

Használati utasítás - HI

REF 1041EU – HI

UDI 59998629921041EU_1UA

Rendeltetés



A HI egy használatra kész reagens in vitro diagnosztikai szakmai felhasználásra, amelynek rendeltetése a viszkoelasztometriás elemzés során a citrátos vérben található nem frakcionált heparin megerősítése.



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

Nincs azonosítva.

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

A HI-vizsgálat egy funkcionális, teljes vér alapú vizsgálat, amelyet viszkoelasztometriás analizátorokon [1] kell elvégezni, és amely a kontaktaktivátor ellaginsavat használja a vér alvadási

folyamatának belső útjának aktiválásához, valamint a heparináz I enzimet a mintában jelen lévő heparin inaktiválásához. A viszkoelasztometria lehetővé teszi a teljes vérben a teljes vérképződés kimutatását, és így 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) kimutatja.

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. A heparináz I a hosszú, erősen szulfátos heparin polimert kisebb fragmensekre bontja, amelyek már nem növelhetik az antitrombin antikoaguláns hatását.

A HI-tesztben a trombin képződését a XII, XI, IX, VIII, X és V véralvadási faktorok közvetítik [3]. Az ellaginsav és a heparináz mellett a reagens citrátos vérminta újrakalciumozására kalcium-kloridot is tartalmaz. Az ellaginsav, a heparináz és a kalcium-klorid kombinációját általában viszkoelasztometriás vizsgálatokban, például a hep-tem® vagy HI-test vizsgálatokban használják [1] (a tem® a CA Casyso, Svájc bejegyzett védjegye).

Ha nincs jelen nem frakcionált heparin, a trombin képződés gyorsan megkezdődik, ezért mind az IN, mind a HI vizsgálat véralvadási ideje (CT) rövid. A nem frakcionált heparin gátolja a koaguláció aktiválódását a belső úton. Ezért UFH jelenlétében az IN vizsgálat CT-je meghosszabbodik vagy teljesen megszűnik, míg a HI teszt nagyrészt nem változik a heparin hatására. Az IN és HI vizsgálatok kombinációjával tehát meg lehet erősíteni a heparin jelenlétét, vagy megállapítani, hogy az IN vizsgálat meghosszabbodásának oka nem a heparin.

A funkcionális véralvadási vizsgálatokkal történő, a kontakt úton kiváltott nem frakcionált heparin kimutatása általános gyakorlat. Ilyen vizsgálatok az aPTT (aktivált parciális tromboplastin idő) [4], az ACT (aktivált véralvadási idő) [5] vagy a viszkoelasztometrián alapuló vizsgálatok [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, rekombináns heparináz I-ből és kalcium-kloridból álló száraz kémiai reagens. Minden tasak egy szárítóanyagot tartalmaz.

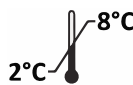
További szükséges anyagok és eszközök

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

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 szakemberek által, szakmai célra használható.



FIGYELEM: Ne használjon hibás tasakokból vagy a szárítóanyag-csomag hiányzó 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 készülék használatához nem szükséges a betegre vonatkozó információk megadása.

Minta gyűjtése



FIGYELEM: Vénás vérmintát kell venni 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 kell tárolni. Mindig ügyeljen arra, hogy a vérvételi csövek a jelzett töltési mennyiségig legyenek megtöltve, hogy elkerülje a túlzott citrátszintet.

Vizsgálati eljárás

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 vércsövek 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 a HI-tesztel meghatározott vizsgálati eredmények időbeli stabilitásának megerősítésére.

Az eredmények értelmezése és a várható értékek

A nem frakcionált heparin HI-tesztre gyakorolt hatását a vérárvadási idő (CT) alapján lehet kimutatni. A nem frakcionált heparin hatásának kimutatásához a HI-tesztet az IN-teszttel kombinálva alkalmazzák, és az IN-teszt CT-je és a HI-teszt CT-je között arányt képeznek:

$$\text{IN/HI arány: CT-IN} / \text{CT-HI}$$

A HI-teszt és az IN/HI arány referencia tartományát egy klinikai vizsgálatban határozták meg, amelyben 123 egészséges, 18,9–79,2 év közötti személy vett részt, akik 51,2%-a nő és 48,8%-a férfi volt. 121 mintában mind a HI, mind az IN vizsgálat eredményei rendelkezésre álltak, és a referencia tartományokat a 95% központi intervallum (2,5° percentilis – 97,5° percentilis) felhasználásával határozták meg:

	IN/HI	CT [sec]
átlag	0,97	137,7
2,5° - 97,5°	0,88-1,09	110-167

A HI-teszt képességét a terápiás szintű ($\geq 0,3$ anti-Xa U/ml) [10] nem frakcionált heparin kimutatására IN-teszttel kombinálva egy klinikai vizsgálatban értékelték, amely 101, nem frakcionált heparin kezelésben részesült betegből vett mintát tartalmazott. Az UFH-szintet vérlemezkeszegény plazmában anti-Xa-elemzéssel határozták meg. 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 vérárvadást, és a vérárvadási időt 3600 másodpercre állították be a későbbi elemzéshez.

Amikor a HI-teszt CT-eredményeit és az IN-CT / HI-CT-eredményeket az anti-Xa-eredmények szerint csoportosítjuk, a következő átlagértékeket és tartományokat kapjuk:

HI-CT anti-Xa érték szerint csoportosítva

anti-Xa csoport	N	Átlag $\pm$ SD	Tartomány (min–max)
$< 0,1$ U/ml	17	148,1 $\pm$ 25,5	110 – 206
0,1 – 0,3 U/ml	30	153,8 $\pm$ 12,3	135 – 186
0,3 – 1 U/ml	12	168,7 $\pm$ 23,3	136 – 210
> 1 U/ml	42	189,1 $\pm$ 32,5	137 – 315

IN-CT/HI-CT

anti-Xa csoport	N	Átlag $\pm$ SD	Tartomány
$< 0,1$ U/ml	17	1,01 $\pm$ 0,08	0,88 – 1,17
0,1 – 0,3 U/ml	30	1,07 $\pm$ 0,07	0,91 – 1,22
0,3 – 1 U/ml	12	1,51 $\pm$ 0,39	1,04 – 2,20
> 1 U/ml	42	11,61 $\pm$ 7,45	2,10 – 24,8

Az első táblázatból (HI-CT) látható, hogy a heparináz nem szünteti meg teljesen a heparin hatását, ha a heparin szintje magas. Ez annak köszönhető, hogy a heparináz egy enzim, amelynek időbe telik, hogy nagy mennyiségű heparint inaktiváljon. Azonban látható, hogy ez nem zavarja a heparin IN-CT/HI-CT arány szerinti kimutatását.

A $\geq 0,3$ U/ml heparin-koncentrációjú mintákban (n=54) a HI-CT és IN-CT/HI-CT várható értékei a következők:

	N	Átlag $\pm$ SD	Tartomány (min-max)
HI-CT	54	184,59 $\pm$ 31,65	136
IN-CT/HI-CT	54	9,37 $\pm$ 7,81	1,04 – 24,8

Amikor a betegcsoportot (n=101) és a kontrollcsoportot (referencia alanyok, n=123) együttesen elemezzük, $\geq 1,1$ -es küszöbértékkel a CT-IN / CT-HI arány (IN/HI arány) tekintetében [11], az érzékenység, a specifitás, a pozitív prediktív érték és a negatív prediktív értékek a következők voltak:

Érzékenység	96
Specifitás	91
Pozitív prediktív érték (PPV)	78
Negatív prediktív érték (NPV)	99
Pozitív valószínűségi arány	10,8
Negatív valószínűségi arány	0,0

A referencia tartományban végzett vizsgálatban a többi viszkoelasztometriás paraméter eredményei a következők voltak:

	A5 [mm]	A10 [mm]	A20 [mm]	MCF [mm]	ML [%]
2,5. percentilis	37	45	50	50	2
97,5. percentilis	50	58	62	63	14

Precízió

Egy pontossági vizsgálatban citrátos vért, 3 anti-Xa U/ml nem frakcionált heparin/ml hozzáadásával és anélkül, három futtatásban, három analizátoron, három művelettel és 3 HI-tesztcsomaggal (54 meghatározás mintaként) tesztelték. A HI véralvadási idő [másodperc] eredményeként kapott átlag, szórás (SD) és variációs együttható (CV) a következő volt:

	átlag	SD	CV
citrátos vér (CB)	171,8	7,2	4,2
citrátos vér (CB) + 3 IU/mL UFH	169,8	5,3	3,1

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. A HI-teszt 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.

A véralvadási faktorok hiánya (pl. májfunkciózavar, hemofília vagy K-vitamin-antagonista terápia miatt) meghosszabbíthatja a véralvadási időt az ellaginsavval kiváltott viszkoelasztometriában [12-14]. Az ellaginsavval kiváltott viszkoelasztometriában a véralvadási időt meghosszabbíthatják a nem frakcionált heparinon kívüli más antikoagulánsok, például az argatroban, a dabigatran vagy az FXa antagonisták is [15-16].

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 [17].

A következő anyagok hatását citrátos vérrel tesztelték, amelyhez in vitro módon alacsony molekulatömegű heparint (LMWH), apixabant (Eliquis®, közvetlen FXa-antagonista) és dabigatrant (Pradaxa®, közvetlen trombin-antagonista) adtak hozzá. Ezenkívül a hemodilúciót 40% 0,9%-os 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)	146,8	4,1	n/a
LMWH 1 IU/mL	155,5	4,4	5,9
Apixaban 100 ng/ml	156,8	2,9	6,8
Apixaban 300 ng/ml	166	3,6	13,1
Dabigatran 100 ng/ml	255,2	15,1	73,8
Dabigatran 300 ng/ml	398,5	5,1	171,4
40% hemodilúció	157	4	6,9

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

Összefoglalva, a HI-teszt véralvadási ideje meghosszabbodhat a nem heparin antikoagulánsok és a faktorhiányok miatt.

A biztonságosság és a teljesítmény összefoglalása



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

Gyártó

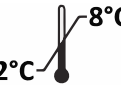


APIRO Diagnostics Kft.

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
	Egyedi eszközazonosító
	In vitro diagnosztikai orvostechnikai eszköz

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
	CE megfelelőségi jelölés
	Biológiai kockázatok

Hivatkozások

[1] Volod O, Bunch CM, Zackariya N, Moore EE, Moore HB, Kwaan HC, Neal MD, Al-Fadhli MD, Patel SS, Wiarda G, Al-Fadhli 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] Wand S et al. Van-e „vakfolt” a kardiopulmonális bypass után fennmaradó heparin pont-of-care tesztelésében? Prospektív, megfigyeléses kohort tanulmány. Clin Appl Thromb Hemost. 2020 jan-dec;26.
- [12] 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-véralvadási hullámforma-elemzéssel. Blood Res. 2024. május 14.; 59(1):19.
- [13] 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.
- [14] 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.
- [15] Nygaard S, Hvas CL, Hvas AM, Adelborg K. A dalteparin és az argatroban in vitro hatása a vérzéscsillapításra súlyos állapotú, új keletű thrombocytopenia-ban szenvedő szepszisben szenvedő betegeknél. TH Open. 2023. január 30.; 7(1):e42-e55.

[16] 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.

[17] 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