

Használati utasítás – IN

REF 1031EU – IN

UDI 59998629921031EU_1TV

Rendeltetés



Az IN egy használatra kész reagens in vitro diagnosztikai szakmai felhasználásra, amelynek rendeltetése a viszkoelasztometriás elemzés során a citrátos vérben található frakcionálatlan heparin kimutatása.



FIGYELEM: A készülék rendeltetésétől eltérő használata a felhasználó által a teszt eredményeinek helytelen értelmezéséhez vezethet.

Alkalmazási javallatok

Akkor javallott, ha a beteg vérében nem frakcionált heparin jelenléte gyanúja merül fel.

Ellenjavallatok

A vizsgálat nem alkalmazható DOAC-okkal kezelt betegeknél, mivel ez hamis pozitív eredményekhez vezethet az IN vizsgálatban.

Célcsoport



- képzett egészségügyi szakemberek,
- képzett laboratóriumi szakemberek.

Használati környezet

Beltéri, tipikus laboratóriumi környezetben, amely felszereltsége és kialakítása biztosítja a szabványos elektromos csatlakozásokat, a megfelelő világítást, valamint a hőmérséklet, páratartalom és nyomás tekintetében a szabványos környezeti feltételeket, hogy biztosítsa a tipikus elektromos eszközök, például az elektromos orvostechnikai eszközök és a személyi számítógépek működőképességét.

Célcsoport

Felnőtt betegek, akiknél feltehetően nem frakcionált heparin expozíció történt.

A vizsgálat elve

Az IN vizsgálat egy funkcionális, teljes vér alapú vizsgálat, amelyet viszkoelasztometriás analizátorokon [1] kell elvégezni, és amely a kontakt aktivátor ellaginsavat használja a vér alvadási folyamatának belső útjának aktiválásához. A viszkoelasztometria lehetővé teszi a teljes vérben a teljes vérképződés kimutatását, így az kimutatja a véralvadás megkezdődését (a véralvadási idő, CT alapján), a vérrög szilárdságát (a maximális vérrög szilárdság, MCF, vagy kapcsolódó paraméterek, például az A20, az amplitúdó 20 perccel a CT után) és a vérrög stabilitását vagy a fibrinolízist (a maximális lízis, ML alapján).

A nem frakcionált heparin (UFH) egy antikoaguláns, amely a heparin molekulán található specifikus pentaszacharid szekvencián keresztül kötődik az antitrombinhoz (amely a vérben természetesen jelen lévő antikoaguláns) [2]. Ez a kötődés konformációs változást okoz az antitrombinban, ami jelentősen növeli annak képességét, hogy bizonyos véralvadási enzimeket inaktiváljon. A heparin-antitrombin komplex több aktivált véralvadási faktort gátol, főként a trombin (IIa faktor) és a Xa faktort, valamint kisebb mértékben a IXa, XIa és XIIa faktorokat.

Az IN-tesztben a trombin képződését a XII, XI, IX, VIII, X és V véralvadási faktorok közvetítik [3]. Az ellaginsav mellett a reagens kalcium-kloridot is tartalmaz a citráttal kezelt vérminta újrakalciumozására. Az ellaginsav és a kalcium-klorid kombinációját gyakran használják viszkoelasztometriás vizsgálatokban, például az in-tem® vagy IN-test vizsgálatokban [1] (a tem® a CA Casyo, Svájc bejegyzett védjegye).

Ha nincs jelen nem frakcionált heparin, a trombin képződés gyorsan megkezdődik, ezért az IN-teszt véralvadási ideje (CT) rövid. A nem frakcionált heparin gátolja a koaguláció aktiválódását a belső úton. Ezért UFH jelenlétében a CT meghosszabbodik vagy teljesen megszűnik. Ez lehetővé teszi a nem frakcionált heparin kimutatását a CT meghosszabbodása alapján.

A nem frakcionált heparin kimutatása a kontakt úton kiváltott funkcionális véralvadási vizsgálatokkal általános gyakorlat. Ilyen vizsgálatok az aPTT (aktivált parciális tromboplastin idő) [4], az ACT (aktivált véralvadási idő) [5] vagy a viszkoelasztometrián alapuló vizsgálatok, mint például az in-tem®, az IN-test vagy az IN-vizsgálat, amelyeket a jelen használati utasításban ismertetünk [6]. Működési módjuk miatt ezek a vizsgálatok érzékenyek a nem frakcionált heparinra, de viszonylag szerény korrelációt mutatnak a véralvadási idő / aPTT / ACT és az antikoaguláns koncentráció között, amelyet kromogén szubsztrát alapú vizsgálatokkal (például anti-Xa teszt) határoznak meg [4-5].

Biztosított anyagok

10 db lezárt, egyszer használatos tasak, amelyek mindegyike egy pipettahegyet tartalmaz reagenssel, amely ellaginsavból és kalcium-kloridból álló száraz kémiai reagens. Minden tasak egy szárítóanyagot tartalmaz.

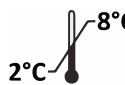
Szükséges kiegészítő anyagok és eszközök

- Viszkoelasztometriás analizátor és tartályok (csészék és csapok),
- 340 µL-es elektronikus pipetta 3 másodperces szívási/adagolási ciklussal,
- Vérvételi cső (3,2% nátrium-citrát) koagulációs vizsgálatához.

A reagens előkészítése

A reagens használatra kész.

Tárolás és stabilitás

 +2 és +8 °C között tárolandó. A bontatlan reagenshegyek a tasak címkéjén feltüntetett lejárati időig stabilak. A bontatlan tasakok szobahőmérsékleten legfeljebb 1 hónapig tárolhatók. A bontott tasakokat a bontás után 1 percen belül fel kell használni.



FIGYELEM: A helytelen tárolási körülmények befolyásolhatják a reagens stabilitását és hibás vizsgálati eredményekhez vezethetnek.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Kizárólag képzett személyzet által, szakmai célra használható.



FIGYELEM: Ne használjon hibás tasakokból vagy a szárítóanyagot tartalmazó tasakokból származó hegyeket.



FIGYELEM: Egyszeri használatra szánt termék – ne használja újra.



FIGYELEM: A készülék használata során bekövetkezett bármely súlyos eseményt be kell jelenteni a gyártónak és annak a tagállamnak az illetékes hatóságának, amelyben a felhasználó és/vagy a beteg letelepedett.

FIGYELEM: A használati utasítás be nem tartása a készülék helytelen kezeléséhez vezethet, ami hibás vizsgálati eredményeket okozhat.



FIGYELEM: Az emberi vérmintákat óvatosan kell kezelni, a biológiai veszélyt jelentő anyagokra vonatkozó általános óvintézkedéseknek megfelelően [7].

FIGYELEM: Az összes anyag kezelése során be kell tartani az általános óvintézkedéseket (pl. kesztyű viselése és a bőrnek a mintákkal és reagensekkel való érintkezésének minimalizálása).

MEGJEGYZÉS: A hulladékot a helyi előírásoknak megfelelően ártalmatlanítsa.

MEGJEGYZÉS: Anyagbiztonsági adatlap kérésre rendelkezésre áll.

Maradék kockázatok, nemkívánatos mellékhatások és információk a beteg számára

A készülék kockázatkezelési tevékenységei során a következő maradék kockázatokat azonosították:

- A termék nem rendeltetésszerű használata esetén a felhasználó helytelenül értelmezheti a vizsgálati eredményeket.
- A készülék kezelési hibái esetén a beteg véralvadása helytelenül tükröződhet.
- A lejárt termék használata esetén a beteg véralvadása helytelenül tükröződhet.
- Elfogadhatatlan szállítási és tárolási körülmények esetén a beteg véralvadása helytelenül tükröződhet.

A maradék kockázatokkal kapcsolatos figyelmeztetések a dokumentum egészében megtalálhatók.

A készülék forgalomba hozatalát követő tevékenységek során nem azonosítottak nemkívánatos mellékhatásokat.

A készülékkel kapcsolatban nem szükséges a betegnek információt nyújtani.

Minta gyűjtése



FIGYELEM: Vegyünk vénás vérmintát az ajánlott eljárásoknak [8-9] megfelelően, 3,2% nátrium-citrátot tartalmazó vérvételi csővel. A mintákat a vérvétel után 3 órán belül kell elemezni. A vért szobahőmérsékleten tároljuk. Mindig ügyeljünk arra, hogy a vérvételi csövek a megjelölt töltési mennyiségig legyenek megtöltve, hogy elkerüljük a túlzott citrátszintet.

A vizsgálat elvégzése

1. Ellenőrizze a készülék lejárati dátumát. A lejárati dátum formátuma: éééé-hh-nn.



FIGYELEM: Ne használja a lejárt terméket. A lejárt termék használata hibás vizsgálati eredményekhez vezethet.

2. Hagyja a reagenshegyes tasakot szobahőmérsékletre melegedni.
3. Ha a minta hideg ($< 22^{\circ}\text{C}$), akkor ajánlatos a mintát 5 percig a viszkoelasztometriás analizátor fűtött részén melegíteni. A szobahőmérsékletű vércsővek előmelegítésének hatását értékelő vizsgálatokban alig vagy egyáltalán nem figyeltek meg hatást a nem előmelegített csövekhez képest.
4. Készítse el a tesztet a viszkoelasztometriás analizátor szoftverében az analizátor kézikönyvének megfelelően.
5. Helyezze a csészét és a csapszeget az analizátorba az analizátor kézikönyvének megfelelően.
6. Tépje fel a reagenshegy tasakját, csatlakoztassa a reagenshegyet az elektronikus pipettához, és szívjon ki 340 μL mintát a vércsőből.
7. Adagolja a vérmintát a csészébe.
8. Szívja fel és adagolja a mintát még egyszer, hogy a reagensek alaposan összekeveredjenek a vérmintával. Gondoskodjon arról, hogy a minta pipettázása a folyamat megszakítása nélkül történjen.
9. Indítsa el a tesztet az analizátor kézikönyvében leírtak szerint.
10. A teszt leáll, vagy leállíthatja a tesztet az analizátor kézikönyvében leírtak szerint.
11. Vegye ki a csészét és a csapszeget, és a helyi előírásoknak megfelelően ártalmatlanítsa.

Minőség-ellenőrzés

A plazma alapú minőség-ellenőrző anyagok felhasználhatók az IN-teszttel meghatározott vizsgálati eredmények időbeli stabilitásának megerősítésére.

Az eredmények értelmezése és a várható értékek

A nem frakcionált heparin IN-tesztre gyakorolt hatását a véralvadási idő (CT) alapján lehet kimutatni.

A véralvadási idő (CT) referencia tartománya 113-164 másodperc. Ezt egy klinikai vizsgálatban határozták meg, amelyben 123 egészséges, 18,9-79,2 év közötti személy vett részt, 51,2% nő és 48,8% férfi, a 95% központi intervallum (2,5° percentilis – 97,5° percentilis) kiszámításával.

Az IN-teszt képességét a terápiás szintű ($\geq 0,3$ anti-Xa U/ml) nem frakcionált heparin kimutatására egy klinikai vizsgálatban értékelték, amely 52, nem frakcionált heparin-kezelésben részesült beteg 101 mintáját tartalmazta. Az UFH-szintet anti-Xa-elemzéssel határozták meg vérlemezkeszegény plazmában. A betegek életkora 25,4–85,5 év volt, 19,8% nő és 80,2% férfi. 54 betegnél az anti-Xa szint $> 0,3$ U/ml volt. 18 mintában nem észleltek véralvadást, és a véralvadási időt 3600 másodpercre állították be a későbbi elemzéshez. Kontrollcsoportként 103 kontroll alanyt elemeztek, akik nem voltak kitéve nem frakcionált heparin hatásának (19–78,6 évesek, 49,5% nő és 50,5% férfi).

Amikor a heparinnal kezelt betegek (n=101) IN assay CT eredményeit az anti-Xa eredmények szerint csoportosítjuk, a következő átlagértékeket és tartományokat kapjuk:

anti-Xa csoport	N	Átlag $\pm$ SD	Tartomány (min–max)
< 0,1 U/ml	17	150 $\pm$ 28	102 – 210
0,1 – 0,3 U/ml	30	165 $\pm$ 16	136 – 196
0,3 – 1 U/ml	12	256 $\pm$ 76	149 – 389
> 1 U/ml	42	2181 $\pm$ 1361	332 – 3600

A heparin kimutatására szolgáló IN-teszt érzékenységének és specifitásának értékeléséhez 0,3 U UFH/ml küszöbértéket alkalmaztak, amely a terápiás tartomány alsó szintjét jelenti [10].

Amikor a betegcsoportot (n=101) és a kontrollcsoportot (kontroll alanyok, n=103) együttesen elemezték 190 másodperces küszöbértékkel [6] az IN-teszt CT esetében, az érzékenység, a specifitás, a pozitív prediktív érték és a negatív prediktív értékek a következők voltak:

Érzékenység	94
Specifitás	97
Pozitív prediktív érték (PPV)	91
Negatív prediktív érték (NPV)	98
Pozitív valószínűségi arány	28,3
Negatív valószínűségi arány	0,06

A referencia tartományban végzett vizsgálat (n=123) egyéb viszkoelasztometriás paramétereinek eredményei a következők voltak:

	A5 [mm]	A10 [mm]	A20 [mm]	MCF [mm]	ML [%]
átlag	44,1	52,7	57,1	57,6	6,3
2,5° - 97,5°	37 - 52	46 - 60	50 - 63	50 - 64	2 - 13

Pontosság

Egy pontossági vizsgálatban citrátos vért, 0,5 anti-Xa U/ml nem frakcionált heparin/ml hozzáadásával és anélkül, három futtatásban, három analizátoron, három művelettel és 3 IN vizsgálati tétel bevonásával (54 meghatározás mintánként) teszteltek. A CT eredmények átlaga, szórása (SD) és variációs együtthatója (CV) a következő volt:

	átlag	SD	CV
citrátos vér (CB)	158,2	4,7	3,0
citrátos vér (CB) + 0,5 IU/ml UFH	269,6	20,9	7,8

Korlátozások és zavaró tényezők

Minden in vitro diagnosztikai módszer bizonyos körülmények között hibás eredményeket adhat. Ezért tanácsos bizonyos óvintézkedéseket tenni a félreértelmezések elkerülése érdekében.

A zajos görbékkel vagy szabálytalan alakú mérések el kell vetni és meg kell ismételni. Az IN-vizsgálat értelmezésekor figyelembe kell venni a klinikai kontextust és az egyéb laboratóriumi értékeket (ha rendelkezésre állnak). Általában érdemes megismételni azokat a méréseket, amelyek nagyon meglepő vagy egyébként valószínűtlen eredményt adnak.

Az IN-teszt mechanizmusa nem specifikus a frakcionálatlan heparinra.

A véralvadási faktorok hiánya (pl. májfunkciózavar, hemofília vagy K-vitamin-antagonista terápia miatt) meghosszabbíthatja a véralvadási időt az ellaginsavval kiváltott viszkoelasztometriában [11-13]. Az ellaginsavval kiváltott viszkoelasztometriában a véralvadási időt a nem frakcionált heparinon kívüli más antikoagulánsok, például az argatroban, a dabigatran vagy az FXa antagonisták is meghosszabbíthatják [14-15].

A vér és a mesterséges felületek közötti kiterjedt érintkezés az extrakorporális membrános oxigenizáció (ECMO) során a véralvadási idő megváltozásához vezethet, és ezáltal befolyásolhatja a nem frakcionált heparin viszkoelasztometriával történő kimutatásának specifitását [16].

A következő anyagok interferenciáját citrátos vérrel tesztelték, in vitro hozzáadva alacsony molekulatömegű heparint (LMWH), apixabant (Eliquis®, közvetlen FXa antagonist) és dabigatrant (Pradaxa®, közvetlen trombin antagonist). Ezenkívül a hemodilúciót 40% 0,9% sóoldattal és 3,2% nátrium-citráttal tesztelték.

A méréseket hatszoros meghatározásokkal végezték. A CT eredményei a következők voltak:

	Átlag	SD	változás a kontrollhoz képest
Citrátos vér (kontroll)	139	3	n/a
LMWH 0,5 IU/ml	204	7,3	47
LMWH 1 NE/ml	267,5	5,6	92
Apixaban 100 ng/ml	148,8	4,8	7
Apixaban 300 ng/ml	163,3	1,8	17
Dabigatran 100 ng/ml	262,5	5,4	89
Dabigatran 300 ng/ml	384,8	11,5	177
40% hemodilúció	153,8	2,8	11

Látható, hogy az LMWH és a dabigatran jelentős hatást gyakorolt az IN-tesztre, míg az apixaban és a hemodilúció kisebb hatást gyakorolt a kísérletben.

Összefoglalva: funkcionális paraméterként az IN-teszt heparinon kívüli tényezők hatására is megnyúlhat, és a faktorhiány vagy más antikoagulánsok hamis pozitív eredményekhez vezethetnek.

A biztonságosság és a teljesítmény összefoglalása



A biztonságosság és teljesítmény összefoglalása elektronikus formátumban elérhető, és letölthető a www.apiro.eu/eIFU weboldalon.

Gyártó

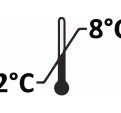


APIRO Diagnostics Kft.

Liget utca 3/2, 2040 Budaörs, Magyarország

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

Szimbólumok

Szimbólum	Jelentés
	Gyártó
	Tételkód
	Gyártási ország
	Hőmérsékleti határérték
	Olvassa el a használati utasítást vagy az elektronikus használati utasítást
	Nem alkalmas betegközeli vizsgálatokhoz

Szimbólum	Jelentés
	Felhasználhatósági idő
	Katalógusszám
	Ne használja, ha a csomagolás sérült, és olvassa el a használati utasítást.
	Ne használja újra
	<n> teszt elvégzéséhez elegendő mennyiséget tartalmaz
	Figyelem / Figyelmeztetés

Szimbólum	Jelentés
	Egyedi eszközazonosító
	In vitro diagnosztikai orvostechnikai eszköz

Szimbólum	Jelentés
	CE megfelelőségi jelölés
	Biológiai kockázatok

Hivatkozások

[1] Volod O, Bunch CM, Zackariya N, Moore EE, Moore HB, Kwaan HC, Neal MD, Al-Fadhl MD, Patel SS, Wiarda G, Al-Fadhl HD, McCoy ML, Thomas AV, Thomas SG, Gillespie L, Khan RZ, Zamlut M, Kamphues P, Fries D, Walsh MM. Viscoelastic Hemostatic Assays: A Primer on Legacy and New Generation Devices. J Clin Med. 2022. február 7.; 11(3):860.

[2] Oduah EI, Linhardt RJ, Sharfstein ST. Heparin: múlt, jelen és jövő. Pharmaceuticals (Basel). 2016. július 4.; 9(3):38.

[3] Troisi R, Balasco N, Autiero I, Sica F, Vitagliano L. Új betekintés a koagulációs kaszkád hagyományos modelljébe és annak szabályozásába: háromdimenziós nézet illusztrált áttekintése. Res Pract Thromb Haemost. 2023. augusztus 7.; 7(6):102160.

[4] McLaughlin K, Rimsans J, Sylvester KW, Fanikos J, Dorfman DM, Senna P, Connors JM, Goldhaber SZ. Az antifaktor-Xa heparin-teszt és az aktivált parciális tromboplastinidő értékek értékelése terápiás folyamatos infúziós nem frakcionált heparin-kezelésben részesülő betegeknél. Clin Appl Thromb Hemost. 2019. január–december; 25:1076029619876030.

[5] Falter F, MacDonald S, Matthews C, Kemna E, Cañameres J, Besser M. A pont-of-care ACT koagulométerek és az anti-Xa aktivitás értékelése kardiopulmonális bypass során. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2020 november; 34(11):2921-2927.

[6] Heubner L, Mirus M, Vicent O, Güldner A, Tiebel O, Beyer-Westendorf J, Fries D, Spieth PM. Point of care coagulation management in anesthesiology and critical care. Minerva Anesthesiol. 2022 július-augusztus; 88(7-8):615-628.

[7] Biológiai biztonság mikrobiológiai és biomedicinális laboratóriumokban; Amerikai Egészségügyi és Humán Szolgáltatások Minisztériuma, Washington, 5. kiadás.

[8] CLSI/NCCLS H03-A6; Vénpunkcióval történő diagnosztikai vérminták gyűjtésének eljárásai.

[9] CLSI H21-A5 Vérminták gyűjtése, szállítása és feldolgozása plazmaalapú koagulációs és molekuláris hemostasis vizsgálatokhoz.

[10] Gouin-Thibault et al. Terápiás intenzitású nem frakcionált heparin kezelése: narratív áttekintés a kritikus pontokról. TH Open. 2024. október 17.; 8(3):e297-e307.

[11] Gupta D, Arya V, Dass J, Gupta N, Kalra M, Sachdeva A, Kotwal J. A hemofília A fenotípusos súlyosságának értékelése: rotációs tromboelastometriával (ROTEM) és APTT-véralkadási hullámforma-elemzéssel. Blood Res. 2024. május 14.; 59(1):19.

- [12] Schmidt DE, Chaireti R, Bruzelius M, Holmström M, Antovic J, Ågren A. A tromboelastográfia és a trombin generációs vizsgálatok korrelációja warfarinnal kezelt betegeknél. *Thromb Res.* 2019 június;178:34-40.
- [13] Campello E, Zanetto A, Bulato C, Maggiolo S, Spiezia L, Russo FP, Gavasso S, Mazzeo P, Tormene D, Burra P, Angeli P, Senzolo M, Simioni P. A koagulopátia nem jelzi a vérzést cirrhosis akut dekompenzációja és akut-krónikus májelégtelenségben szenvedő betegeknél. *Liver Int.* 2021 október; 41(10):2455-2466.
- [14] Nygaard S, Hvas CL, Hvas AM, Adelborg K. A dalteparin és az argatroban in vitro hatása a vérzéscsillapításra súlyos állapotú, új keletű thrombocytopenia-val rendelkező szepszisben szenvedő betegeknél. *TH Open.* 2023. január 30.; 7(1):e42-e55.
- [15] Henskens YMC, Gulpen AJW, van Oerle R, Wetzels R, Verhezen P, Spronk H, Schalla S, Crijns HJ, Ten Cate H, Ten Cate-Hoek A. Klinikai szempontból releváns rivaroxaban- vagy dabigatran-szint kimutatása rutin koagulációs vizsgálatokkal vagy tromboelastográfiával pitvarfibrillációban szenvedő betegek kohorszában. *Thromb J.* 2018. február 1.; 16:3.
- [16] Prakash S, Wiersema UF, Bihari S, Roxby D. A ROTEM® véralvadási idő és a hagyományos vizsgálatok közötti eltérés nem frakcionált heparin alapú antikoaguláció során intenzív terápiás betegeknél, akik extrakorporális membrános oxigenáción vannak. *Anaesth Intensive Care.* 2016. január; 44(1):85-92.

A használati utasítás verziótörténete

Dátum	Verzió	A változás leírása
2025-10-29	1	Kezdeti verzió