

Használati utasítás - EX

REF 1081EU – EX

UDI 59998629921081EU_1VW

Rendeltetés



Az EX egy használatra kész reagens in vitro diagnosztikai szakmai felhasználásra, amelynek rendeltetése a citrátos vérben lévő külső véralvadási rendszer vizsgálata viszkoelasztometriás elemzés során.



FIGYELEM: A készülék rendeltetésétől eltérő használata a vizsgálati eredmények helytelen értelmezéséhez vezethet.

Alkalmazási javallatok

A külső véralvadási rendszer megváltozásának gyanúja esetén javallott.

Ellenjavallatok

Nincs azonosítva.

Célzott felhasználók



- 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 a véralvadás aktiválásának, a vérrögzépződésnek és/vagy a vérrög stabilitásának vizsgálata szükséges.

A vizsgálat elve



Az EX vizsgálatban a teljes vér koagulációját rekombináns szöveti faktor (TF), kalcium-klorid és polibren kombinációja aktiválja, mint heparin antagonistá.

A vérrögzépződést ezután viszkoelasztometriával [1-2] detektálják. A viszkoelasztometria lehetővé teszi a teljes vérben a teljes vérrögzépződés 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 viszkoelasztometriában a vérrögzépződés a minta fibrinogén- és vérlemezkesszámától, valamint a vérrög polimerizációs folyamatától függ. A véralvadás aktiválása meghosszabbodhat, ha a mintában külső úti véralvadási faktorhiány vagy nem heparin antikoagulánsok vannak jelen [3].

A rekombináns szöveti faktor, kalcium-klorid és polibren kombinációját gyakran használják viszkoelasztometriás vizsgálatokban, például az ex-tem® vagy EX-test vizsgálatokban [1-2] (a tem® a CA Casyso, Svájc bejegyzett védjegye). Az ilyen vizsgálatok lehetővé teszik a koaguláció aktiválásának, a vérrögzépződésnek és a vérrög stabilitásának vagy a fibrinolízisnek a meghatározását teljes vérben, ami segítheti a beteg kezelését koagulopátia esetén, és gyakran használják más viszkoelasztometriás vizsgálatokkal együtt (ellaginsavval kiváltott viszkoelasztometria, vérlemezkék gátlásával végzett viszkoelasztometria) [3].

Biztosított anyagok

10 db lezárt, egyszer használatos tasak, amelyek mindegyike egy pipettahegyet tartalmaz reagenssel, amely rekombináns szöveti faktor, polibren, kalcium-klorid, puffer és stabilizátorokból álló száraz kémiai reagens. Minden tasak egy szárítóanyagot tartalmaz.

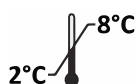
Szükséges kiegészítő anyagok és eszközök

- Viszkoelasztometriás analízátor 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 lejáratási 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 [4].

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: A vénás vérmintát az ajánlott eljárásoknak [5-6] megfelelően, 3,2% nátrium-citrátot tartalmazó vérvételi csővel kell venni. 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.

Vizsgálati eljárás

1. Ellenőrizze a készülék lejárat dátumát. A lejárat 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 pozíciójában 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 EX assay-vel meghatározott teszt eredmények időbeli stabilitásának megerősítésére.

Eredmények értelmezése és várható értékek

A véralvadás aktiválását a véralvadási idő paraméter (CT, amely a teszt kezdetétől a 2 mm-es amplitúdó észleléséig eltelt idő) segítségével lehet kimutatni. A vérrögképződést az A5 (amplitúdó 5 perccel a véralvadási idő (CT) után), A10 (amplitúdó 10 perccel a CT után), A20 (amplitúdó 20 perccel a CT után), MCF és ML (maximális lízis) paraméterek segítségével lehet kimutatni.

Referencia tartomány

A referencia tartományt egy klinikai vizsgálatban határozták meg, amelyben 121 egészséges, 19–79,3 éves személy vett részt, 54,5% nő és 45,5% férfi, és a 95% központi intervallumot számították ki:

Paraméter	2,5 ^{edik} percentilis – 97,5 ^{edik} percentilis	Átlag ± SD
CT (másodperc)	37 – 65	48,3 ± 10,2
A5 (mm)	40 – 57	47,6 ± 4,7
A10 (mm)	48 – 63	55,2 ± 4,2
A20 (mm)	53 – 66	59,6 ± 3,7
MCF (mm)	53 – 67	60,2 ± 3,7
ML (%)	2 – 12	5,9 ± 2,6

A véralvadási faktorok hiányának kimutatása az EX teszt véralvadási idő (CT) segítségével

Az EX teszt véralvadási idő érzékenységét és specifitását a külső véralvadási út faktorhiányának kimutatására egy klinikai vizsgálatban tesztelték, amelyben olyan betegek vettek részt, akiknél a K-vitamin antagonisták szedése vagy májfunkciózavar miatt külső véralvadási út faktorhiány gyanúja merült fel.

A protrombinidő-vizsgálatot használták referenciaként a külső útvonal faktorhiányának kimutatására. A klinikailag releváns véralvadási faktorhiány kimutatására $\geq 1,5$ küszöbértéket alkalmaztak, amelyet nemzetközi irányelvek és ajánlások is alátámasztanak [7-9].

Az EX CT referencia tartomány felső határát $INR > 1,5$, azaz $EX-CT > 65$ másodperc jelzésére szolgáló küszöbértéknek határozták meg.

105, véralvadási faktorhiány gyanúja alatt álló beteg és egy kontrollcsoport ($n=104$, intenzív terápiás betegek és egészséges egyének) mérései alapján a következő érzékenységet, specifitást, pozitív prediktív értéket (PPV), negatív prediktív értéket (NPV), pozitív és negatív valószínűségi arányt határozták meg:

Érzékenység	93
Specifitás	91
Pozitív prediktív érték (PPV)	78
Negatív prediktív érték (NPV)	97
Pozitív valószínűségi arány (LR+)	10,25
Negatív valószínűségi arány (LR-)	0,08

54 beteg INR -értéke meghaladta az 1,5-öt. EX assay CT-értékeik a következők voltak:

2,5. percentilis – 97,5. percentilis	Átlag ± SD
54 - 158	107,8 ± 28,4

A vérrög szilárdsági paramétereinek pontossága

Az EX teszt vérrög szilárdsági paramétereinek pontosságának megerősítése érdekében az eredményeket összehasonlítottuk egy referencia teszttel, az enicor EX-test teszttel [2].

103 intenzív terápiás beteg és egészséges személy mintájának párhuzamos mérései alapján kiszámították az EX assay paramétereinek (A5, A10, A20, MCF, ML) meredekségét, torzítását és korrelációját a referencia teszthez (enicor EX-test) képest a CLSI EP09 (EP09c) szerint.

Az alábbi táblázatban a Deming-regressziós meredekség és eltérés (metszéspont), valamint leíró paraméterként a Spearman-korreláció látható. EXa: EX assay (Apiro), EXe: EX-test (Enicor)

Paraméter	Meredekség	Előrejelzés	Spearman ρ
EXa-A5 vs EXe-A5	1,063	-3,583	0,923
EXa-A10 vs EXe-A10	1,057	-3,471	0,936
EXa-A20 vs EXe-A20	1,056	-3,480	0,94
EXa-MCF vs EXe-MCF	1,068	-4,280	0,947
EXa-ML vs EXe-ML	1,011	0,177	0,9

Az EX teszt és a referencia módszer közötti megállapított egyezés nagyon jól összehasonlítható a különböző generációs viszkoelasztometriás tesztek összehasonlító legújabb szakirodalommal [10-11].

Fibrinolízis kimutatása

Az EX teszt fibrinolízis kimutatási képességét citrátos vérhez egyre növekvő dózisú t-PA hozzáadásával tesztelték. Négyes meghatározásokat végeztek. A maximális lízis (ML) és a maximális vérrög szilárdság (MCF) átlagértékeit és szórásait (SD) az alábbi táblázat tartalmazza:

	t-PA (ng/mL)					
	0	100	200	300	400	600
ML (% , átlag $\pm$ SD)	3,25 $\pm$ 0,5	3,75 $\pm$ 0,5	97 $\pm$ 0	96 $\pm$ 0	96 $\pm$ 0	95 $\pm$ 0
MCF (mm, átlag $\pm$ SD)	56,8 $\pm$ 1	56,5 $\pm$ 1	48,8 $\pm$ 1,3	39,8 $\pm$ 0,5	34,3 $\pm$ 0,5	28,8 $\pm$ 1

Ez a kísérlet azt mutatja, hogy a fibrinolízis hatékonyan kimutatható az EX teszt segítségével. A kimutatott dózis-válasz jól egyezik a közzétett viszkoelasztometriás eredményekkel [12].

Pontosság

Egy pontossági vizsgálatban citrátos vért hemodilúcióval (50% HES 6% sóoldatban 3,2% citráttal) és anélkül három futtatásban, három analizátoron, három művelettel és három EX reagens tétellel (54 meghatározás mintánként) tesztelték. A CT és A20 esetében a kapott átlag, szórás (SD) és variációs koefficiens (CV) a következő volt:

		citrátos vér	hemodilúciós vér
CT (másodperc)	átlag ± SD	51,9 ± 4,7	114,5 ± 14,8
	CV	9,0	12,9%
A20 (mm)	átlag ± SD	58,3 ± 1,5	34,9 ± 2,2
	CV	2,5	6,4

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 zavaros görbéket vagy szabálytalan alakú méréseket el kell vetni és meg kell ismételni. Az EX 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 következő anyagok interferenciáját citrátos vérrel tesztelték, in vitro hozzáadva aszpirint, kangrelort (ADP-receptor antagonist), nem frakcionált heparint (UFH), alacsony molekulatömegű heparint (LMWH) és apixabant (Eliquis®, közvetlen FXa antagonist). Ezenkívül a hemodilúciót 40% 0,9% sóoldattal és 3,2% nátrium-citráttal tesztelték. A CT és A20 paraméterek átlagai, szórásai (SD) és a kontrollhoz viszonyított változásai láthatók (6-szoros meghatározások):

	CT (másodperc)		
	átlag	SD	Változás
Citrátos vér (kontroll)	61	4,9	n/a
+ Aspirin 0,1 mg/ml	63,7	6,8	2,7
+ Cangrelor 100 ng/ml	64	3,5	3
+ UFH 3 IU/ml	64,3	3,7	3,3
+ UFH 5 IU/mL	69,5	3,3	8,5
+ LMWH 1 IU/mL	64,7	3,7	3,7
+ Apixaban 100 ng/ml	80,8	3,5	19,8
+ Apixaban 300 ng/ml	96,2	6,2	35,2
40% hemodilúció (sóoldat)	65,2	1,5	4,2

Látható, hogy az aszpirin, a cangrelor, a 3 U/ml UFH, az LMWH in vitro hozzáadása és a sóoldattal végzett hemodilúció a CT enyhe meghosszabbodását eredményezte. Az 5 U/ml UFH a CT 14%-os meghosszabbodását eredményezte (+8,5 másodperc). Az apixaban a CT jelentős meghosszabbodását eredményezte.

	A20 (mm)		
	átlag	SD	Változás
Citrátos vér (kontroll)	54,3	0,8	n/a
+ Aspirin 0,1 mg/ml	52,2	1,2	-2,1
+ Cangrelor 100 ng/ml	54	0,6	-0,3
+ UFH 3 IU/ml	53,8	1	-0,5
+ UFH 5 IU/ml	52	0,9	-2,3
+ LMWH 1 IU/mL	53,8	1	-0,5
+ Apixaban 100 ng/ml	54	0,6	-0,3
+ Apixaban 300 ng/ml	54,3	0,5	0
40% hemodilúció (sóoldat)	45,3	0,5	-

Látható, hogy az EX-tesztben a vérrög szilárdságának kimutatása nem mutatott releváns változást aszpirin, kangrelor, UFH, LMWH vagy apixaban jelenlétében, míg a hemodilúció a vérrög szilárdságának jelentős csökkenéséhez vezetett.

Az észlelt interferenciák az EX assay funkcionális paramétereként várhatók.

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.

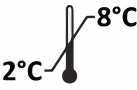
Liget utca 3/2, 2040 Budaörs, Magyarország

+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
	Emberi vér vagy plazma származékokat 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] 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.

[3] 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.

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

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

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

[7] Nahirniak et al. Ajánlások a protrombin komplex koncentrátumok használatára Kanadában (Nemzeti Tanácsadó Bizottság a Vér és Vérékszítményekről, 2022).

[8] Nemzeti Klinikai Irányelvek Központja (Egyesült Királyság). Vérátömlesztés (NICE irányelv NG24, 2015).

[9] Kerebel D, Joly LM, Honnart D, Schmidt J, Galanaud D, Negrier C, Kursten F, Coriat P; Lex206 Investigator Group. A francia multicentrikus randomizált vizsgálat, amely két dózisú protrombin komplex koncentrátumot hasonlít össze sürgős antikoaguláns hatásának visszafordításában. Crit Care. 2013. január 10.; 17(1):R4.

[10] van Haeren MMT et al. A ROTEM® Delta és a ROTEM® Sigma transzfúziós algoritmus teljesítményének összehasonlítása mellkasi aorta műtétek során: egyközpontú prospektív megfigyeléses kohort tanulmány. Br J Anaesth. 2025. február; 134(2):317-327.

[11] Frick R et al. Két tromboelastográfiai módszer összehasonlítása beteg- és kontrollminták felhasználásával. Res Pract Thromb Haemost. 2025. március 30.; 9(3):102843.

[12] Faraoni D, Rozen L, Willems A, Torres CS, Pereira LM, Demulder A, Van der Linden P. Kísérleti modell a hiperfibrinolízishez, amelyet rotációs tromboelastometriára terveztek veleszületett szívbetegségben szenvedő gyermekeknél. Blood Coagul Fibrinolysis. 2015 április; 26(3):290-7.

A használati utasítás verziótörténete

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