

Deutsch

Packungsbeilage von PL-Chip für T-TAS®01

zur Messung der primären hämostatischen Fähigkeit

VERWENDUNGSZWECK:

Der T-TAS 01 PL-Chip ist vorgesehen für den Einsatz im klinischen Labor, zur Analyse des Bildungsprozesses von Thrombozytenthromben (primäre hämostatische Funktion) bei Patienten, die über eine Vorgeschichte von Erkrankungen verfügen, welche mit einer Beeinträchtigung der primären hämostatischen Funktion oder der Anwendung einer thrombozyten-aggregationshemmenden Therapie einhergehen. Der Test verwendet BAPA-antikoagulierte Vollblutproben zur Messung der Thrombozytenadhäsion an einer thrombogenen kollagenbeschichteten Oberfläche und der Aggregation, die einen Anstieg des Flussdrucks innerhalb des PL-Chips verursacht. Der Test misst die primäre hämostatische Funktion als Fläche unter der Druck-Zeit-Kurve (AUC), wobei eine AUC < 260 auf eine abnorme primäre hämostatische Funktion hindeutet. Zusätzliche Untersuchungen können notwendig sein, um die Ursache(n) einer abnormen primären hämostatischen Funktion zu identifizieren. Der Test wurde ausgewertet bei Patienten, die eine thrombozyten-aggregationshemmende Therapie erhalten, bei Patienten mit COVID-19-Infektion, bei Patienten mit Von-Willebrand-Syndrom und bei Patienten mit einer Glanzmann-Thrombasthenie. Andere primäre Hämostasestörungen sind nicht untersucht worden.

ZUSAMMENFASSUNG UND TESTPRINZIP:

Die primäre Hämostase beschreibt den physiologischen Mechanismus der Bildung von Thrombozytenpfropfen (Thromben) nach einer Gefäßverletzung. Die primäre Hämostase geht der sekundären Hämostase voraus, die dann die Aktivierung der Koagulationskaskade und die Stabilisierung des Thrombozytenthrombus beinhaltet. Defekte und Störungen der primären Hämostase können auf ererbte oder erworbene Ursachen zurückgeführt werden (einschließlich Störungen der Thrombozytenfunktion, die durch eine thrombozyten-aggregationshemmende Therapie induziert werden), und sie können vermutet werden, weil die Patientin Blutergüsse, spontane Blutungen aus den Schleimhäuten und übermäßige Blutungen während der Menstruation oder nach einem Trauma aufweist. Diese Defekte und Störungen können die Thrombozytenadhäsion an Kollagen oder die Thrombozytenaktivierung und -aggregation (Thrombozytendysfunktion) beeinträchtigen. Die häufigsten Ursachen für eine gestörte primäre hämostatische Funktion sind das Von-Willebrand-Syndrom (vWD) und der Einsatz einer thrombozyten-aggregationshemmenden Therapie.

Das T-TAS 01 System ist ein In-vitro-Diagnosegerät, das aus einem Tischgerät, das von einem dedizierten PC gesteuert wird, und einer Einweg-Durchflusskammer besteht. Der PL-Chip für T-TAS 01 dient zur spezifischen Messung der Thrombozytenthrombusbildung (PTF) unter physiologischen Bedingungen auf einem kollagenbeschichteten Analysepfad, der aus 26 Mikrokapillarkanälen¹⁻¹⁰ besteht. Die Thrombozytenthrombusbildung ist ein direkter Indikator für die primäre hämostatische Funktion des Patienten. Der Assay wird unter arteriellen Flussbedingungen unter Verwendung von Benzylsulfonyl-D-Arg-Pro-4-Amidinobenzylamid (BAPA)-antikoagulierten Vollblutproben durchgeführt. BAPA ist ein Antikoagulans, das Thrombin und Faktor Xa hemmt, die Koagulationskaskade blockiert und es dem PL-Assay ermöglicht, spezifisch nur den Prozess der Thrombozytenthrombusbildung (primäre Hämostase) zu messen. Während des Assays wird die Blutprobe bei 1.500 s⁻¹ in Gegenwart einer kollagenbeschichteten Oberfläche arteriellen Scherspannungen ausgesetzt, die eine durch den Von-Willebrand-Faktor (vWF) vermittelte Thrombozytenanheftung an Kollagen und eine Thrombozytenaktivierung bewirken. Die Thrombozytenaktivierung bewirkt die Freisetzung von in den Thrombozyten enthaltenen endogenen Faktoren, die andere Thrombozyten rekrutieren und aktivieren und eine Aggregation und Thrombusbildung der Thrombozyten verursachen. Der wachsende Thrombozyten-Thrombus verursacht eine Okklusion der Mikrokapillarkanäle, was den Strömungsdruck innerhalb des Assay-Chips erhöht. Der Prozess der Thrombozytenthrombusbildung in der Durchflusskammer wird kontinuierlich von einem Drucksensor überwacht, der Druckänderungen im Strömungsweg verfolgt. Die Ergebnisse werden automatisch innerhalb von 10 Minuten berechnet oder wenn der Messwert 60 kPa über dem Ausgangsdruck erreicht, je nachdem, was zuerst eintritt. Die Ergebnisse werden als AUC ausgegeben; das ist die Fläche unter der Strömungsdruckkurve über einen Zeitraum von 10 Minuten.

ZUR VERFÜGUNG GESTELLTE REAGENZIEN UND MATERIALIEN:

Der PL-Chip für T-TAS 01 ist ein gebrauchsfertiger Assay-Chip zum einmaligen Gebrauch. Alle zur Durchführung des Tests erforderlichen Reagenzien sind im Assay-Chip enthalten. Der Analysepfad des PL-Chips enthält Typ-I-Kollagen, das aus einer auf der Chip-Oberfläche immobilisierten Schweinesehne

isoliert wurde. Jeder PL-Chip verfügt über zwei Analysepfade, so dass es möglich ist, Messungen von zwei Blutproben mit einem Assay-Chip durchzuführen.

Punkt	Inhalt	Katalognummer
PL-Chip für T-TAS 01	20 Chips	18002

BENÖTIGTE, ABER NICHT BEREITGESTELLTE MATERIALIEN:

Punkt	Katalognummer
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-Katalognummer 330779)	k. A.
Pipettierer zum Pipettieren von 320 µL sowie Einwegpipettenspitzen	k. A.
Kimwipes oder anderes staubfreies Gewebe	k. A.

*Warnung; Verwenden Sie die ausgewiesenen Mineralöle. Andernfalls kann das Gerät beschädigt werden.

WARNUNGEN UND VORSICHTSMAßNAHMEN:

- Vorsicht: Dieses Produkt ist durch US-Bundesgesetze auf den Verkauf durch oder auf Anordnung eines zugelassenen Arztes beschränkt.
- Nur zur Verwendung für die In-vitro-Diagnostik.
- Nur zur Verwendung durch geschultes Fachpersonal.
- Blutproben, gebrauchte Assay-Chips, gebrauchte Reservoirs und Pipettenspitzen sind potenziell infektiös. Methoden zur ordnungsgemäßen Handhabung und Entsorgung sollten in Übereinstimmung mit lokalen, Länder- und Bundes-Vorschriften befolgt werden.
- Die Ergebnisse sind in Verbindung mit anderen klinischen Befunden und Labortestergebnissen zu interpretieren.
- Befolgen Sie sorgfältig die in dieser Packungsbeilage beschriebenen Anweisungen und Verfahren.
- Verwenden Sie Produkte nicht über das auf dem Etikett aufgedruckte Verfallsdatum hinaus.
- Verwenden Sie den PL-Chip nicht, wenn der Schutzbeutel vor dem Öffnen gerissen oder durchstoßen ist.
- Verwenden Sie keine Chips, die verbogen oder deformiert sind.

ANFORDERUNGEN AN LAGERUNG UND HANDHABUNG:

Entfernen Sie den Assay-Chip erst aus dem Beutel wenn er Anwendung findet.

Der ungeöffnete Assay-Chip ist bei einer Lagerung bei 2 – 8 °C bis zum Verfallsdatum auf dem Verpackungsetikett stabil. Die Assay-Chips müssen innerhalb von 8 Stunden nach Entnahme aus dem versiegelten Beutel verwendet werden.

Warten Sie vor der Verwendung gekühlter Assay-Chips mindestens 15 Minuten, bis die einzelnen in Beuteln verpackten Assay-Chips Raumtemperatur erreicht haben. Wenn eine Kit-Box mit mehreren Assay-Chips aus dem Kühlschrank genommen wird, warten Sie mindestens 1 Stunde, bis die Box Raumtemperatur erreicht hat. Unbenutzte Assay-Chips, die sich noch im versiegelten Beutel befinden, sollten in den Kühlraum zurückgebracht werden.

PROBENNAHME UND -VORBEREITUNG:

Messungen mit dem T-TAS 01-System dienen u.a. der Beurteilung der biologischen Aktivität und sind davon abhängig, dass die Blutproben ordnungsgemäß entnommen wurden. Blutproben, die für die Analyse mit dem PL-Chip entnommen werden, sollten nur mit dem angegebenen BAPA-Röhrchen für T-TAS 01 entnommen werden. Andere Antikoagulanzen sind für die Verwendung mit dem PL-Assay nicht geeignet und sollten vermieden werden.

- Entnehmen Sie frisches BAPA-antikoaguliertes venöses Vollblut mit einer Nadel mit 21 Gauge oder einem größeren Bohrloch (18 – 20 Gauge).
- Mischen Sie das Antikoagulans mit der Probe, indem Sie das Röhrchen 5-mal vorsichtig umdrehen.
- Lagern Sie die Blutprobe vor dem Testen mit dem PL-Chip mindestens 30 Minuten lang aufrecht bei Raumtemperatur. Verwenden Sie keine Wipp-Plattform.
- Blutproben sollten zwischen 30 Minuten und 6 Stunden nach der Entnahme gemessen werden.

- Transportieren Sie die Proben aufrecht bei Raumtemperatur und vermeiden Sie extreme Temperaturen. Die Verwendung pneumatischer Rohrtransportsysteme kann zu einer Thrombozytenaktivierung führen. Solche Transportsysteme müssen durch das Labor auf ihre Eignung validiert werden.
- Vermeiden Sie die Verwendung hämolysierter Proben. Wenn eine Probe hämolysiert zu sein scheint, sollte eine weitere Probe entnommen und getestet werden.
- Wenn der Test wiederholt werden muss, stellen Sie sicher, dass die Blutprobe gemäß den oben beschriebenen Bedingungen aufbewahrt wurde, oder nehmen Sie eine neue Probe.

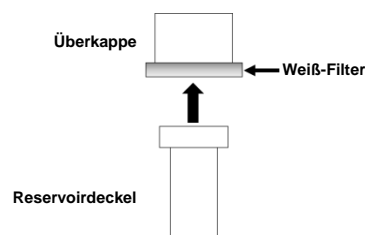
TESTVERFAHREN:

Verfahrenshinweise:

- Entfernen Sie den Assay-Chip erst aus dem Beutel wenn er Anwendung findet.
- Stellen Sie sicher, dass die Assay-Chips vor der Durchführung des Assays Raumtemperatur erreicht haben.
- Montieren Sie Reservoirdeckel und Überkappe.
- Es ist darauf zu achten, dass Luftspalte und Blasen vermieden werden. Blutproben sollten sorgfältig an der Wand des Reservoirs verteilt werden, um das Eindringen von Blasen zu vermeiden.
- Es ist wichtig, eine dichte Verbindung zwischen Reservoir und Düse sowie zwischen Reservoirdeckel und Reservoir zu gewährleisten. Eine lockere Verbindung kann beim Anbringen des Reservoirs an den Probenanschluss des Assay-Chips komprimiert werden, wodurch die Blutprobe möglicherweise vorzeitig in den Analysepfad gelangt. Wenn die Blutprobe vor Beginn des Assays in den Analysepfad gelangt, wird empfohlen, den Assay abzubrechen und das Verfahren mit einem anderen Analysepfad oder Assay-Chip zu wiederholen.
- Das Reservoir sollte vertikal in die Probenöffnung des Assay-Chips eingeführt werden. Halten Sie die Düse während dieses Schritts nicht fest und vermeiden Sie es, das Reservoir in einem Winkel an den Probenanschluss des Assay-Chips anzuschließen.

Assay-Vorbereitung:

- Entfernen Sie den Assay-Chip erst aus dem Beutel wenn er Anwendung findet.
- Assay-Chips können vor dem Assay für mindestens 1 Minute auf die Vorheizung gelegt werden, um eine Stabilisierung der Temperatur zu ermöglichen. Dieser Schritt ist optional, kann aber die zur Erwärmung des Chips auf die Betriebstemperatur erforderliche Zeit reduzieren.
- Montieren Sie den Reservoirdeckel und die Überkappe vor der Durchführung des Tests, indem Sie den breiten Teil des Reservoirdeckels fest an den weißen Filter der Überkappe drücken.



Untersuchung von Blutproben:

Der PL-Assay wird bei 36 °C durchgeführt, die durch eine beheizte Stufe auf dem Instrument kontrolliert wird. Das T-TAS 01-Assay-Verfahren ist unten zusammengefasst, und der Benutzer wird über Bildschirmanweisungen durch jeden der Schritte geführt.

1. Entfernen Sie den Assay-Chip aus dem versiegelten Beutel und führen Sie den Assay-Chip in die Stufe auf dem T-TAS 01-Instrument ein.
2. Wischen Sie überschüssiges Mineralöl mit einem Kimwipe oder einem staubfreien Tuch von der Düse ab und verbinden Sie das Reservoir fest mit der Düse.
3. Mischen Sie die Blutprobe durch vorsichtiges 5-maliges Umdrehen und pipettieren Sie 320 µL des BAPA-antikoagulierten Vollblutes in das Reservoir. Das zulässige Pipettenvolumen kann zwischen 300 – 330 µL liegen.
4. Während Sie das Reservoir festhalten, setzen Sie den Reservoirdeckel mit einer leichten Drehbewegung fest ein und heben ihn dann an, um die Überkappe zu entfernen.
5. Während Sie das Reservoir halten, drehen Sie das Reservoir um und verbinden es mit einer leichten Drehbewegung vertikal mit dem Probenanschluss auf dem Assay-Chip, bis ein Widerstand spürbar wird. Vermeiden Sie es, die Verbindung schräg herzustellen.

6. Drücken Sie die Starttaste auf dem Touchscreen des Computers. Die Ergebnisse werden automatisch generiert.

Entfernen Sie nach Abschluss des Assays vorsichtig das Reservoir aus dem Probenanschluss auf dem Assay-Chip. Halten Sie das Reservoir waagrecht, um ein Austreten seines Inhalts zu vermeiden, und drehen Sie ihn, um das verbrauchte Reservoir aus der Düse zu entfernen. Setzen Sie die Düse in ihren Halter und entsorgen Sie gebrauchte Reservoirs, Pipettenspitzen und Testchips in einem geeigneten Behälter für biologisch gefährlichen Abfall.

ERGEBNISSE:

Die Ergebnisse werden als AUC ausgegeben; das ist die Fläche unter der Strömungsdruckkurve über einen Zeitraum von 10 Minuten.

Interpretation:

AUC \geq 260 gibt an, dass primäre hämostatische Defekte nicht identifiziert werden.

AUC $<$ 260 gilt als abnormal und deutet auf eine gestörte primäre hämostatische Funktion (verminderte Thrombozytenbildung) hin.

ERWARTETE WERTE:

Referenzintervall:

Das AUC-Referenzintervall für den T-TAS 01 PL-Assay beträgt 270,0 – 447,7.

Das Referenzintervall wurde aus dem 5. bis 95. Perzentil (zentrale 90 %) der AUC-Ergebnisse bestimmt, die aus PL-Assay-Messungen an drei klinischen Standorten mit einer Population von 142 Personen (96 Frauen, 46 Männer, Alter $38,0 \pm 11,3$ Jahre) ohne Vorgeschichte einer vererbten oder erworbenen Thrombozytenfunktionsstörung und ohne Labornachweis des Von-Willebrand-Syndroms gewonnen wurden. Die AUC-Ergebnisse des PL-Assays wurden nicht durch Alter, Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit oder Rasse beeinflusst.

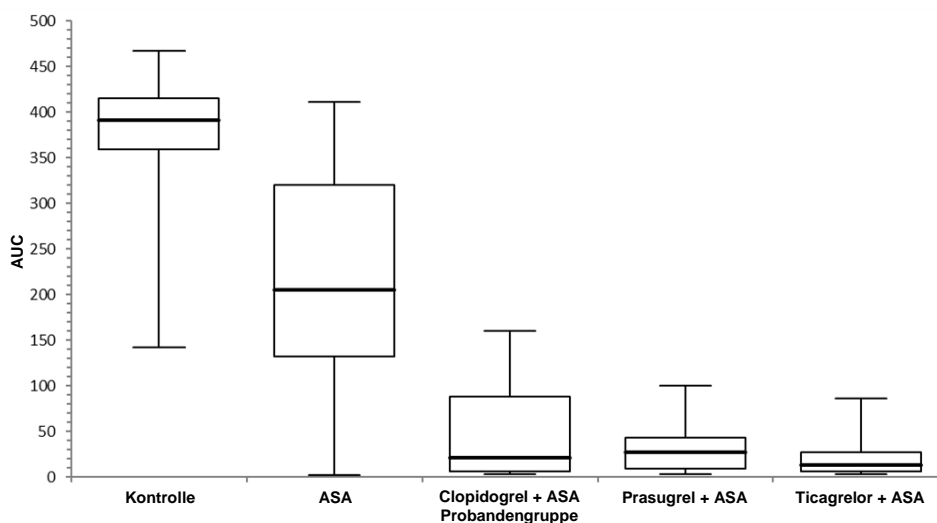
KLINISCHE LEISTUNG:

Die Sensitivität und negative Übereinstimmung des PL-Assays zum Nachweis von Zuständen, die mit einer anormalen primären hämostatischen Funktion assoziiert sind, wurden aus den Daten von insgesamt 274 Probanden im Alter von 21-92 berechnet, die an insgesamt 6 Untersuchungsstandorten teilgenommen haben. Die negative Übereinstimmung wurde anhand der PL-Assay-Ergebnisse von gesunden Spendern berechnet, bei denen eine normale primäre hämostatische Funktion bestätigt wurde, da sie weder Labornachweise oder eine vorherige Diagnose von Störungen der primären hämostatischen Funktion hatten noch Medikamente einnahmen, die die primäre hämostatische Funktion beeinflussen. Die Sensitivität wurde anhand der PL-Assay-Ergebnisse der folgenden Patientengruppen mit Erkrankungen, die mit einer Beeinträchtigung der primären hämostatischen Funktion einhergehen, berechnet: Probanden, die eine thrombozyten-aggregationshemmende Therapie (81 mg Aspirin-Monotherapie und duale thrombozyten-aggregationshemmende Therapie) erhalten, Probanden, bei denen das Von-Willebrand-Syndrom diagnostiziert wurde, und Probanden, bei denen eine Glanzmann-Thrombasthenie diagnostiziert wurde. Innerhalb der vWD-Patientengruppe hatten 12 Patienten vWD Typ 1, 10 Patienten vWD Typ 2 und 3 Patienten vWD Typ 3.

Im Folgenden finden Sie eine Zusammenfassung der AUC-Ergebnisse des T-TAS 01 PL-Assays für die verschiedenen Teilnehmergruppen.

Gruppe	N	Mittelwert	SD	Median	Bereich
Gesunde Spender	142	381,5	55,5	390,9	142,5 – 467,7
Aspirin-Monotherapie	57	218,4	114,4	205,7	2,7 – 410,9
Clopidogrel + 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
Ticagrelor + ASA	14	23,1	25,1	13,6	3,2 – 86,6
Von-Willebrand-Syndrom	25	149,3	152,7	64,1	7,2 – 422,3
Glanzmann-Thrombasthenie	3	7,1	10,7	1,6	0,3 – 19,5

Die Verteilung der AUC-Ergebnisse von gesunden Kontrollen und Probanden, die eine thrombozyten-aggregationshemmende Therapie erhalten, ist unten dargestellt.



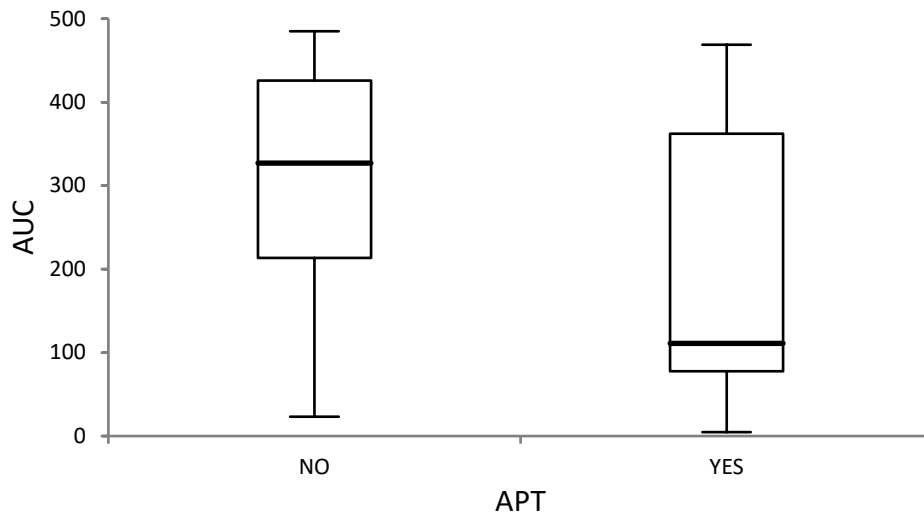
Eine Zusammenfassung der negativen Übereinstimmung und Sensitivität des AUC < 260 Cutoffs für die Aspirin-Monotherapie (ASA), die duale thrombozyten-aggregationshemmende Therapie (DAPT, getrennt nach DAPT-Typ), das Von-Willebrand-Syndrom (vWD) und die Glanzmann-Thrombasthenie (GT) ist in der folgenden Tabelle dargestellt.

Parameter	N	Wert	95 % KI
Negative Übereinstimmung	142	95,8 %	91,1 – 98,0 %
Sensitivität (ASA)	57	68,4 %	55,5 – 79,0 %
Sensitivität (Clopidogrel + ASA DAPT)	18	100,0 %	81,5 – 100,0 %
Sensitivität (Prasugrel + ASA DAPT)	15	100,0 %	78,2 – 100,0 %
Sensitivität (Ticagrelor + ASA DAPT)	14	100,0 %	76,8 – 100,0 %
Sensitivität (vWD)	25	72,0 %	50,6 – 87,9 %
Sensitivität (GT)	3	100,0 %	43,9 – 100,0 %

Der Schweregrad des Von-Willebrand-Syndroms kann sehr unterschiedlich sein, insbesondere bei Typ 1 vWD, und bei Patienten mit leichter vWD treten möglicherweise keine klinisch signifikanten Blutungen auf. Innerhalb der vWD-Patientengruppe zeigten anomale PFA-100 Col/EPI und Col/ADP eine Sensitivität, die dem PL-Assay ähnlich war (80 %, [95 % KI 61 – 90 %]), und es bestand eine ausgezeichnete allgemeine Übereinstimmung zwischen dem PL-Assay und dem PFA-100-Assay (insgesamt 88 % [69 – 97 %], prozentual positive Übereinstimmung 72 % [51 – 88 %], prozentual negative Übereinstimmung 100 % [40 – 100 %]). Alle 7 der vWD-Patienten mit AUC-Ergebnissen über 260 hatten entweder normale PFA-100-Ergebnisse oder vWF-Antigen, vWF-Aktivität und FVIII:C-Ergebnisse, die alle höher waren als die Werte, die als stark mit vWD assoziiert gelten (30 %)¹¹.

Die Wirkung einer thrombozyten-aggregationshemmenden Therapie auf die primäre hämostatische Fähigkeit wird durch die Potenz (d.h. die Dosierung und/oder die Anzahl der eingenommenen Thrombozytenaggregationshemmer), die Dauer der Einnahme der Thrombozytenaggregationshemmer und die Zeit, die seit der letzten Dosis verstrichen ist, beeinflusst. Ergebnisse, die nicht mit der klinischen Präsentation übereinstimmen, sollten im Zusammenhang mit der Potenz, der Dauer und der seit der letzten Dosis verstrichenen Zeit bewertet werden.

PL-Assay-Messungen wurden in einer Studie mit 74 Patienten durchgeführt, die mit einer PCR-bestätigten COVID-19-Infektion ins Krankenhaus eingeliefert wurden. 92 % der Patienten wurden innerhalb von 8 Tagen nach Krankenhausaufnahme in die Studie aufgenommen. 23 Patienten nahmen Medikamente ein, von denen bekannt ist, dass sie die primäre hämostatische Funktion reduzieren, wie Aspirin-Monotherapie (N = 19), Clopidogrel + Aspirin DAPT (N = 2), Clopidogrel-Monotherapie (N = 1) und Ketorolac (N = 1). Die AUC-Ergebnisse des PL-Assays sind in der folgenden Grafik und Tabelle zusammengefasst.



Gruppe	N	Mittlere AUC	% mit AUC < 260
COVID-19-Patienten, die keine thrombozyten-aggregationshemmende Therapie erhalten (APT NEIN)	51	307.1	37.3%
COVID-19-Patienten, die eine thrombozyten-aggregationshemmende Therapie erhalten (APT JA)	23	186.2	69.6%

Patienten, die keine thrombozyten-aggregationshemmende Therapie erhielten, wiesen eine signifikante Variabilität der gesamten primären hämostatischen Funktion auf und fast 40 % hatten eine abnormale primäre hämostatische Funktion (AUC < 260), obwohl sie keine thrombozyten-aggregationshemmende Therapie erhielten und keine Vorgeschichte einer primären Hämostasesstörung hatten. Bei Patienten, die eine thrombozyten-aggregationshemmende Therapie erhielten, hauptsächlich Aspirin-Monotherapie, waren die mittleren AUC-Ergebnisse signifikant niedriger als die AUC-Ergebnisse bei Patienten, die keine thrombozyten-aggregationshemmende Therapie erhielten ($p = 0,0018$), und fast 70 % wiesen Anzeichen einer abnormalen primären hämostatischen Funktion auf (AUC < 260).

Die Ergebnisse zeigen eine signifikante Variabilität der primären hämostatischen Funktion bei Patienten mit COVID-19-Infektion und dass der PL-Assay bei Patienten mit COVID-19-Infektion in der Lage ist, eine abnormale primäre hämostatische Funktion zu erkennen, die durch Medikamente verursacht wird, von denen bekannt ist, dass sie die Thrombozytenfunktion beeinflussen. Die Variabilität der primären hämostatischen Funktion bei COVID-19-Patienten, gemessen mit dem T-TAS 01 PL Assay, wurde in einer separaten Studie ebenfalls bestätigt.¹²

ANALYTISCHE LEISTUNG:

Meldepflichtiger Bereich:

Der meldepflichtige Bereich wird vom niedrigsten bis zum höchsten in den klinischen Studien erfassten Wert festgelegt. Der meldepflichtige Bereich für den T-TAS 01 PL Assay AUC beträgt 0,3 – 467,7.

Präzision:

Die Assay-Präzision wurde mit drei Operatoren, drei T-TAS 01-Instrumenten und drei PL-Chip-Losen bewertet. Getestet wurden BAPA-antikoagulierte Vollblutproben von einem Kontrollspender und zwei Spendern, die Aspirin nahmen. Die Blutproben wiesen AUC-Ergebnisse auf, die Proben mit normaler primärer hämostatischer Fähigkeit (hoch), abnormaler primärer hämostatischer Fähigkeit (niedrig) und hämostatischer Fähigkeit nahe dem Assay-Cutoff (mittel) repräsentierten. Die Ergebnisse lagen innerhalb der Spezifikation von $CV \leq 15 \%$ oder $SD \leq 39$ und sind nachstehend zusammengefasst.

Probe	N	Mittelwert	Wiederholbarkeit Innerhalb eines Durchlaufs (SD, %CV)	Zwischen- Operator (SD, %CV)	Zwischen- Los (SD, %CV)	Zwischen- Instrument (SD, %CV)	Gesamt (SD, %CV)
Hoch	36	428,1	10,7, 2,5	2,0, 0,5	4,7, 1,1	1,6, 0,4	11,9, 2,8
Mittel	36	237,3	31,7, 13,4	6,4, 2,7	10,5, 4,4	0,0, 0,0	34,0, 14,3
Niedrig	36	130,7	18,4, 14,1	11,8, 9,0	13,5, 10,3	0,0, 0,0	25,7, 19,6

Die Reproduzierbarkeit zwischen den Standorten wurde ebenfalls untersucht, indem an drei verschiedenen Standorten jeweils 5 Wiederholungs-PL-Assay-Messungen pro Tag über 5 Tage mit BAPA-antikoagulierten Vollblutproben von vier Spendern durchgeführt wurden. Zu den Spendern gehörten ein gesunder Kontrollspender und drei Spender, die eine Aspirintherapie erhielten, die ähnlich wie in der Präzisionsstudie hohe, mittlere und niedrige AUC-Werte aufwiesen. Alle Ergebnisse innerhalb jedes Testtages lagen innerhalb der Spezifikation von CV ≤ 15 % oder SD ≤ 39.

Assay-Interferenz:

T-TAS 01 PL-Assay-Messungen erfordern keine Verwendung von externen Reagenzien oder Enzymen. Pharmazeutische Wirkstoffe und ihre Metaboliten sowie diätetische Substanzen würden ihren Einfluss ausüben, indem sie die tatsächliche biologische primäre hämostatische Fähigkeit beeinflussen, nicht das PL-Assay. Blutproben von Patienten, die Substanzen eingenommen haben, von denen bekannt ist, dass sie die primäre hämostatische Funktion beeinflussen (z. B. Thrombozytenaggregationshemmer oder nichtsteroidale Antirheumatika), können eine verminderte primäre hämostatische Funktion aufweisen. Ebenso ist bekannt, dass bestimmte Fettsäuren und Lipide, die in verschiedenen Diäten vorkommen, die primäre hämostatische Funktion beeinflussen.

Die folgenden Substanzen wurden auf ihre Fähigkeit getestet, das AUC-Ergebnis des PL-Assays zu stören, und hatten keinen signifikanten Einfluss auf die AUC-Ergebnisse, wenn sie bei den angegebenen Plasmakonzentrationen vorhanden waren.

Verbindung	Klasse	Konzentration	Verbindung	Klasse	Konzentration
Acetamino-phen	Schmerzmittel	7,8 mg/dl	Heparin	Antikoagulans	525 U/ml
Bilirubin	Blutbestandteil	40 mg/dl	L-Thyroxin	Hormon	0,0858 mg/dl
Koffein	Aufputzmittel	21,6 mg/dl	Metformin	Antihyperglykämie	2,4 mg/dl
Captopril	ACE-Hemmer	0,528 mg/dl	Omeprazol	Protonenpumpen-Inhibitor	1,68 mg/dl
Katechin	Flavinol/Antioxidationsmittel	5 mg/dl	Pravastatin	Statin	0,414 mg/dl
Cilostazol	Vasodilatator/Thrombozytenaggregationshemmer	1,25 mg/dl	Propranolol	Betablocker	0,202 mg/dl
Dabigatran	Antikoagulans	0,047 mg/dl	Rivaroxaban	Antikoagulans	0,044 mg/dl
Dextran 40	Plasma-Expander	2400 mg/dl	Streptokinase	Fibrinolytisch	50.000 U/dl
Diltiazem	Kalzium-Kanalblocker	0,18 mg/dl	Theophyllin	Bronchodilatator	6 mg/dl
Dipyridamol	Vasodilatator/Thrombozytenaggregationshemmer	0,25 mg/dl	Tirofiban	Thrombozytenaggregationshemmer	k. A.
Fischöl	Nahrungsergänzungsmittel	25,6 mg/dl	Triglyceride	Blutbestandteil	750 mg/dl
Ibuprofen	NSAR	0,438 mg/dl	Warfarin	Antikoagulans	7,5 mg/dl

Es ist bekannt, dass Cilostazol, Dipyridamol, Ibuprofen und Tirofiban die Thrombozytenaktivität hemmen und das AUC-Ergebnis dosisabhängig reduzieren. Die maximale Tirofiban-Konzentration ohne Interferenz wurde nicht bestimmt.

Eine Hämodilution von bis zu 20 % hatte keinen signifikanten Einfluss auf die AUC-Ergebnisse des PL-Assays.

Eine Unterfüllung des BAPA-Blutentnahmeröhrchens um bis zu 50 % hatte keinen signifikanten Einfluss auf die AUC-Ergebnisse des PL-Assays.

TESTBEGRENZUNGEN:

- Mikrothromben, Partikel oder Luftblasen in der Probe könnten die Testergebnisse nachteilig beeinflussen und sollten vermieden werden. Es ist darauf zu achten, dass eine ordnungsgemäße Probenentnahme und die Vermeidung von Luftblasen während des Probentransfers in das Reservoir gewährleistet sind.
- Der Test wurde mit BAPA-antikoagulierten Vollblutproben evaluiert. Andere Probentypen und Antikoagulanzen sind nicht evaluiert worden und sollten nicht verwendet werden.
- Der Laborleiter sollte bestätigen, dass der Referenzbereich und die Testleistung für die zu testende Patientenpopulation geeignet sind.
- Die klinische Vorgeschichte und die Medikationsgeschichte des Patienten sollten überprüft werden, wenn die Ergebnisse nicht mit der klinischen Präsentation übereinstimmen. Es ist bekannt, dass viele Medikamente die Thrombozytenfunktion beeinflussen.
- Eine niedrige Thrombozytenzahl oder ein niedriger Hämatokrit können zu niedrigen AUC-Ergebnissen führen. Blutproben mit Hämatokritwerten von weniger als 25 % oder Thrombozytenzahlen von weniger als $114 \times 10^3/\mu\text{L}$ wurden nicht ausgewertet.
- Es ist bekannt, dass bestimmte Fettsäuren und Lipide, die in verschiedenen menschlichen Nahrungsmitteln vorkommen, die Thrombozytenfunktion beeinflussen. Möglicherweise möchten Ärzte den Patienten raten, vor dem Test von fetthaltigen Lebensmitteln abzusehen.
- Die primäre hämostatische Funktion kann durch angeborene Thrombozytenanomalien oder die Einnahme von Medikamenten, die die Thrombozytenfunktion beeinflussen, beeinträchtigt werden, was als abnormale AUC-Ergebnisse beobachtet werden kann. Für andere als die in diesem Dokument beschriebenen Thrombozyteninhibitoren oder angeborene Thrombozytenanomalien wurde keine PL-Chip-Assay-Leistung nachgewiesen.
- Der PL-Assay misst die gesamte primäre hämostatische Funktion, die die Gesamtheit der Thrombozytenaktivierungswege darstellt, die unter arteriellen Scherbedingungen über eine kollagenbeschichtete Oberfläche stimuliert werden können. Dementsprechend können Patienten, bei denen durch andere Agonisten-basierte Assays eine Wirkung einer bestimmten thrombozyten-aggregationshemmenden Therapie nachgewiesen wurde, eine primäre hämostatische Funktion innerhalb normaler Werte mit dem PL-Assay haben.
- Patienten mit vWD Typ 2N wurden nicht mit dem PL-Assay untersucht. vWD Typ 2N ist nicht mit einer gestörten Thrombozytenthrombusbildung assoziiert, so dass Patienten mit vWD Typ 2N normale PL AUC-Werte aufweisen können.
- Die numerische Ausgabe des PL-Assays wurde nicht auf Korrelation mit dem Schweregrad der Erkrankung untersucht.
- Abnormale PL-Assay-Ergebnisse allein stellen keinen diagnostischen Beweis für das Vorhandensein einer thrombozyten-aggregationshemmenden Therapie oder das Vorliegen einer vWD oder einer Glanzmann-Thrombasthenie dar. Die Ergebnisse des PL-Assays sollten immer in Verbindung mit der Krankengeschichte, der klinischen Präsentation und anderen Befunden des Patienten interpretiert werden.

QUALITÄTSKONTROLLE:

Es können drei Arten von Systemprüfungen (SC) durchgeführt werden, um die Leistung des Instruments T-TAS 01 zu bewerten: Einfache SC, automatische SC und manuelle SC. Anweisungen zur Durchführung der Qualitätskontrolle von Instrumenten entnehmen Sie bitte dem Benutzerhandbuch von T-TAS 01.

Als Teil der Qualitätskontrolle (QC) des T-TAS 01 PL-Assay-Systems wird empfohlen, bei jeder neuen Lieferung von PL-Chips oder immer dann, wenn die Institution die Leistung des Systems überprüfen möchte, eine Kontrollspender-Blutprobe in zweifacher Ausführung zu testen. Das System wird als unter Kontrolle betrachtet, wenn die mittlere AUC in den festgelegten Referenzbereich fällt. Wenn die mittlere AUC außerhalb des Referenzbereichs liegt, wiederholen Sie dieses Verfahren mit einer zweiten Person aus der vom Labor festgelegten Kontrollspendergruppe.

Wenn die mittlere AUC beider Personen außerhalb des Referenzbereichs liegt, wenden Sie sich an den technischen Support. Wenn die mittlere AUC der zweiten Person innerhalb des Referenzbereichs liegt, sollten der Thrombozytenfunktionsstatus und die Medikationsgeschichte der ersten Person berücksichtigt werden.

Für die Zwecke der Qualitätskontrolltests sollte eine Kontrollspendergruppe eingerichtet werden. Die qualifizierten Qualitätskontrollspender sollten ein AUC-Ergebnis in der Nähe der Mitte des Referenzbereichs und akzeptable Wiederholungsergebnisse haben.

Das folgende Verfahren ist ein Beispiel für die Festlegung der Kontrollspendergruppe:

1. Personen, die als potenzielle Spender in Frage kommen, müssen frei von jeglichen Medikamenten oder Zuständen sein, von denen bekannt ist, dass sie die Thrombozytenfunktion beeinflussen.
2. Testen Sie jeden potenziellen Spender, indem Sie zwei replizierte PL-Chip-Messungen durchführen.
3. Qualifizieren Sie den Spender, wenn der Mittelwert der Duplikate innerhalb des Referenzbereichs liegt und der Variationskoeffizient (CV) der Duplikate kleiner oder gleich 15 % ist.

Anmerkung: Der akzeptable Bereich muss je nach der durchschnittlichen AUC, die von den einzelnen Labors für normale Erwachsene ermittelt wurde, möglicherweise modifiziert werden.

Es wird empfohlen, dass das Labor das Qualitätskontrollverfahren in Übereinstimmung mit seinem etablierten Qualitätskontrollprogramm und in Übereinstimmung mit lokalen, Länder- und/oder Bundes-Vorschriften oder Akkreditierungsanforderungen durchführt.
















UNTERSTÜTZUNG:

Zur Unterstützung wenden Sie sich bitte an Ihren lokalen Händler.

LITERATURHINWEISE:

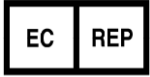
1. Hosokawa K, Ohnishi T, Kondo T, Fukasawa M, Koide T, Maruyama I, Tanaka KA. A novel automated microchip flowchamber system to quantitatively evaluate thrombus formation and antithrombotic agents under blood flow conditions. *J Thromb Haemost.* 2011 Oct;9(10):2029-37.
2. Hosokawa K, Ohnishi T, Fukasawa M, Kondo T, Sameshima H, Koide T, Tanaka KA, Maruyama I. A microchip flowchamber 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, Abuzzese 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.

DEFINITION DER SYMBOLE:

Symbol	Definition
	Nicht wiederverwenden
 YYYY-MM-DD	Haltbarkeitsdatum YYYY bezeichnet das Jahr, MM den Monat und DD den Tag.
	CE-Kennzeichnung
	Gebrauchsanweisung beachten
	Chargencode
	Bestellnummer
	In-vitro-Diagnostikum
	Temperaturgrenze
	Hersteller
	Bevollmächtigter in der Europäischen Union
	Enthält ausreichend Material für <n> Tests
	Anzahl der Inhalte
	Nicht verwenden, wenn die Verpackung beschädigt ist
	Dieses Produkt darf nur durch einen Arzt oder auf ärztliche Anordnung verkauft werden.
	Importeur



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® ist ein eingetragenes Warenzeichen von FUJIMORI KOGYO CO., LTD.

©2022 FUJIMORI KOGYO CO., LTD.

Alle Rechte vorbehalten

