei vuoda, ja irrota käytetty säiliö suuttimesta kiertämällä reservoiriä. Aseta suutin pidikkeeseensä ja hävitä käytetyt reservoirit, pipetin kärjet ja määrittysvirut sopivaan biologisen jätteen säiliöön.

#### TULOKSET:

Tulokset ilmaistaan AUC-arvona, joka on virtauspainekäyrän alle jäävä pinta-ala 10 minuutin aikana.

#### Tulkinta:

$AUC \geq 260$  osoittaa, että primaarisia hemostaattisia vikoja ei ole tunnistettu.

$AUC < 260$  katsotaan epänormaaliksi, ja se osoittaa heikentyneitä primaarista hemostaattista toimintaa (vähentynyt verihyytymän muodostuminen).

#### ODOTETUT ARVOT:

##### Viiteväli:

T-TAS 01 PL -määrittymisen AUC -viiteväli on 270,0–447,7.

Viiteväli määritettiin AUC-tulosten 5.–95. persenttiilistä (kesk. 90 %), jotka saatiin PL-määrittymisen mittauksista kolmessa kliinisessä paikassa käyttäen 142 yksilön populaatiota (96 naista, 46 miestä, ikä  $38,0 \pm 11,3$  vuotta) ilman historiaa perinnöllisistä tai hankituista verihäiriöistä tai ilman laboratoriotutkimuksista saatuja todisteita von Willebrandin taudista. PL-määrittymisen AUC-tuloksiin ei vaikuttanut ikä, sukupuoli, etnisyyden tai rotu.

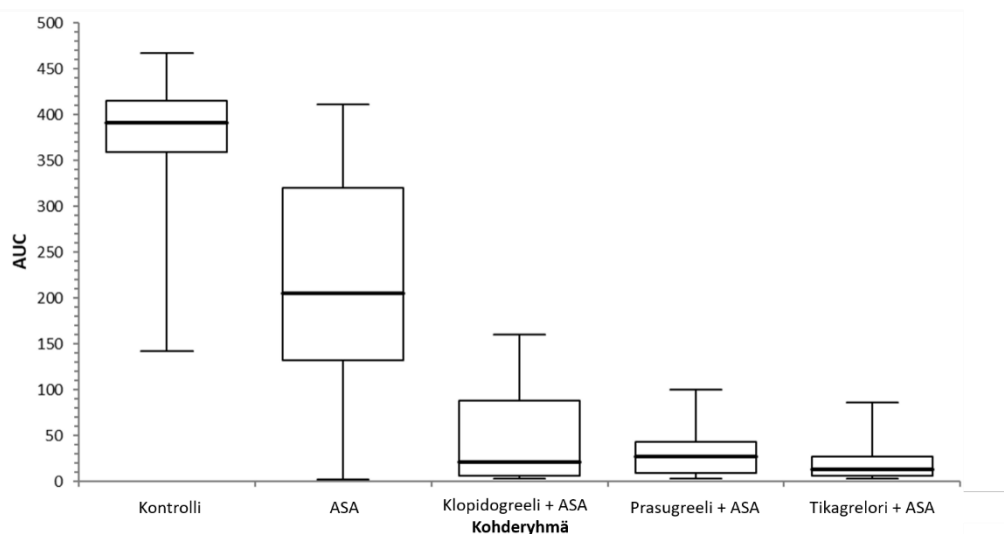
#### KLIININEN SUORITUSKYKY:

PL-määrittymisen herkkyys ja negatiivinen yhtäpitävyys epänormaalisiin primaariseen hemostaattiseen toimintaan liittyvien tilojen havaitsemiseksi laskettiin tiedoista, jotka saatiin yhteensä 274 aikuiselta 21–92-vuotiaalta koehenkilöltä yhteensä 6 tutkimuskohteessa. Negatiivinen yhtäpitävyys laskettiin käyttämällä PL-määrittymisen tuloksia terveiltä luovuttajilta, joilla vahvistettiin normaali primaarinen hemostaattinen toiminta, koska heillä ei ollut laboratoriotutkimuksista saatuja todisteita tai aiempaa diagnoosia primaariseen hemostaattiseen toimintaan vaikuttavista häiriöistä, eivätkä he käyttäneet lääkkeitä, jotka vaikuttavat primaariseen hemostaattiseen toimintaan. Herkkyys laskettiin käyttämällä PL-määrittymisen tuloksia seuraavista potilasryhmistä, joilla oli heikentyneeseen primaariseen hemostaattiseen toimintaan liittyviä tiloja: verihäiriöiden estäjähoitoa (81 mg aspiriini -monoterapiaa ja kaksoisverihäiriöiden estäjähoitoa) saaneet henkilöt, henkilöt joilla on diagnosoitu von Willebrandin tauti tai Glanzmannin trombastenia. VWD-potilasryhmästä 12 potilaalla oli vWD-tyyppi 1, 10 potilaalla vWD-tyyppi 2 ja 3 potilaalla vWD-tyyppi 3.

Alla on yhteenveto T-TAS 01 PL -määrittymisen AUC-tuloksista eri kohderyhmille.

Ryhmä	N	Keskiarvo	Keskihajonta	Mediaani	Vaihteluväli
Terveet luovuttajat	142	381,5	55,5	390,9	142,5–467,7
Aspiriini-monoterapia	57	218,4	114,4	205,7	2,7–410,9
Klopidogreeli + ASA	18	46,2	47,3	21,7	3,6–159,8
Prasugreeli + ASA	15	31,1	26,7	27,1	3,6–100,2
Tikagrelori + ASA	14	23,1	25,1	13,6	3,2–86,6
von Willebrandin tauti	25	149,3	152,7	64,1	7,2–422,3
Glanzmannin trombastenia	3	7,1	10,7	1,6	0,3–19,5

AUC-tulosten jakautuminen terveillä kontrolleilla ja koehenkilöillä, jotka saavat verihituleiden estäjähoitoa, on esitetty alla.



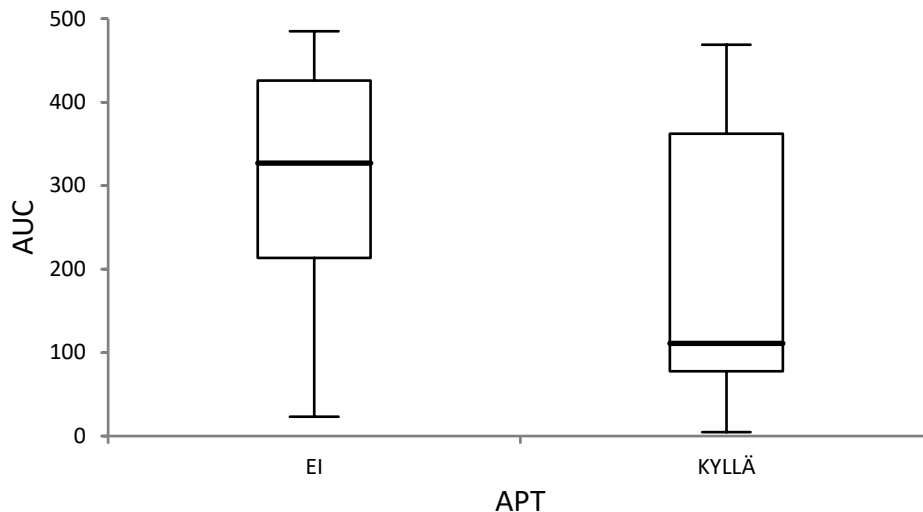
Alla olevassa taulukossa on yhteenveto AUC < 260 -raja-arvon negatiivisesta yhtäpitävyydestä ja herkkyydestä aspiriini-monoterapian (ASA), kaksoisverihitule-estäjähoidon (DAPT, eroteltuna DAPT-tyypin mukaan), von Willebrandin taudin (vWD) ja Glanzmannin trombastenian (GT) kohdalla.

Parametri	N	Arvo	95 % CI
Negatiivinen yhtäpitävyys	142	95,8 %	91,1–98,0 %
Herkkyyks (ASA)	57	68,4 %	55,5–79,0 %
Herkkyyks (klopidoogreeli + ASA DAPT)	18	100,0 %	81,5–100,0 %
Herkkyyks (prasugreeli + ASA DAPT)	15	100,0 %	78,2–100,0 %
Herkkyyks (tikagrelori + ASA DAPT)	14	100,0 %	76,8–100,0 %
Herkkyyks (vWD)	25	72,0 %	50,6–87,9 %
Herkkyyks (GT)	3	100,0 %	43,9–100,0 %

Von Willebrandin taudin vaikeusaste voi vaihdella suuresti, erityisesti tyyppin 1 vWD:ssä, ja lievää vWD:tä sairastavilla potilailla ei välttämättä esiinny kliinisesti merkittävää verenvuotoa. vWD-potilasryhmässä epänormaalit PFA-100 Col/EPI ja Col/ADP osoittivat herkkyyttä, joka oli samankaltainen kuin PL-määritys (80 % [95 % CI 61–90 %]), ja PL-määrityksen ja PFA-100- määrityksen välillä oli erinomainen yleinen yhtäpitävyys (yleensä 88 % [69–97 %], positiivinen yhtäpitävyys 72 % [51–88 %], negatiivinen yhtäpitävyys 100 % [40–100 %]). Kaikilla seitsemällä vWD-potilaalla, joiden AUC -tulokset olivat yli 260, oli joko normaalit PFA-100-tulokset tai vWF-antigeeni-, vWF-aktiivisuus- ja FVIII:C-tulokset, jotka kaikki olivat korkeampia kuin tasot, joiden katsottiin liittyvän vahvasti vWD:hen (30 %) <sup>11</sup>.

Verihituleiden estäjähoidon vaikutus primaariseen hemostaattiseen kykyyn määräytyy tehon (eli otettujen lääkkeiden annoksen ja/tai lukumäärän), verihituleiden estäjähoidon kestävän ja viimeisestä annoksesta kuluneen ajan perusteella. Tulokset, jotka ovat ristiriidassa kliinisen esityksen kanssa, tulee arvioida tehon, kestävän ja viimeisestä annoksesta kuluneen ajan perusteella.

PL-määritysmittaukset suoritettiin tutkimuksessa, jossa oli 74 potilasta, jotka joutuivat sairaalaan PCR-vahvistetun COVID-19-infektion vuoksi. 92 % potilaista otettiin mukaan 8 päivän kuluessa sairaalaan saapumisesta. 23 potilasta käytti lääkkeitä, joiden tiedettiin heikentävän primaarista hemostaattista toimintaa, kuten aspiriini-monoterapia (N = 19), klopidoogreeli + aspiriini DAPT (N = 2), klopidoogreeli-monoterapia (N = 1) ja ketorolakki (N = 1). PL-määrityksen AUC-tulokset on esitetty yhteenvetona alla olevassa kaaviossa ja taulukossa.



Ryhmä	N	Keskimääräinen AUC	%, joilla AUC < 260
COVID-19-potilaat, jotka eivät saa verihiutaleiden estäjähoitoa (APT EI)	51	307,1	37,3 %
COVID-19-potilaat, jotka saavat verihiutaleiden estäjähoitoa (APT KYLLÄ)	23	186,2	69,6 %

Potilailla, jotka eivät saaneet verihiutaleiden estäjähoitoa, oli merkittävää vaihtelua yleisessä primaarisessa hemostaattisessa toiminnassa, ja lähes 40 %:lla oli epänormaalia primaarista hemostaattista toimintaa (AUC < 260), vaikka he eivät olleet saaneet verihiutaleiden estäjähoitoa ja heillä ei ollut aiemmin primaarisia hemostaasihäiriöitä. Potilailla, jotka saivat verihiutaleiden estäjähoitoa, pääasiassa aspiriiniinoterapiaa, keskimääräiset AUC-tulokset olivat merkittävästi pienemmät kuin AUC-tulokset potilailla, jotka eivät saaneet verihiutaleiden estäjähoitoa ( $p = 0,0018$ ), ja lähes 70 %:lla oli näyttöä epänormaalista primaarisesta hemostaattisesta toiminnasta (AUC < 260).

Tulokset osoittavat, että primaarisessa hemostaattisessa toiminnassa on merkittävää vaihtelua potilailla, joilla on COVID-19-infektio, ja että potilailla, joilla on COVID-19-infektio, PL-määrittäminen pystyy havaitsemaan epänormaalien primaarisen hemostaattisen toiminnan, joka johtuu verihiutaleiden toimintaan vaikuttavista lääkkeistä. COVID-19-potilaiden primaarisen hemostaattisen toiminnan vaihtelu T-TAS 01 PL -määrittämisellä mitattuna on myös vahvistettu erillisessä tutkimuksessa.<sup>12</sup>

#### ANALYYTTINEN SUORITUSKYKY:

##### Raportoitava vaihteluväli:

Raportoitava vaihteluväli määritetään alimmasta korkeimpaan kliinisissä tutkimuksissa kirjattuun arvoon. Raportoitava vaihteluväli T-TAS 01 PL -määrittäksen AUC:lle on 0,3–467,7.

##### Tarkkuus:

Määrittäksen tarkkuus arvioitiin käyttämällä kolmea käyttäjää, kolmea T-TAS 01 -laitetta ja kolmea PL chip -siruerää. Yhdeltä kontrolliluovuttajalta ja kahdelta aspiriinia ottavalta luovuttajalta otetut BAPA-antikoaguloituneet kokoverinäytteet testattiin. Verinäytteiden AUC -tulokset edustivat näytteitä, joilla oli normaali primaarinen hemostaattinen kyky (korkea), epänormaali primaarinen hemostaattinen kyky (matala) ja hemostaattinen kyky lähellä määrittäksen raja-arvoa (keskitaso). Tulokset olivat variaatiokertoimen ja keskihajonnan spesifikaatioiden  $CV \leq 15\%$  tai  $SD \leq 39$  sisällä ja niistä on yhteenveto alla.

Näyte	N	Keskiarvo	Toistettavuus Ajon sisällä (SD, %CV)	Operaattorien välillä (SD, %CV)	Erien välillä (SD, %CV)	Instrumenttien välillä (SD, %CV)	Yhteensä (SD, %CV)
Korkea	36	428,1	10,7, 2,5	2,0, 0,5	4,7, 1,1	1,6, 0,4	11,9, 2,8
Keskitaso	36	237,3	31,7, 13,4	6,4, 2,7	10,5, 4,4	0,0, 0,0	34,0, 14,3
Matala	36	130,7	18,4, 14,1	11,8, 9,0	13,5, 10,3	0,0, 0,0	25,7, 19,6

Tutkimuskohteiden välistä toistettavuutta tutkittiin myös suorittamalla 5 toistettua PL-määritysmittausta päivässä 5 päivän ajan kussakin kolmessa eri paikassa käyttäen BAPA-antikoaguloituja kokoverinäytteitä neljältä luovuttajalta. Luovuttajien joukossa oli terve kontrolliluovuttaja ja kolme aspiriinihoitoa saavaa luovuttajaa, joilla oli korkeat, keskitason ja matalat AUC-tulokset, jotka olivat samankaltaisia kuin tarkkuustutkimuksessa. Kaikki tulokset jokaisena testipäivänä olivat spesifikaation CV ≤ 15 % tai SD ≤ 39 sisällä.

#### Määrityksen häiriöt:

T-TAS 01 PL -määritysmittaukset eivät sisällä ulkoisten reagenssien tai entsyymien käyttöä. Farmaseuttiset aineet ja niiden metaboliitit ja ravintoaineet vaikuttaisivat todelliseen biologiseen primaariseen hemostaattiseen kykyyn, eivät PL-määritykseen. Verinäytteissä potilailta, jotka ovat nauttineet aineita, joiden tiedetään vaikuttavan primaariseen hemostaattiseen toimintaan (kuten verihutaleiden estäjiä tai ei-steroidisia tulehduskipulääkkeitä), saattaa ilmetä heikentynyttä primaarista hemostaattista toimintaa. Samoin tiettyjen eri ruokavalioissa esiintyvien rasvahappojen ja lipidien tiedetään vaikuttavan primaariseen hemostaattiseen toimintaan.

Seuraavien aineiden kyky vaikuttaa PL-määrityksen AUC-tulokseen testattiin, eivätkä ne vaikuttaneet merkittävästi AUC-tuloksiin, kun niitä oli ilmoitettuina plasmapitoisuuksina.

Yhdiste	Luokka	Pitoisuus	Yhdiste	Luokka	Pitoisuus
Asetaminofeeni	Kipulääke	7,8 mg/dl	Hepariini	Antikoagulantti	525 U/ml
Bilirubiini	Veren komponentti	40 mg/dl	L-tyroksiini	Hormoni	0,0858 mg/dl
Kofeiini	Stimulantti	21,6 mg/dl	Metformiini	Antihyperglykemia	2,4 mg/dl
Kaptopriili	ACE:n estäjä	0,528 mg/dl	Omepratsoli	Protonipumpun estäjä	1,68 mg/dl
Katekiini	Flavinoli/antioksidantti	5 mg/dl	Pravastatiini	Statiini	0,414 mg/dl
Silostatsoli	Vasodilataattori / verihutaleiden estäjä	1,25 mg/dl	Propranololi	Beetasalpaaja	0,202 mg/dl
Dabigatraani	Antikoagulantti	0,047 mg/dl	Rivaroksabaani	Antikoagulantti	0,044 mg/dl
Dekstraani 40	Plasmalaajentaja	2400 mg/dl	Streptokinaasi	Fibrinolyytti	50 000 U/dl
Diltiatseemi	Kalsiumkanavan salpaaja	0,18 mg/dl	Teofylliini	Bronkodilataattori	6 mg/dl
Dipyridamoli	Vasodilataattori / verihutaleiden estäjä	0,25 mg/dl	Tirofibaani	Verihutaleiden estäjä	N/A
Kalaöljy	Ravintolisä	25,6 mg/dl	Triglyseridi	Veren komponentti	750 mg/dl
Ibuprofeeni	NSAID	0,438 mg/dl	Varfariini	Antikoagulantti	7,5 mg/dl

Silostatsolin, dipyridamolin, ibuprofeenin ja tirofibaanin tiedetään kaikkien estävän verihutaleiden aktiivisuutta ja pienentävän AUC-tulosta annoksesta riippuvalla tavalla. Tirofibaanin maksimipitoisuutta ilman häiriöitä ei määritetty.

Hemodiluutio 20 %:iin asti ei vaikuttanut merkittävästi PL-määrityksen AUC-tuloksiin.

BAPA-verenkeräysputken alitäyttö jopa 50 %:lla ei vaikuttanut merkittävästi PL-määrityksen AUC-tuloksiin.

#### TESTIN RAJOITUKSET:

- Näytteessä olevat mikrotrombit, hiukkaset tai ilmakuplat voivat vaikuttaa haitallisesti testituloksiin, ja niitä tulee välttää. On varmistettava asianmukainen näytteenotto ja vältettävä ilmakuplien muodostumista, kun näytettä siirretään reservoiiriin.
- Testi on arvioitu BAPA-antikoaguloituilla kokoverinäytteillä. Muita näytetyyppejä ja antikoagulantteja ei ole arvioitu, eikä niitä tule käyttää.
- Laboratorion johtajan tulee vahvistaa, että vertailuvaihteluväli ja testin suorituskyky sopivat testattavalle potilaiden populaatiolle.
- Potilaan kliininen historia ja lääkityshistoria tulee tarkistaa, jos tulokset ovat ristiriidassa kliinisen esityksen kanssa. Monien lääkkeiden tiedetään vaikuttavan verihutaleiden toimintaan.
- Matala verihutaleiden määrä tai matala hematokriittitaso voi aiheuttaa matalia AUC-tuloksia. Verinäytteitä, joiden hematokriittitasot olivat alle 25 % tai joiden verihutaleiden määrä oli alle  $114 \times 10^3 / \mu\text{l}$ , ei ole arvioitu.

- Tiettyjen rasvahappojen ja lipidien, joita löytyy ihmisten erilaisista ruokavalioista, tiedetään vaikuttavan verihutaleiden toimintaan. Lääkärit saattavat neuvoa potilaita pidättymään rasvaisista ruoista ennen testausta.
- Primaarista hemostaattista toimintaa voivat heikentää synnynnäiset verihutaleiden poikkeavuudet tai verihutaleiden toimintaan vaikuttavien lääkkeiden käyttö, mikä voidaan havaita epänormaaleina AUC-tuloksina. PL chip -määrityksen suorituskykyä ei ole vahvistettu verihutaleita estäville aineille tai synnynnäisille verihutaleiden poikkeavuuksille, lukuun ottamatta tässä asiakirjassa kuvattuja.
- PL-määritys mittaa yleistä primaarista hemostaattista toimintaa, joka edustaa kaikkia verihutaleiden aktivaatioreittejä, joita voidaan stimuloida valtimon leikkausolosuhteissa kollageenilla päällystetyn pinnan poikki. Näin ollen potilailla, joilla on muista agonistipohjaisista määrityksistä saatuja todisteita tietyn verihutaleiden estäjähoidon vaikutuksesta, voi PL-määrityksestä saatu primaarinen hemostaattinen toiminta olla normaaliarvojen sisällä.
- Potilaita, joilla on vWD tyyppi 2N, ei ole arvioitu PL-määrityksellä. vWD tyyppi 2N ei liity heikentyneeseen verihyytymien muodostumiseen, joten vWD tyyppin 2N potilailla voi olla normaalit PL AUC -tasot.
- PL-määrityksen numeerista tulosta ei ole arvioitu taudin vaikeusasteen korrelaation osalta.
- Epänormaalit PL-määrityksen tulokset eivät yksinään muodosta diagnostista näyttöä verihutaleiden estäjähoidosta tai vWD:n tai Glanzmannin trombastenian esiintymisestä. PL-määrityksen tulokset tulee aina tulkita potilaan sairaushistorian, kliinisen esityksen ja muiden löydösten perusteella.

#### **LAADUNVALVONTA:**

T-TAS 01 -laitteen suorituskyvyn arvioimiseksi voidaan suorittaa kolmen tyyppisiä järjestelmätarkastuksia (SC): Yksinkertainen SC, automaattinen SC ja manuaalinen SC. Katso T-TAS 01 -käyttöoppaasta ohjeet laitteen laadunvalvonnan suorittamiseen.

Osana T-TAS 01 PL -määritysjärjestelmän laadunvalvontaa (QC) on suositeltavaa testata kontrolliluovuttajan verinäyte kahtena jokaisen vastaanotetun uuden PL chip -sirulähetyksen yhteydessä tai aina, kun laitos haluaa varmistaa järjestelmän toimivuuden. Järjestelmän katsotaan olevan hallinnassa, jos keskimääräinen AUC on määritetyn vertailuvaihteluvälin sisällä. Jos keskimääräinen AUC on vertailuvaihteluvälin ulkopuolella, toista tämä toimenpide laboratorion vakiintuneesta kontrolliluovuttajaryhmästä valitun toisen henkilön näytteellä.

Jos molempien henkilöiden keskimääräinen AUC on vertailuvaihteluvälin ulkopuolella, ota yhteyttä tekniseen tukeen. Jos toisen henkilön keskimääräinen AUC on vertailuvaihteluvälillä, ensimmäisen henkilön verihutaleiden toimintatila ja lääkityshistoria tulee ottaa huomioon.

Laadunvarmistustestausta varten on perustettava kontrolliluovuttajaryhmä. Hyväksytyjen QC-luovuttajien AUC-tuloksen tulee olla lähellä vertailualueen keskitasoa ja hyväksyttäviä rinnakkaistuloksia.

Seuraava menettely on esimerkki kontrolliluovuttajaryhmän muodostamisesta:

1. Potentiaaliset luovuttajat eivät saa käyttää mitään lääkkeitä tai heillä ei saa olla tiloja, joiden tiedetään vaikuttavan verihutaleiden toimintaan.
2. Testaa jokainen mahdollinen luovuttaja suorittamalla kaksi rinnakkaista PL chip -mittausta.
3. Luovuttaja kelpuutetaan, jos kaksoiskeskiarvo on vertailualueella ja kaksoisvariaatiokerroin (CV) on pienempi tai yhtä suuri kuin 15 %.

Huomautus: Hyväksyttävää vaihteluväliä on mahdollisesti muutettava yksittäisten laboratorioden normaaleille aikuisille määrittämän keskimääräisen AUC-tason mukaan.

On suositeltavaa, että laboratorio suorittaa laadunvalvontamenettelyn sen vakiintuneen laadunvalvontaohjelman mukaisesti ja paikallisten, osavaltioiden ja/tai valtion määräysten tai akkreditointivaatimusten mukaisesti.

#### **APUA:**





Pyydä apua paikalliselta jälleenmyyjältäsi.














## LÄHTEET:

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.

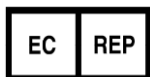
## SYMBOLIEN MÄÄRITELMÄT:

Symboli	Määritelmä
	Älä käytä uudelleen
 VVVV-KK-PP	Viimeinen käyttöpäivä
	CE-merkki
	Katso käyttöohjeet

Symboli	Määritelmä
	Eränumero
	Luettelonumero
	<i>In vitro</i> -diagnostinen lääketieteellinen laite
	Lämpötilaraja
	Valmistaja
	Valtuutettu edustaja Euroopan yhteisössä
	Sisältö riittää <n> testiin
	Sisällön määrä
	Älä käytä, jos pakkaus on vaurioitunut
	Tämän tuotteen myynti on sallittu ainoastaan laillistetun terveydenhuollon ammattilaisen toimesta tai määräyksestä
	Maahantuoja



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

