

Használati utasítás- RVV

REF 1071EU – RVV

UDI 59998629921071EU_1VH

Rendeltetés



Az RVV egy használatra kész reagens in vitro diagnosztikai szakmai felhasználásra, amelynek rendeltetése a citrátos vérben lévő közvetlen FXa antagonisták kimutatása viszkoelasztometriás elemzés során.



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

Alkalmazási javallatok

Akkor javallott, ha a beteg vérében FXa-antagonisták jelenléte gyanúja merül fel.

Ellenjavallatok

A vizsgálat nem alkalmazható nem frakcionált heparinnal kezelt betegeknél, mivel ez hamis pozitív eredményekhez vezethet a 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 közvetlen FXa-antagonisták expozíciója gyanúja merül fel.

A vizsgálat elve



Az RVV vizsgálat egy funkcionális, teljes vér alapú vizsgálat, amelyet viszkoelasztometriás analizátorokon [1] kell elvégezni, és amely Russell vipera mérget használja a X-koagulációs faktor közvetlen aktiválására, mint a teljes vérben a trombin képződés kiváltójára.

A viszkoelasztometria lehetővé teszi a teljes vérben a teljes vértképződés kimutatását, és így 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 közvetlen FXa-gátlók (apixaban, rivaroxaban és edoxaban) olyan antikoagulánsok, amelyek szelektíven és reverzibilisen gátolják az aktivált Xa-faktort, a véralvadási kaszkád közös útjának kulcsfontosságú enzimét [2].

Az RVV-tesztben a trombin képződését a X és V véralvadási faktorok közvetítik. A Russell-vipera mérget mellett a reagens citrátos vérminta újrakalciumozására kalcium-kloridot is tartalmaz. A Russell-vipera mérget és a kalcium-klorid kombinációjának használatát a közvetlen FXa-antagonisták vizsgálatára Exner és munkatársai javasolták 2013-ban [3], majd Douxfils és munkatársai validálták [4]. IVD-tesztként RVV-teszt néven vezették be [5]. A közvetlen FXa-antagonisták kimutatására vonatkozó érzékenységet és specifitását egy nagy, független klinikai vizsgálatban igazolták [5].

Ha a mintában nincs antikoaguláns, a trombin képződés gyorsan megkezdődik, ezért az RVV-teszt véralvadási ideje (CT) rövid. A közvetlen FXa-antagonisták gátolják a Russell-vipera mérgeből képződő Xa-faktort (FXa). Ezért közvetlen FXa-antagonisták jelenlétében a CT meghosszabbodik, ami lehetővé teszi az FXa-antagonisták kimutatását.

Hatásmechanizmusa miatt a Russell-vipera mérgevel kiváltott viszkoelasztometria érzékeny az FXa-antagonistákra, de meghosszabbodik a frakcionálatlan heparin, a dabigatran és más antikoagulánsok hatására is [6]. Gyors, teljes vér alapú vizsgálatként ezért nem specifikus a közvetlen FXa-antagonisták hatására.

Biztosított anyagok

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

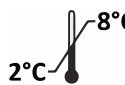
További szükséges anyagok és eszközök

- 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.

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 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 készülékkel kapcsolatban nem szükséges a betegnek tájékoztatást nyújtani.

Minta gyűjtése



FIGYELEM: Vénás vérmintát vegyen 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 tárolja. Mindig ügyeljen arra, hogy a vérvételi csövek a jelzett töltési mennyiségig legyenek megtöltve, hogy elkerülje 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 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 az RVV-teszttel meghatározott vizsgálati eredmények időbeli stabilitásának megerősítésére.

Az eredmények értelmezése és a várható értékek

A közvetlen FXa antagonisták hatását az RVV-tesztre a véralvadási idő (CT) alapján lehet kimutatni.

A véralvadási idő (CT) referencia tartománya 47-89 másodperc. Ezt egy klinikai vizsgálatban határozták meg, amelyben 122 egészséges, 18,9-79,2 év közötti személy vett részt, 51,6% nő és 48,4% férfi, a 95% központi intervallum (2,5° percentilis – 97,5° percentilis) kiszámításával.

A RVV-teszt képességét a ≥ 50 ng/ml koncentrációjú közvetlen FXa-antagonisták kimutatására egy klinikai vizsgálatban értékelték, amelyben 102, FXa-antagonistákat szedő betegtől vett mintát vizsgáltak. Az apixaban, rivaroxaban vagy edoxaban szintjét tömegspektrometriával határozták meg a Shimadzu LCMS-8060 analízátoron (Shimadzu, Kyoto, Japán). A meghatározott FXa-antagonista szintek (ng/ml) a következők voltak:

Paraméter	Apixaban	Rivaroxaban	Edoxaban
N	58	29	15
Átlag	205,5	154,1	220,5
SD	131,2	124,8	134,3
Min	0	0	36,7
Max	488	442	453

A közvetlen FXa antagonisták koncentrációja > 50 ng/ml-t meghaladó minták RVV assay CT eredményei a következők voltak:

	RVV-CT
N	87
2,5° – 97,5° percentilis	116,8 – 386,7 másodperc
Átlag $\pm$ SD	238 $\pm$ 73,6 másodperc
Tartomány (min – max)	110 – 430 másodperc

A vizsgált klinikai csoportok – közvetlen FXa antagonistákkal kezelt betegek (n=102) és referenciacsoport (n=122) – adatai alapján a következő érzékenységet, specifitást, pozitív prediktív értéket, negatív prediktív értéket, pozitív és negatív valószínűségi arányt határozták meg, 105 másodperces előre meghatározott küszöbérték alkalmazásával az RVV CT értékre a 50 ng/ml koncentrációjú közvetlen FXa antagonisták kimutatására:

Összesen N	224
Érzékenység	100
Specifitás	94
PPV	92
NPV	100
Pozitív valószínűségi arány (LR+)	17,13
Negatív valószínűségi arány (LR–)	0

Az 50 ng/ml küszöbértéket a szakirodalom alapján határozták meg, amely szerint „50 ng/ml alatti DOAC-szint minimális, klinikailag jelentéktelen antikoaguláns hatással rendelkezik” (Douketis JD, Spyropoulos AC. Perioperatív kezelés közvetlen orális antikoagulánsokat szedő betegeknél: áttekintés. JAMA. 2024. szeptember 10.; 332(10):825-834).

Pontosság

Egy pontossági vizsgálatban 200 ng apixaban/ml hozzáadásával és anélkül citrátos vért teszteltek 3 futtatásban, három analizátoron, három művelettel és 3 RVV-tesztelési tétellel (54 meghatározás mintánként). A CT eredményeként kapott átlag, szórás (SD) és variációs együttható (CV) a következő volt:

	átlag	SD	CV
citrátos vér (CB)	59,6	8,5	14,2
citrátos vér (CB) + 200 ng apixaban/ml	272,2	31,2	11,5

Korlátozások és interferenciák

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 RVV-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.

Bár a klinikai vizsgálatban 100%-os érzékenységet és 94%-os specifitást találtak a közvetlen FXa-antagonisták jelenlétére vonatkozóan, ezek az adatok a helyi helyzettől és a vizsgálati protokolltól függenek [10]. A vizsgálatban alkalmazott referencia módszer a tömegspektrometria volt, amely nagyon érzékeny és pontos, de időigényes, és sok központban nem áll rendelkezésre. Az anti-Xa analízis 50 ng/ml határérték körül kevésbé lehet pontos [11]. Minél több faktorhiányos vagy más antikoagulánsokat szedő beteg vesz részt a vizsgálatban (azaz olyan állapotok, amelyek hamis pozitív eredményekhez vezethetnek), annál alacsonyabb lehet a vizsgálat specifitása [10]. A vizsgálat érzékenysége és specifitása akkor lesz a legjobb, ha nagyon pontos referencia módszert alkalmaznak, és ha kevesebb, más antikoagulánsokkal vagy súlyos betegségekkel gyanúsított beteget vizsgálnak. Ha ilyen állapotok gyanúja merül fel, érdemes lehet a meghosszabbodott RVV-vizsgálati véralvadási időket specifikusabb vizsgálati módszerekkel megerősíteni, ha azok rendelkezésre állnak.

A RVV-vizsgálat mechanizmusa nem specifikus a közvetlen FXa-antagonistákra.

Más módszerek, mint például az apixaban, rivaroxaban vagy edoxaban koncentrációjának meghatározása anti-faktor FXa analízissel vagy tömegspektrometriával, specifikusabbak és érzékenyebbek, mint a RVV-vizsgálat, amely egy gyors, teljes vér alapú vizsgálat. Az anti-faktor Xa analízis és/vagy a tömegspektrometria azonban nem áll rendelkezésre minden központban, vagy hosszú várakozási idővel járhat.

Módszerének köszönhetően a Russell-vipera mérge által kiváltott viszkoelasztometria érzékeny az FXa antagonistákra [5], de heparinok [6], [12], argatroban [12], dabigatran [6] és faktorhiányok [6] is meghosszabbíthatják.

A következő anyagok interferenciáját citrátos vérral tesztelték, in vitro hozzáadva nem frakcionált heparint (UFH), alacsony molekulatömegű heparint (LMWH) és dabigatrant (Pradaxa®, közvetlen trombin antagonist). Ezenkívül hemodilúciót teszteltek 20% vagy 40% 0,9% sóoldattal, 3,2% nátrium-citráttal.

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

	átlag (másodperc)	SD	változás (másodperc)
Citrátos vér (kontroll)	73,7	5,9	n/a
UFH 0,5 IU/ml	471,8	22,3	398,2
UFH 1 NE/ml	1599,0	121,4	1525,3
LMWH 0,5 NE/ml	212,5	14,0	138,8
LMWH 1 NE/ml	401,8	26,9	328,2
Dabigatran 100 ng/ml	216,2	10,2	142,5
Dabigatran 300 ng/ml	354,2	12,9	280,5
20% hemodilúció	68,7	5,3	-5,0
40% hemodilúció	72,7	3,3	-1,0

Látható, hogy az UFH, az LMWH és a dabigatran meghosszabbíthatja az RVV-vizsgálatot, míg a hemodilúciónak alapvetően alig volt hatása a kísérletben.

Összefoglalva: funkcionális paraméterként az RVV-teszt véralvadási ideje más antikoaguláns tényezők és véralvadási faktorhiányok miatt meghosszabbodhat, ami hamis pozitív eredményekhez vezethet.

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.

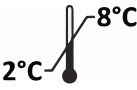
Liget utca 3/2, 2040 Budaörs, Magyarország

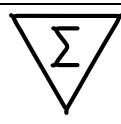
+36 30 203 3334 / info@apiro.eu / www.apiro.eu

Szimbólumok

Szimbólum	Jelentés
	Gyártó
	Tételkód

Szimbólum	Jelentés
	Felhasználhatósági idő
	Katalógusszám

Szimbólum	Jelentés
	Gyártási ország
	Hőmérsékleti határérték
	Olvassa el a használati utasítást vagy az elektronikus használati utasítást
	Állati eredetű biológiai anyagot tartalmaz
	Nem alkalmas betegközeli vizsgálatokhoz
	Egyedi eszközazonosító
	In vitro diagnosztikai orvostechnikai eszköz

Szimbólum	Jelentés
	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-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] Yeh CH, Fredenburgh JC, Weitz JI. Orális közvetlen Xa-faktor inhibitorok. Circ Res. 2012. szeptember 28.; 111(8):1069-78.

[3] Exner T, Ellwood L, Rubie J, Barancewicz A. Új orális antikoagulánsok tesztelése LA-rezisztens Russells viper venom reagensekkel. In vitro tanulmány. Thromb Haemost. 2013. április; 109(4):762-5. doi: 10.1160/TH12-11-0842.

[4] Douxfils J, Chatelain B, Hjemdahl P, Devalet B, Sennesael AL, Wallemacq P, Rönquist-Nii Y, Pohanka A, Dogné JM, Mullier F. A Russell Viper Venom időteszt gyors becslést ad az orális antikoaguláció intenzitásáról? Kohort tanulmány. Thromb Res. 2015 május; 135(5):852-60. doi:10.1016/j.thromres.2015.02.020.

[5] Oberladstätter D, Voelckel W, Schlimp C, Zipperle J, Ziegler B, Grottke O, Schöchl H. Prospektív megfigyeléses tanulmány a klinikailag releváns plazma közvetlen orális antikoaguláns szintjének gyors kimutatásáról akut traumás sérülés után. Anaesthesia. 2021 március; 76(3):373-380.

- [6] Groene P, Wagner D, Kammerer T, Kellert L, Giebl A, Massberg S, Schäfer ST. Viscoelastometria orális antikoagulánsok kimutatására. Thromb J. 2021. március 16.; 19(1):18.
- [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] Leeflang MM, Rutjes AW, Reitsma JB, Hooft L, Bossuyt PM. A teszt érzékenységének és specifikitásának változása a betegség prevalenciájával. CMAJ. 2013. augusztus 6.; 185(11):E537-44.
- [11] Gouin-Thibault I, Freyburger G, de Maistre E, Susen S, Delavenne X, Golmard JL, Gruel Y, Sié P; GFHT tanulmánycsoport a DOAC-ról. A dabigatran, rivaroxaban és apixaban célspecifikus vizsgálatok értékelése egy francia multicentrikus tanulmányban. Thromb Res. 2017. október; 158:126-133.
- [12] Gratz J, Ulbing S, Schäfer F, Koch S, Dibiasi C, Wiegele M, Quehenberger P, Schaden E. Enoxaparin és argatroban kimutatása az új viszkoelasztikus koagulométer, a ClotPro segítségével. Sci Rep. 2024. november 27.; 14(1):29520.

A használati utasítás verziótörténete

Dátum	Verzió	A változás leírása
2025.	1	Kezdeti verzió