

Gebrauchsanweisung – AP

REF 1051EU – AP

UDI 59998629921051EU_1UP

Verwendungszweck



AP ist ein gebrauchsfertiges Reagenz für die professionelle In-vitro-Diagnostik zur Untersuchung der Gerinnselbildung im Vollblut unter Hemmung der Fibrinolyse 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

Indiziert zur Anwendung bei Verdacht auf Veränderung der Gerinnselbildung im Vollblut.

Kontraindikationen für die Anwendung

Es sind keine Kontraindikationen für die Anwendung bekannt.

Anwender



- geschultes medizinisches Fachpersonal,
- geschultes Laborpersonal.

Anwendungsumgebung

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

Vorgesehene Patientengruppe

Erwachsene Patienten, bei denen eine Untersuchung der Gerinnungsaktivierung, der Gerinnselbildung und/oder der Gerinnselstabilität gewünscht ist.

Testprinzip



Im AP Assay wird die Vollblutgerinnung durch eine Kombination aus rekombinantem Gewebefaktor, Calciumchlorid und Polybren als Heparin-Antagonist aktiviert. Gleichzeitig wird die Fibrinolyse durch Tranexamsäure, einem synthetischen Inhibitor der Fibrinolyse, blockiert [1].

Die Gerinnungsbildung wird mittels Viskoelastometrie erfasst [2]. Die Viskoelastometrie ermöglicht die Analyse der Gerinnungsbildung im Vollblut und erlaubt damit die Erfassung des Gerinnungsbeginns (über die Gerinnungszeit, CT), der Gerinnungsfestigkeit (über die maximale Gerinnungsfestigkeit, MCF, oder verwandte Parameter wie A20, die Amplitude 20 Minuten nach CT) sowie der Gerinnungsstabilität bzw. Fibrinolyse (über die maximale Lyse, ML). In der Viskoelastometrie hängt die Gerinnungsbildung vom Fibrinogen- und Thrombozytengehalt der Probe sowie vom Prozess der Gerinnung-Polymerisation ab.

Die Kombination aus rekombinantem Gewebefaktor, Calciumchlorid, Polybren und einem Fibrinolyse-Inhibitor wird üblicherweise in viskoelastometrischen Tests wie dem ap-tem®- oder AP-Test-Assay eingesetzt [2] (tem® ist eine eingetragene Marke der CA Casyso, Schweiz). Solche Assays ermöglichen die Beurteilung der Gerinnungsbildung unter Bedingungen der Fibrinolyse-Hemmung, was das Patientenmanagement bei Koagulopathien unterstützen kann, und werden typischerweise in Kombination mit weiteren viskoelastometrischen Assays (z. B. Gewebefaktor-getriggerte Viskoelastometrie, Viskoelastometrie mit Thrombozytenhemmung) angewendet [3].

Bereitgestellte Materialien

10 versiegelte Einwegbeutel mit je einer Pipettenspitze mit Reagenz. Das Reagenz besteht aus einem Trockenchemie-Reagenz aus Ellagsäure und Calciumchlorid. 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.



ACHTUNG: Für den einmaligen Gebrauch bestimmt - nicht wiederverwenden.



ACHTUNG: 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 [7].

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 [8-9] 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 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 mit dem AP Assay ermittelten Testergebnisse über die Zeit zu bestätigen.

Ergebnisinterpretation und Erwartungswerte

Die Gerinnselfestigkeit wird anhand der Parameter A5 (Amplitude 5 Minuten nach der Gerinnungszeit – CT), A10 (Amplitude 10 Minuten nach CT), A20 (Amplitude 20 Minuten nach CT), MCF (maximale Gerinnselfestigkeit) und ML (maximale Lyse) erfasst.

Referenzbereich

Der Referenzbereich wurde in einer klinischen Studie mit 121 gesunden Personen im Alter von 19 bis 79,3 Jahren bestimmt (54,5% weiblich, 45,5% männlich), und anhand des 95%-Zentralintervalls berechnet:

	2,5-97,5 Perzentil	Mittelwert	Standardabweichung
A5 (mm)	39-57	47,4	4,9
A10 (mm)	47-63	55,3	4,2
A20 (mm)	53-66	59,8	3,7
MCF (mm)	54-67	60,4	3,7
ML (%)	2-11	6	2,6

Die Viskoelastometrie liefert zudem den Parameter CT (in Sek.), der als Prozessmarker verwendet werden kann:

2,5 Perzentil	97,5 Perzentil	Mittelwert	Standardabweichung
28	56	38,3	8,64

Richtigkeit (Accuracy)

Zur Bestätigung der Richtigkeit des AP Assays wurden dessen Ergebnisse mit einem Referenztest, dem AP-Test Assay von enicor [3], verglichen.

Die Studie umfasste 103 Proben von Intensivpatienten und gesunden Probanden.

Für die Parameter des AP Assays (A5, A10, A20, MCF, ML) wurden die Steigung (Slope), der Bias und die Korrelation im Vergleich zum Referenztest (AP-Test von enicor) berechnet. Entsprechend CLSI EP09 (EP09c) wurden die Deming-Regressionssteigung und der Bias (Achsenabschnitt) ermittelt. Zusätzlich wurde als deskriptives Maß die Spearman-Korrelation berechnet.

Parameter	Steigung (Slope)	Bias	Spearman ρ
APa-A5 vs. APe-A5	0,964	1,3731	0.9225
APa-A10 vs. APe-A10	0.978	0.9948	0.9321
APa-A20 vs. APe-A20	0,9969	0,0986	0,9376
APa-MCF vs. APe-MCF	1,0067	-0,6235	0,9332
APa-ML vs. APe-ML	1,074	0,0683	0,8792

APa: AP-Assay (Apiro), APe: AP-Test (enicor).

Die ermittelte Übereinstimmung des AP Assays mit der Referenzmethode ist sehr gut vergleichbar mit aktuellen Literaturdaten, in denen verschiedene Generationen viskoelastometrischer Assays miteinander verglichen wurden [7-8].

In der Studienpopulation wiesen 15 Proben entweder eine hohe Thrombozytenzahl ($> 400 \text{ G/l}$) und/oder einen erhöhten Fibrinogenspiegel ($> 4 \text{ g/l}$) auf. In dieser Gruppe zeigt sich, dass die Gerinnselfestigkeitsparameter des AP Assays im Mittel höhere Werte lieferten als im Referenzbereich angegeben:

	Referenzbereich	Hohe Trombozytenzahl / hoher Fibrinogenspiegel
Parameter	2,5-97,5 Perzentil	2,5-97,5 Perzentil
A5 (mm)	39-57	46,8 - 65,7
A10 (mm)	47-63	55,4 - 70,2
A20 (mm)	53-66	60,1 - 72,6
MCF (mm)	54-67	60,4 - 72,6

Hemmung der Fibrinolyse

Die Fähigkeit der im AP Assay enthaltenen Tranexamsäure, die Fibrinolyse zu hemmen, wurde durch Zugabe steigender Konzentrationen an t-PA zu Citratblut untersucht. Die Messungen wurden in vierfacher Bestimmung durchgeführt. Die Mittelwerte und Standardabweichungen für CT, MCF und ML sind nachfolgend dargestellt:

		t-PA [ng/ml Blut]					
		0	100	200	300	400	600
CT [sec]	Mittelwert	39,5	35	40,3	38,8	38	35,8
	Standardabweichung	1,9	3,4	4,3	1,7	3,9	2,5
MCF [mm]	Mittelwert	54,8	57	55,5	55	55,5	54,4
	Standardabweichung	0,5	0,8	0,6	0,6	0,8	0,6
ML [%]	Mittelwert	3	2,3	3,3	3,5	4	4
	Standardabweichung	0,8	0,5	0,5	0,6	0	0

Dieses Experiment zeigt, dass die Fibrinolyse im AP Assay effektiv gehemmt wird.

Präzision

In einer Präzisionsstudie wurde Citratblut mit und ohne Hämodilution (50 % unter Verwendung von HES 6% in Kochsalzlösung mit 3,2% Citrat) in drei Wiederholungen, auf drei Analysegeräten, von drei verschiedenen Anwendern und unter Einbeziehung von drei AP Assay-Chargen untersucht (54 Bestimmungen pro Probe). Die daraus resultierenden Mittelwerte, Standardabweichungen und Variationskoeffizienten (VK) für A20 waren wie folgt:

	A20 (mm, Mittelwert)	A20 (mm, SD)	VK
Citratblut	57,1	1,3	2,2%
hämodilutiertes Citratblut	36,4	1	2,8%

Grenzen und Interferenzen

Jede In-vitro-diagnostische Methode kann unter bestimmten Umständen fehlerhafte Ergebnisse liefern. Daher wird empfohlen, geeignete Vorsichtsmaßnahmen zu treffen, um Fehlinterpretationen zu vermeiden.

Messungen mit verrauschten Kurven oder unregelmäßigen Verläufen sollten verworfen und erneut durchgeführt werden. Bei der Interpretation der Ergebnisse des AP Assays sollten der klinische Kontext sowie weitere Laborparameter (sofern verfügbar) berücksichtigt werden. Generell sollte eine Messung wiederholt werden, wenn ein Ergebnis unerwartet oder anderweitig nicht plausibel erscheint.

Interferenzen durch die folgenden Substanzen wurden unter Verwendung von Citratblut mit in-vitro-Zusatz von Acetylsalicylsäure (Aspirin), Cangrelor (ADP-Rezeptorantagonist), unfraktioniertem Heparin (UFH), niedermolekularem Heparin (LMWH) und Apixaban (Eliquis®, direkter FXa-Antagonist) untersucht. Zusätzlich wurde eine 40%-ige Hämodilution mit einer 0,9%-igen Natriumchlorid- und 3,2%-igem Natriumcitrat-Lösung getestet. Dargestellt sind Mittelwerte, Standardabweichungen sowie die Veränderung gegenüber der Kontrolle für den Parameter A20 (6-fach Bestimmung):

	A20 (mm)		
	Mittelwert	Standardabweichung	Veränderung vs. Kontrolle
Citratblut	53,7	0,5	n/a
+ Aspirin 0,1 mg/ml	53	0,9	0,7
+ Cangrelor 100 ng/ml	54,3	0,5	-0,6
+ UFH 3 I.E./ml	53,7	0,8	0
+ UFH 5 I.E./ml	52	1,1	1,7
+ LMWH 1 I.E./ml	53,3	0,5	0,4
+ Apixaban 100 ng/ml	54	0,6	-0,3
+ Apixaban 300 ng/ml	54,2	0,4	-0,5
40% Hämodilution (Kochsalz)	44,8	0,4	8,9

Es ist zu erkennen, dass die Erfassung der Gerinnselfestigkeit im AP Assay in Anwesenheit von Acetylsalicylsäure (Aspirin), Cangrelor, UFH, LMWH oder Apixaban keine relevanten Veränderungen zeigte, während die Hämodilution zu einer deutlichen Abnahme der Gerinnselfestigkeit führte.

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




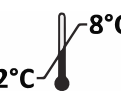










APIRO Diagnostics Kft.




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

Symbol	Bedeutung
	Haltbarkeitsdatum
	Artikelnummer
	Nicht verwenden, wenn die Verpackung beschädigt ist. Gebrauchsanweisung beachten.
	Nicht wiederverwenden
	Enthält ausreichend für <n> Tests
	Vorsicht / Warnung

Symbol	Bedeutung
	Nicht für patientennahe Tests vorgesehen
	Eindeutige Produktidentifizierung
	In-vitro-Diagnostikum

Symbol	Bedeutung
	CE-Kennzeichnung der Konformität
	Biologische Gefahr

Referenzen

- [1] Cai J, Ribkoff J, Olson S, Raghunathan V, Al-Samkari H, DeLoughery TG, Shatzel JJ. The many roles of tranexamic acid: An overview of the clinical indications for TXA in medical and surgical patients. Eur J Haematol. 2020 Feb;104(2):79-87.
- [2] 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 Feb 7;11(3):860.
- [3] 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 Jul-Aug;88(7-8):615-628.
- [4] Biosafety in microbiological and biomedical laboratories; U.S. Department of Health and Human Services, Washington, 5th Edition.
- [5] CLSI/NCCLS H03-A6; Procedures for the collection of diagnostic blood specimens by venipuncture.
- [6] CLSI H21-A5 Collection, transport, and processing of blood specimens for testing plasma-based coagulation assays and molecular hemostasis assays.
- [7] van Haeren MMT et al. Comparison of ROTEM® Delta and ROTEM® Sigma transfusion algorithm performance in thoracic aortic surgery: a single-centre prospective observational cohort study. Br J Anaesth. 2025 Feb;134(2):317-327.
- [8] Frick R et al. Comparison of 2 thromboelastography methods using patient and control samples. Res Pract Thromb Haemost. 2025 Mar 30;9(3):102843.

Versionsverlauf

Datum	Version	Änderungen
2025-10-29	1	Erstversion