

Gebrauchsanweisung - TPA

REF 1021EU - TPA

UDI 59998629921021EU_1TG

Verwendungszweck



TPA ist ein gebrauchsfertiges Reagenz für die professionelle In-vitro-Diagnostik zum Nachweis von Tranexamsäure in Citratblut mittels Viskoelastometrie.



ACHTUNG: Bei Verwendung des Tests außerhalb seines vorgesehenen Verwendungszwecks können die Testergebnisse vom Anwender falsch interpretiert werden.

Indikationen für die Anwendung

Zur Anwendung bei Verdacht auf das Vorhandensein von Tranexamsäure im Blut des Patienten.

Kontraindikationen für die Anwendung

Der TPA-Assay sollte nicht bei Patienten angewendet werden, die Epsilon-Aminocapronsäure oder Aprotinin erhalten haben, da diese Medikamente zu falsch-positiven Ergebnissen führen können.

Anwender



- geschultes medizinisches Fachpersonal,
- geschultes Laborpersonal.

Anwendungsumgebung

In Innenräumen, typischerweise in einem Labor, das so ausgestattet und gestaltet ist, dass standardisierte Stromanschlüsse, eine angemessene Beleuchtung sowie standardisierte Umgebungsbedingungen hinsichtlich Temperatur, Luftfeuchtigkeit und Druck gewährleistet sind, um die Funktionsfähigkeit typischer elektrischer Geräte wie medizinischer Elektrogeräte und Computer sicherzustellen.

Vorgesehene Patientengruppe

Erwachsene Patienten mit Verdacht auf Tranexamsäure- Exposition.

Testprinzip

TPA ist ein funktioneller Assay zum Nachweis von Tranexamsäure im Vollblut mit Hilfe von Viskoelastometrie-Analysegeräten. Obwohl eine routinemäßige Überwachung von Tranexamsäure nicht erforderlich ist, gibt es klinische Situationen, in denen der Nachweis von Tranexamsäure für das klinische Management des Patienten relevant sein kann, z.B. wenn unklar ist, ob ein Patient Tranexamsäure erhalten hat oder nicht.



Im TPA Test wird die Gerinnung durch eine Kombination aus rekombinantem Gewebefaktor, Calciumchlorid und Polybren als Heparin-Antagonist aktiviert. Gleichzeitig wird die Fibrinolyse durch eine hohe Dosis an rekombinantem Gewebeplasminogenaktivators (TPA) stimuliert. Diese Dosis ist funktionell äquivalent zu 650 ng/ml.

Wenn keine Tranexamsäure (oder andere Fibrinolysehemmer vorhanden sind) vorhanden ist, erfolgt die Fibrinolyse schnell. Tranexamsäure hemmt die Fibrinolyse; ihre Anwesenheit kann zu einer verzögerten oder vollständig blockierten Fibrinolyse führen.

Die Wirkung der Tranexamsäure auf den TPA-Assay wird durch die Lysezeit (LT) erfasst. Die LT entspricht der Zeitspanne vom Gerinnungsbeginn (CT) bis zum Erreichen einer maximalen Lyse (ML) von 50 %. Wird eine ML von 50 % nicht erreicht, wird keine ML angezeigt.

Die Verwendung einer Kombination aus Gewebefaktor und Gewebeplasminogenaktivator (TPA) zur Beurteilung der Fibrinolysehemmung wurde von Dirkmann et al [1], Kostousov et al [2] und Faraoni et al [3] beschrieben. Aktuelle Veröffentlichungen belegen eine hohe Sensitivität der viskoelastometrischen Messung bei Aktivierung durch rekombinanten Gewebefaktor mit zusätzlicher Gabe einer hohen Dosis rekombinanten Gewebeplasminogenaktivators zur Beurteilung der Wirkung von Tranexamsäure [4-9].

Bereitgestellte Materialien

10 versiegelte Einwegbeutel mit je einer Pipettenspitze mit Reagenz. Das Reagenz besteht aus einem Trockenchemie-Reagenz, das rekombinanten Gewebefaktor, rekombinanten Gewebeplasminogenaktivator, Polybren (Heparin-Antagonist), Calciumchlorid, Puffer und Stabilisatoren umfasst. Jeder Einwegbeutel enthält einen Trockenmittelbeutel.

Zusätzlich benötigte Materialien und Geräte

- Viskoelastometrie-Analysegerät und Messzellen (Cups & Pins),
- Elektronische Pipette für 340 µL mit 3 Sekunden Aspirations-/Dispensierzyklen,
- Blutentnahmeröhrchen (3,2% Natriumcitrat) für Gerinnungstests.

Reagenzienansatz

Das Reagenz ist gebrauchsfertig.

Lagerung und Stabilität

 Lagerung bei +2 bis +8 °C. Die ungeöffneten Einwegbeutel mit Reagenzspitzen sind bis zu dem auf dem Etikett der Spitzenverpackung angegebenen Verfallsdatum haltbar. Ungeöffnete Spitzenverpackungen können bis zu einem Monat bei Raumtemperatur gelagert werden. Die Reagenzspitzen sind für den sofortigen Gebrauch innerhalb von 1 Minute nach dem Öffnen der Spitzenverpackung bestimmt.



ACHTUNG: Falsche Lagerungsbedingungen können die Stabilität des Reagenzes beeinträchtigen und zu falschen Testergebnissen führen.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Nur für den professionellen Gebrauch durch geschultes Personal.



ACHTUNG: Verwenden Sie keine Spitzen aus defekten Spitzenverpackungen oder aus Spitzenverpackungen, die keinen Trockenmittelbeutel enthalten.



VORSICHT: Für den einmaligen Gebrauch bestimmt - nicht wiederverwenden.



VORSICHT: Jeder schwerwiegende Zwischenfall, der sich infolge der Verwendung des Produkts ereignet hat, muss dem Hersteller und der zuständigen Behörde des Mitgliedstaats, in dem der Anwender und/oder der Patient ansässig ist, gemeldet werden.

ACHTUNG: Die Nichtbeachtung dieser Gebrauchsanweisung kann zu Fehlern in der Handhabung des Assays und somit zu falschen Testergebnissen führen.



ACHTUNG: Menschliche Blutproben sollten mit Sorgfalt behandelt werden, unter Beachtung der allgemeinen Vorsichtsmaßnahmen für biologisch gefährliche Materialien [10].

ACHTUNG: Allgemeine Vorsichtsmaßnahmen (z. B. das Tragen von Handschuhen und die Minimierung des Hautkontakts mit Probenmaterial und Reagenzien) sind beim Umgang mit allen Materialien einzuhalten.

HINWEIS: Entsorgen Sie Abfälle gemäß den lokalen Vorschriften.

HINWEIS: Ein Sicherheitsdatenblatt ist auf Anfrage erhältlich.

Restrisiken, unerwünschte Wirkungen und Informationen für den Patienten

Folgende Restrisiken wurden während der Risikomanagementaktivitäten für den Test identifiziert:

- Im Fall einer Off-Label-Verwendung des Produkts können die Testergebnisse vom Anwender falsch interpretiert werden.
- Im Fall von Bedienungsfehlern kann die Gerinnung des Patienten falsch wiedergegeben werden.

- Im Fall einer Verwendung eines abgelaufenen Produkts kann die Gerinnung des Patienten falsch wiedergegeben werden.
- Im Fall inakzeptabler Transport- und Lagerungsbedingungen kann die Gerinnung des Patienten falsch wiedergegeben werden.

Warnhinweise zu den Restrisiken sind im gesamten Dokument enthalten.

Im Rahmen der Marktbeobachtungsaktivitäten für das Produkt wurden keine unerwünschten Nebenwirkungen festgestellt.

Für das Produkt müssen keine Informationen für den Patienten angegeben werden.

Probenentnahme



ACHTUNG: Entnehmen Sie die venöse Blutprobe gemäß den empfohlenen Verfahren [11][12] unter Verwendung eines Blutentnahmeröhrchens mit 3,2 % Natriumcitrat. Die Proben sollten innerhalb von drei Stunden nach der Blutentnahme analysiert werden. Lagern Sie das Blut bei Raumtemperatur. Stellen Sie sicher, dass die Blutentnahmeröhrchen bis zum angegebenen Füllvolumen gefüllt sind, um einen zu hohen Citratgehalt zu vermeiden.

Testverfahren

1. Prüfen Sie das Verfallsdatum des Artikels. Das Format des Verfallsdatums ist JJJJ-MM-TT.



ACHTUNG: Verwenden Sie kein abgelaufenes Produkt. Die Verwendung eines abgelaufenen Produkts kann zu falschen Testergebnissen führen.

2. Warten Sie bis die Spitzenverpackung mit der Reagenzspitze Raumtemperatur erreicht hat.
3. Wenn die Probe kalt ist ($< 22^{\circ}\text{C}$), wird empfohlen, die Probe 5 Minuten lang in der beheizten Position des Viskoelastometrie-Analysegeräts vorzuwärmen. Bei Untersuchungen zum Effekt des Vorwärmens von Blutprobenröhrchen auf Raumtemperatur wurden gegenüber nicht vorgewärmten Röhrchen wenig bis gar keine Auswirkungen auf die Testergebnisse beobachtet.
4. Erstellen Sie den entsprechenden Test in der Software des Viskoelastometrie-Analysegerätes gemäß der Bedienungsanleitung des Analysegerätes.
5. Setzen Sie den Cup und Pin gemäß der Bedienungsanleitung des Analysegerätes in das Gerät ein.
6. Öffnen Sie Verpackung der Reagenzspitze, setzen Sie die Reagenzspitze auf die elektronische Pipette auf und saugen Sie 340 μl Probe aus dem Blutröhrchen auf.
7. Geben Sie die Blutprobe in den Cup ab.
8. Saugen Sie die Probe erneut auf und geben Sie sie wieder in den Cup ab, um eine gründliche Durchmischung der Reagenzien mit der Blutprobe zu gewährleisten. Stellen Sie sicher, dass das Pipettieren der Probe ohne Unterbrechung des Prozesses erfolgt.
9. Starten Sie den Test wie im Handbuch des Analysegerätes beschrieben.
10. Der Test wird automatisch beendet, oder Sie können den Test wie im Handbuch des Analysegerätes beschrieben abbrechen.

11. Entfernen Sie den Cup & Pin aus dem Analysegerät und entsorgen Sie sie gemäß den lokalen Vorschriften.

Qualitätskontrolle

Plasma-basierte Qualitätskontrollmaterialien können verwendet werden, um die Stabilität der mittels TPA ermittelten Testergebnisse über die Zeit zu bestätigen.

Ergebnisinterpretation und Erwartungswerte

Die Wirkung von Fibrinolyse-Inhibitoren auf den TPA-Assay wird anhand der Lysezeit (LT) bestimmt.

Der Referenzbereich für die Lysezeit (LT) beträgt 135-270 Sekunden.

Der Referenzbereich wurde in einer klinischen Studie mit 123 gesunden Probanden im Alter von 18,9 - 79,2 Jahren (51,2% weiblich, 48,8% männlich), durch Berechnung des 95%-Intervalls (2,5° - 97,5° Perzentil) ermittelt. In einer klinischen Studie mit 105 Proben von 40 Patienten, die mit Tranexamsäure behandelten wurden, wurde der TPA-Assay mit Citratblut durchgeführt und die Tranexamsäure-Konzentration im Plasma nach Proteinpräzipitation und Phospholipidentfernung mittels Flüssigchromatographie gekoppelt an Massenspektrometrie bestimmt [13]. Die Patienten waren 18,4 - 81,8 Jahre alt, 45,7% waren weiblich und 54,3% männlich. Bei allen 69 Patienten mit einer TXA-Konzentration $\geq 10 \mu\text{g/ml}$ lag die maximale Fibrinolyse unter 50%, weshalb keine Lysezeit angezeigt wurde. Wenn keine Lysezeit erreicht wurde, wurde die Lysezeit für die nachfolgende Analyse auf 3500 Sekunden festgelegt.

Bei der gemeinsamen Analyse der mit Tranexamsäure behandelten Patienten (n=105) und der Kontrollgruppe (Referenzprobanden, n=123) unter Verwendung eines Cut-off-Wertes von ≥ 2100 Sekunden für die Lysezeit ergaben sich folgende Werte für Sensitivität, Spezifität, positiven prädiktiven Wert und negativen prädiktiven Wert:

Sensitivität	100%
Spezifität	81%
Positiv prädiktiver Wert (PPV)	70%
Negativer prädiktiver Wert (NPV)	100%
positives Likelihood-Ratio	5,3
Negatives Likelihood-Ratio	0

Bei allen Personen ohne Exposition gegenüber Tranexamsäure lagen die Lysezeiten unter dem Grenzwert von 2100 Sekunden. Die Tranexamsäure hemmte bereits in Konzentrationen von weniger als $10 \mu\text{g/ml}$ die Fibrinolyse in der Probe. Die Berechnung der Lysezeit (LT) im TPA-Assay basiert auf der Bestimmung der Gerinnungszeit (CT), der maximalen Gerinnselfestigkeit (MCF) und der maximalen Lyse (ML).

Die Ergebnisse für diese Parameter in den klinischen Studien waren wie folgt:

Referenzbereich (n=123):

	CT (Sek.)	MCF (mm)	ML (%)
2,5° Perzentil	22	17	91
97,5° Perzentil	50,8	41	96
Mittelwert	32,2	28,6	94,2
Standardabweichung	7,2	6,9	2,7
MIN	20	9	71
MAX	58	47	97

Tranexamsäure-Studie (n=105):

CT (Sek.)		MIN	MAX	Mittelwert	Standardabweichung
	TXA 2,6 – 4,9 µg/ml	21	55	36,9	11,1
	TXA 5 - 9,6 µg/ml	27	58	40,3	8,2
	TXA > 10 µg/ml	21	291	50,6	35,5
MCF (mm)		MIN	MAX	Mittelwert	Standardabweichung
	TXA 2,6 – 4,9 µg/ml	51	63	56,7	4,0
	TXA 5 - 9,6 µg/ml	47	66	58,9	4,5
	TXA > 10 µg/ml	43	71	59,2	5,4
ML (mm)		MIN	MAX	Mittelwert	Standardabweichung
	TXA 2,6 – 4,9 µg/ml	22	97	78,0	32,8
	TXA 5 - 9,6 µg/ml	3	98	25,1	20,8
	TXA > 10 µg/ml	0	18	6,5	4,3

Präzision

In einer Präzisionsstudie wurde Citratblut mit und ohne Zusatz von 10 µg Tranexamsäure / ml in drei Wiederholungen, auf drei Analysegeräten, von drei verschiedenen Anwendern und unter Einbeziehung von drei TPA-Reagenzienchargen (54 Bestimmungen pro Probe) getestet. Die resultierenden Mittelwerte, Standardabweichungen und Variationskoeffizienten (VK) für die Lysezeit waren wie folgt:

Citratblut ohne Zusatz von Tranexamsäure:

Anzahl (n)	54
MIN	165 Sek.
MAX	285 Sek.
Mittelwert	206.7 Sek.
Standardabweichung	24,0
VK	11.6%

Citratblut mit 10 µg/ml Tranexamsäure:

Alle Proben wiesen eine Fibrinolyse < 50% und daher keine Lysezeit auf.

Anzahl (n)	54
Mittelwert	3500 Sek.
Standardabweichung	0
VK	0%

Die bei der Analyse ermittelte Gerinnungskurve sollte glatt und nicht verrauscht sein. Wiederholen Sie Messungen mit unregelmäßigen Kurven.

Grenzen und Interferenzen

Der Mechanismus des TPA-Assays ist nicht spezifisch für Tranexamsäure.

Andere Antifibrinolytika wie Epsilon-Aminocaprinsäure und Aprotinin können die TPA-induzierte Fibrinolyse ebenfalls blockieren und zu falsch-positiven Ergebnissen im TPA-Assay führen [2][17]. Zusätzlich kann auch eine endogene Hemmung der Fibrinolyse die Fibrinolyse im TPA-Test blockieren und daher zu falsch-positiven Ergebnissen führen [13-16]. Die Interferenz der folgenden Substanzen wurde im Citratblut mit und ohne Zusatz von Tranexamsäure in einer Konzentration von 20 µg/ml unter in-vitro Zugabe der folgenden Substanzen getestet:

- Thrombozytenaggregationshemmer: Aspirin 0,1 mg/ml, Cangrelor 100 ng/ml,
- Antikoagulanzen: Apixaban 100 ng/ml, Apixaban 300 ng/ml, UFH 1 U/ml, UFH 3 U/ml, UFH 5 U/ml, LMWH 0,5 U/ml, LMWH 1 U/ml,
- Hämodilution: 20 % Verdünnung in NaCl 0,9 % (in Citrat 10 %), 40 % Verdünnung in NaCl 0,9 % (in Citrat 10 %).

Alle getesteten Substanzen hatten keinen Einfluss auf den Nachweis von Tranexamsäure im TPA-Assay bei einem Cut-off-Wert von 2100 Sekunden für die Lysezeit.

Zusammenfassung von Sicherheit und Leistung



Die Zusammenfassung der Sicherheit und Leistung wird in elektronischem Format zur Verfügung gestellt und steht auf www.apiro.eu/eIFU zum Download bereit.

Hersteller



APIRO Diagnostics Kft.

Liget utca 3/2, HU-2040 Budaörs, Ungarn

+36 30 203 3334 / info@apiro.eu / www.apiro.eu

Symbole

Symbol	Bedeutung
	Hersteller
	Chargennummer
	Land der Herstellung
	Temperaturbegrenzung
	Gebrauchsanweisung oder elektronische Gebrauchsanweisung beachten.
	Enthält menschliches Blut oder Plasmaderivate
	Nicht für patientennahe Tests vorgesehen
	Eindeutige Produktidentifizierung
	In-vitro-Diagnostikum

Symbol	Bedeutung
	Haltbarkeitsdatum
	Artikelnummer
	Nicht verwenden, wenn die Verpackung beschädigt ist. Gebrauchsanweisung beachten.
	Nicht wiederverwenden
	Enthält ausreichend für <n> Tests
	Vorsicht / Warnung
	CE-Kennzeichnung der Konformität
	Biologische Gefahr

Referenzen

- [1] Dirkmann D, Görlinger K, Gisbertz C, Dusse F, Peters J. Factor XIII and tranexamic acid but not recombinant factor VIIa attenuate tissue plasminogen activator-induced hyperfibrinolysis in human whole blood. *Anesth Analg*. 2012 Jun;114(6):1182-8.
- [2] Kostousov V, Wang YW, Cotton BA, Wade CE, Holcomb JB, Matijevic N. Influence of resuscitation fluids, fresh frozen plasma and antifibrinolytics on fibrinolysis in a thrombelastography-based, in-vitro, whole-blood model. *Blut Gerinnung Fibrinolyse*. 2013 Jul;24(5):489-97.
- [3] Faraoni D, Rozen L, Willems A, Torres CS, Pereira LM, Demulder A, Van der Linden P. Experimental model of hyperfibrinolysis designed for rotational thromboelastometry in children with congenital heart disease. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2015 Apr;26(3):290-7.
- [4] Groene P, Sappel SR, Saller T, Nitschke T, Sa PA, Paulus A, Chappell D, Schäfer ST. Funktionelle Prüfung der Wirkung von Tranexamsäure bei Patienten, die sich einer elektiven orthopädischen Operation unterziehen. *J Thromb Thrombolysis*. 2021 May;51(4):989-996.
- [5] Kammerer T, Groene P, Sappel SR, Peterss S, Sa PA, Saller T, Giebl A, Scheiermann P, Hagl C, Schäfer ST. Funktionstest für die Wirkungsdauer von Tranexamsäure mittels modifizierter Viscoelastometrie. *Transfus Med Hemother*. 2021 Mar;48(2):109-117.
- [6] Yoshii R, Takahashi Y, Sawa T, Amaya F, Ogawa S. Long Duration of Action of Tranexamic Acid After Cardiac Surgery in a Hemodialysis Patient: Ein Fallbericht. *A A Pract*. 2023 May 5;17(5):e01676.
- [7] Coupland LA, Pai KG, Pye SJ, Butorac MT, Miller JJ, Crispin PJ, Rabbolini DJ, Stewart AHL, Aneman A. Protracted fibrinolysis resistance following cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: Eine prospektive Beobachtungsstudie zu klinischen Zusammenhängen und Patientenergebnissen. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2024 Jul;68(6):772-780.
- [8] Dibiasi C, Ulbing S, Bancher-Todesca D, Ulm M, Gratz J, Quehenberger P, Schaden E. Concentration-effect relationship for tranexamic acid inhibition of tissue plasminogen activator-induced fibrinolysis in vitro using the viscoelastic ClotPro® TPA-test. *Br J Anaesth*. 2024 Feb;132(2):343-351.
- [9] Yoshii R, Takahashi Y, Tanaka KA, Kawajiri H, Sawa T, Amaya F, Ogawa S. Point-of-care testing for tranexamic acid efficacy: a proof-of-concept study in cardiac surgical patients. *Br J Anaesth*. 2024 Jun;132(6):1211-1218.
- [10] Biosicherheit in mikrobiologischen und biomedizinischen Laboratorien; U.S. Department of Health and Human Services, Washington, 5. Auflage.
- [11] CLSI/NCCLS H03-A6; Verfahren für die Entnahme von diagnostischen Blutproben durch Venenpunktion.
- [12] CLSI H21-A5; Entnahme, Transport und Verarbeitung von Blutproben zum Testen plasmabasierter Gerinnungstests und molekularer Hämostase-Tests.
- [13] Fabresse N, Fall F, Etting I, Devillier P, Alvarez JC, Grassin-Delye S. LC-MS/MS Bestimmung von Tranexamsäure in menschlichem Plasma nach Phospholipid-Reinigung. *J Pharm Biomed Anal*. 2017 Jul 15;141:149-156.

- [14] Coupland LA, Rabbolini DJ, Schoenecker JG, Crispin PJ, Miller JJ, Ghent T, Medcalf RL, Aneman AE. Point-of-Care-Diagnose und Überwachung der Fibrinolyse-Resistenz bei kritisch Kranken: Ergebnisse einer Machbarkeitsstudie. Crit Care. 2023 Feb 10;27(1):55.
- [15] Heinz C, Miesbach W, Herrmann E, Sonntagbauer M, Raimann FJ, Zacharowski K, Weber CF, Adam EH. Größere Fibrinolyse-Resistenz, aber keine größere Thrombozytenaggregation bei kritisch kranken COVID-19-Patienten. Anesthesiology. 2021 Mar 1;134(3):457-467.
- [16] Bachler M, Bösch J, Stürzel DP, Hell T, Giebl A, Ströhle M, Klein SJ, Schäfer V, Lehner GF, Joannidis M, Thomé C, Fries D. Impaired fibrinolysis in critically ill COVID-19 patients.
- [17] Nielsen VG, Cohen BM, Cohen E. Elastic modulus-based thrombelastographic quantification of plasma clot fibrinolysis with progressive plasminogen activation. Blood Coagul Fibrinolysis. 2006 Jan;17(1):75-81.

Versionsverlauf

Datum	Version	Änderungen
2025-04-25	1	Erstversion
2025-06-24	2	Die Abschnitte "Probenentnahme" und "Einschränkungen und Interferenzen" wurden um zusätzliche Informationen ergänzt.
2025-10-24	3	Die Symbole "Hersteller" und "Herstellungsland" wurden ausgetauscht.