

# Zusammenfassung der Sicherheit und Leistung – HI

Diese Zusammenfassung der Sicherheit und Leistung (Summary of Safety and Performance, SSP) dient dazu, der Öffentlichkeit einen aktuellen Überblick über die wesentlichen Aspekte der Sicherheit und Leistung des Produkts zu geben.

Die SSP ist nicht dazu bestimmt, die Gebrauchsanweisung (Instructions for Use, IFU) als maßgebliches Dokument für die sichere Anwendung des Produkts zu ersetzen, noch soll sie diagnostische oder therapeutische Empfehlungen für Anwender oder Patienten geben. Die nachfolgenden Informationen richten sich an Anwender bzw. medizinisches Fachpersonal.

## 1. Geräteidentifikation und allgemeine Informationen

### 1.1. Handelsname des Produkts

HI (REF 1041EU)

### 1.2. Hersteller

APIRO Diagnostics Kft.

Liget utca 3/2, HU-2040 Budaörs, Ungarn

### 1.3. Einmalige Registrierungsnummer des Herstellers (SRN)

HU-MF-000043501

### 1.4. Grundlegende UDI-DI (Basic UDI-DI)

59998629921041EU\_1UA

### 1.5. Europäische Medizinprodukte-Nomenklatur (EMDN)

W01030299 – Hämostase-Reagenzien – Sonstige

### 1.6. Risikoklasse des Produkts

Klasse C. Klassifizierungsregeln 3j und 3k.

### 1.7. Jahr, in dem das Produkt erstmals gemäß der Verordnung (EU) 2017/746, die für das Produkt gilt, mit der CE-Kennzeichnung versehen wurde

2025

## 1.8. Bevollmächtigter Vertreter

n/a

## 1.9. Benannte Stelle

3EC International a.s. (2265)

# 2. Verwendungszweck und sonstige Angaben

## 2.1. Verwendungszweck

HI ist ein gebrauchsfertiges Reagenz für die professionelle In-vitro-Diagnostik zur Bestätigung des Vorhandenseins von unfraktioniertem Heparin in Citratblut mittels Viskoelastometrie.

## 2.2. Indikation(en) und Zielgruppe(n)

Indiziert zur Anwendung bei Verdacht auf das Vorhandensein von unfraktioniertem Heparin im Blut erwachsener Patienten.

## 2.3. Angabe, ob es sich um ein Gerät für patientennahes Testen und/oder ein Begleitdiagnostikum handelt

Der HI Assay ist nicht für patientennahes Testen vorgesehen.

Der HI Assay ist nicht für die Begleitdiagnostik vorgesehen.

## 2.4. Einschränkungen und/oder Kontraindikationen

Die Gerinnungszeit des HI Assays kann durch Antikoagulanzen wie direkte Faktor-Xa-Inhibitoren oder Thrombinantagonisten verlängert werden. Außerdem auch durch Gerinnungsfaktormängel.

# 3. Beschreibung des Geräts

## 3.1. Beschreibung des Geräts

Der HI Assay ist ein Trockenchemie-Reagenz zur Beurteilung der Gerinnungsaktivierung in Vollblut, welche durch Ellagsäure (Gerinnungsaktivator über den intrinsischen Gerinnungsweg) und Heparinase (Heparin-Inaktivator) ausgelöst wird. Zusätzlich enthält er Calciumchlorid zur Rekalkifizierung des Citratbluts, eine Pipettenspitze sowie einen Reagenzträger. Für den Laborgebrauch bestimmt.

## 3.2. Beschreibung der Komponenten

Die Verkaufseinheit des Produkts enthält 10 einzeln versiegelte Einwegbeutel, die jeweils eine Pipettenspitze mit Reagenz enthalten und ein Trockenchemie-Reagenz aus Ellagsäure,

rekombinanter Heparinase I und Calciumchlorid bereitstellen. Jeder Beutel enthält einen Trockenmittelbeutel. Jede einzeln versiegelte Pipettenspitze ist für eine Analyse bestimmt, d. h. die Verkaufseinheit des Produkts ermöglicht die Durchführung von 10 Tests.

### 3.3. Frühere Generationen oder Varianten des Geräts

Die aktuelle Produktgeneration ist die erste, daher gibt es keine früheren Generationen des Produktes.

### 3.4. Beschreibung von Zubehör, das zur Verwendung mit dem Gerät vorgesehen ist

Es ist kein Zubehör erforderlich.

### 3.5. Beschreibung anderer Geräte und Produkte, die in Kombination mit dem Gerät verwendet werden sollen

| Gerätename  | Geräte-REF | Gerätetyp          | Gerätehersteller |
|-------------|------------|--------------------|------------------|
| ClotPro 6.0 | 111010     | Analysegerät       | enicor GmbH      |
| Cups & Pins | 112010     | Probengefäße       | enicor GmbH      |
| QC1         | 113101     | Positive Kontrolle | enicor GmbH      |
| QC2         | 113102     | Negative Kontrolle | enicor GmbH      |

## 4. Angewandte harmonisierte Normen und CS

Bei der Entwicklung und während des Lebenszyklus des Produkts wurden folgende harmonisierte Normen angewendet:

**EN ISO 13485:2016 + A11:2021** *Medizinprodukte – Qualitätsmanagementsysteme – Anforderungen für regulatorische Zwecke*

**EN ISO 14971:2019 + A11:2021** *Medizinprodukte – Anwendung des Risikomanagements auf Medizinprodukte*

**EN ISO 15223-1:2021** *Medizinprodukte – Symbole zur Verwendung mit den vom Hersteller zu liefernden Informationen – Teil 1: Allgemeine Anforderungen*

Gemeinsame Spezifikationen (Common Specifications, CS) gemäß der Definition in der IVDR wurden für das Produkt bislang nicht entwickelt.

## 5. Risiken und Warnhinweise

### 5.1. Restrisiken und unerwünschte Wirkungen

Folgende Restrisiken wurden während den Risikomanagementaktivitäten für das Produkt identifiziert:

- Bei einer nicht bestimmungsgemäßen Verwendung des Produkts können die Testergebnisse vom Anwender falsch interpretiert werden.
- Bei Fehlern bei der Handhabung des Produkts kann die Gerinnung des Patienten falsch wiedergegeben werden.
- Bei Verwendung eines abgelaufenen Produkts kann die Gerinnung des Patienten falsch wiedergegeben werden.
- Bei unzulässigen Transport- und Lagerungsbedingungen kann die Gerinnung des Patienten falsch wiedergegeben werden.

Im Rahmen der Marktbeobachtungsaktivitäten für das Produkt wurden keine unerwünschten Nebenwirkungen identifiziert.

### 5.2. Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

**ACHTUNG:** Bei Verwendung des Tests außerhalb seines bestimmungsgemäßen Verwendungszwecks können die Testergebnisse vom Anwender falsch interpretiert werden.

**ACHTUNG:** Ungeeignete Lagerungsbedingungen können die Reagenzienstabilität beeinträchtigen und zu falschen Testergebnissen führen.

**ACHTUNG:** Verwenden Sie keine Spitzen aus defekten Spitzenverpackungen oder aus Spitzenverpackungen, die keinen Trockenmittelbeutel enthalten.

**ACHTUNG:** Nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt – nicht wiederverwenden.

**ACHTUNG:** Jeder schwerwiegende Vorfall, der sich aus der Verwendung des Produkts ergibt, muss dem Hersteller und der zuständigen Behörde des Mitgliedstaats, in dem der Anwender und/oder Patient ansässig ist, gemeldet werden.

**ACHTUNG:** Die Nichtbeachtung dieser Gebrauchsanweisung kann zu Fehlern bei der Handhabung des Produkts führen, die falsche Testergebnisse zur Folge haben können.

**ACHTUNG:** Menschliche Blutproben sollten mit Sorgfalt und unter Beachtung der allgemeinen Vorsichtsmaßnahmen für biologisch gefährliche Materialien behandelt werden.

**ACHTUNG:** Beim Umgang mit allen Materialien sind allgemeine Vorsichtsmaßnahmen (z. B. das Tragen von Handschuhen und die Minimierung des Hautkontakts mit Proben und Reagenzien) einzuhalten.

**HINWEIS:** Entsorgen Sie Abfälle gemäß den lokalen Vorschriften.

**HINWEIS:** Ein Sicherheitsdatenblatt ist auf Anfrage erhältlich.

**ACHTUNG:** Entnehmen Sie eine venöse Blutprobe gemäß den empfohlenen Verfahren unter Verwendung eines Blutentnahmeröhrchens mit 3,2% Natriumcitrat. Die Proben sind innerhalb von 3 Stunden nach der Blutentnahme zu analysieren. Lagern Sie das Blut bei Raumtemperatur. Stellen Sie stets sicher, dass die Blutentnahmeröhrchen bis zum angegebenen Füllvolumen befüllt sind, um übermäßige Citratkonzentrationen zu vermeiden.

ACHTUNG: Verwenden Sie kein abgelaufenes Produkt. Die Verwendung eines abgelaufenen Produkts kann zu falschen Testergebnissen führen.

### 5.3. Weitere relevante Sicherheitsaspekte, einschließlich einer Zusammenfassung aller Korrekturmaßnahmen zur Feldsicherheit (FSCA einschließlich FSN)

Für das Produkt wurden bislang keine Korrekturmaßnahmen im Feld (FSCA) und keine Sicherheitsinformationen (FSN) herausgegeben.

## 6. Zusammenfassung der Leistungsbewertung und der Nachverfolgung der Leistung nach dem Inverkehrbringen (PMPF)

### 6.1. Zusammenfassung der wissenschaftlichen Validität des Geräts

Der HI Assay ist ein funktioneller, auf Vollblut basierender Test zur Anwendung auf Viskoelastometrie-Analysegeräten (Volod 2022), bei dem der Kontaktaktivator Ellagsäure zur Aktivierung des intrinsischen Gerinnungswegs und das Enzym Heparinase I für die Inaktivierung des Heparins in der Probe eingesetzt werden. Die Viskoelastometrie wird weltweit eingesetzt und ihre Anwendungen wurde beispielsweise in Volod 2022 zusammengefasst.

*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.*

Der Nachweis von unfractioniertem Heparin mittels funktioneller Gerinnungsassays, die über den Kontaktweg (intrinsischen Gerinnungsweg) aktiviert werden, ist gängige Praxis. Zu solchen Assays zählen die aPTT (aktivierte partielle Thromboplastinzeit) (McLaughlin 2019), die ACT (aktivierte Gerinnungszeit) (McLaughlin 2019) sowie Viskoelastometrie-basierte Tests wie in-tem®, IN-Test oder der IN Assay (Heubner 2022). Aufgrund ihres Wirkmechanismus sind solche Assays sensitiv gegenüber unfractioniertem Heparin, zeigen jedoch nur eine relativ geringe Korrelation zwischen Gerinnungszeit / aPTT / ACT und der Antikoagulanzenkonzentration, wie sie mittels chromogener substratbasierter Assays (z. B. Anti-Xa-Test) bestimmt wird (McLaughlin 2019; Falter 2020).

*McLaughlin K, et al. Evaluation of Antifactor-Xa Heparin Assay and Activated Partial Thromboplastin Time Values in Patients on Therapeutic Continuous Infusion Unfractionated Heparin Therapy. Clin Appl Thromb Hemost. 2019;25:1076029619876030.*

*Falter F, et al. Evaluation of Point-of-Care ACT Coagulometers and Anti-Xa Activity During Cardiopulmonary Bypass. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2020 Nov;34(11):2921–2927.*

*Heubner L, et al. Point of care coagulation management in anesthesiology and critical care. Minerva Anesthesiol. 2022 Jul-Aug;88(7–8):615–628.*

Die mit Ellagsäure induzierte Viskoelastometrie unter Zusatz von Heparinase zur Inaktivierung von Heparin wird häufig zur Beurteilung der Gerinnung bei Patienten eingesetzt, die mit unfractioniertem Heparin behandelt werden.

## 6.2. Zusammenfassung der Leistungsdaten des gleichwertigen Geräts

Schultinge et al. (Schultinge 2023) berichten für das INTEM/HEPTEM-CT-Verhältnis eine Sensitivität von 87,5% und eine Spezifität von 86,6% für den Nachweis von unfraktioniertem Heparin (UFH).

*Schultinge L, et al. Applications of rotational thromboelastometry in heparin monitoring in critical COVID-19 disease: Observations in the Maastricht Intensive Care COVID cohort. Thromb Update. 2023 Aug;12:100140.*

Ichikawa et al. berichten in einer Kohorte erwachsener Patienten nach kardiochirurgischen Eingriffen (N=31) eine Korrelation (Spearman) von  $R=0,72$  ( $p < 0,001$ ) zwischen dem INTEM-CT/HEPTEM-CT-Verhältnis und der Anti-Xa-Aktivität.

*Ichikawa J, et al. Reappearance of circulating heparin in whole blood heparin concentration-based management does not correlate with postoperative bleeding after cardiac surgery. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2014 Aug;28(4):1003–1007.*

Präzisionsdaten für den HEPTEM-CT-Parameter sind in der 510(k)-Zulassung des weit verbreiteten ROTEM® sigma-Systems dokumentiert. In K201440 sind die Ergebnisse der 510(k)-Evaluierungen für das ROTEM®-sigma-System zusammengefasst.

[https://www.accessdata.fda.gov/cdrh\\_docs/pdf20/k201440.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf20/k201440.pdf)

Für den HEPTEM-CT-Parameter wurden innerhalb eines Labors Präzisionswerte mit Variationskoeffizienten von 2,3% bis 9,4% ermittelt.

## 6.3. Zusammenfassung der Leistungsdaten aus den vor der CE-Kennzeichnung durchgeführten Studien zu dem Produkt

In einer Präzisionsstudie wurde Citratblut mit und ohne Zusatz von 3 anti-Xa-Einheiten/ml unfraktioniertem Heparin (UFH) in drei Messläufen, an drei Analysatoren, durch drei Anwender und unter Einbeziehung von drei HI Assay-Chargen untersucht (54 Bestimmungen pro Probe). Folgende Mittelwerte (MW), Standardabweichungen (SD) und Variationskoeffizienten (VK) wurden für die Gerinnungszeit (clotting time, CT) ermittelt:

|                                 | Mittelwert | Standardabweichung | VK   |
|---------------------------------|------------|--------------------|------|
| Citratblut (CB)                 | 171,8      | 7,2                | 4,2% |
| Citratblut (CB) + 3 I.E./ml UFH | 169,8      | 5,3                | 3,1% |

Zur Beurteilung der Sensitivität und Spezifität des Verhältnisses der Gerinnungszeit (clotting time, CT) des IN-Assays zur Gerinnungszeit des HI Assays für den Nachweis von Heparin wurde ein Cut-off von 0,3 Einheiten UFH/ml angewendet, welcher die untere Grenze des therapeutischen Bereichs darstellt.

Wenn eine mit UFH behandelte Patientengruppe (n=101) und eine Kontrollgruppe (Kontrollprobanden, n=123) gemeinsam analysiert werden und ein Cut-off von 1,1 für das IN-CT/HI-CT-Verhältnis verwendet wird, ergeben sich folgende Werte für Sensitivität, Spezifität, positiven prädiktiven Wert und negativen prädiktiven Wert:

|                                 |      |
|---------------------------------|------|
| Sensitivität                    | 96%  |
| Spezifität                      | 91%  |
| Positiv prädiktiver Wert (PPV)  | 0,78 |
| Negativ prädiktiver Wert (NPV)  | 0,99 |
| Positives Likelihood-Verhältnis | 10,8 |
| Negatives Likelihood-Verhältnis | 0,04 |

Der Referenzbereich der Gerinnungszeit (CT) des HI Assays wurde in einer klinischen Studie mit 123 gesunden Probanden im Alter von 18,9 bis 79,2 Jahren (51,2% weiblich, 48,8% männlich) durch Berechnung des zentralen 95%-Intervalls (2,5° Perzentil – 97,5° Perzentil) bestimmt. Der resultierende Referenzbereich beträgt 110 - 167 Sekunden für die HI Assay CT und 0,88-1,09 für das IN-CT/HI-CT-Verhältnis.

## 6.4. Zusammenfassung der Leistungsdaten aus anderen Quellen

Es liegen keine Leistungsdaten aus anderen Quellen vor.

## 6.5. Gesamtzusammenfassung der Leistung und Sicherheit

Die Leistungsbewertung, einschließlich wissenschaftlicher Validität, analytischer Leistung und klinischer Leistungsstudien, wurde gemäß den Anforderungen von Anhang XIII der Verordnung (EU) 2017/746 (IVDR) durchgeführt. Die Bewertung bestätigt, dass das Produkt die geltenden allgemeinen Sicherheits- und Leistungsanforderungen (General Safety and Performance Requirements (GSPR)) gemäß Anhang I der IVDR erfüllt.

Das Produkt zeigt:

- wissenschaftliche Validität für den vorgesehenen Analyten und die klinische Indikation, gestützt durch einschlägige wissenschaftliche Literatur und etablierte klinische Praxis;
- Analytische Leistungsfähigkeit, einschließlich Präzision, Spezifität, Sensitivität, Linearität und Robustheit, die jeweils in strukturierten und statistisch fundierten Studien validiert wurden;
- Klinische Leistungsfähigkeit, bestätigt durch klinische Studien, die eine hohe Übereinstimmung mit etablierten Referenzmethoden zeigen und den klinischen Nutzen der entsprechenden Produkte im vorgesehenen Anwendungsbereich belegen.

Darüber hinaus wurden alle bekannten und vorhersehbaren Risiken systematisch bewertet und im Rahmen der Risikomanagement- und Leistungsbewertungsprozesse berücksichtigt. Die Restrisiken wurden entsprechend dem Stand der Technik auf ein akzeptables Maß reduziert, und es wurden geeignete Maßnahmen zur Risikokontrolle getroffen und den Anwendern wirksam mitgeteilt.

## 6.6. Laufende oder geplante Nachverfolgung der Leistung nach dem Inverkehrbringen

Post-Market-Performance-Follow-up (PMPF)-Maßnahmen sind geplant und werden jährlich durchgeführt.



## 7. Messtechnische Rückverfolgbarkeit der zugewiesenen Werte

### 7.1. Erläuterung der Maßeinheit

Die Viskoelastometrie ist eine funktionelle Methode, die die Gerinnung in Vollblut kontinuierlich misst, indem sie während des Gerinnungsprozesses die Elastizität (mechanische Beschaffenheit) des Blutgerinnsels erfasst (Volod 2022). Aus historischen Gründen wird die Gerinnselfestigkeit in Millimetern (mm) angegeben. Die Gerinnungszeit (clotting time, CT) ist die Zeit vom Beginn des Tests bis zum Nachweis einer Amplitude von 2 mm. Sie wird in Sekunden (Sek.) angegeben. Die Gerinnselfestigkeit wird anhand der Amplitude 5 Minuten nach CT (A5), 10 Minuten nach CT (A10), 20 Minuten nach CT (A20) sowie anhand der maximalen Gerinnselfestigkeit (maximum clot firmness, MCF) quantifiziert. Die Gerinnselstabilität bzw. Fibrinolyse wird durch den Parameter maximale Lyse (ML in %) quantifiziert.

*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.*

### 7.2. Angabe der vom Hersteller für die Kalibrierung des Geräts verwendeten Referenzmaterialien und/oder Referenzmessverfahren höherer Ordnung

Für die Viskoelastometrie als funktionelle Vollblutmethode existiert kein internationales Referenzmaterial und keine SI-Einheit. In der klinischen Studie wurde die UFH-Konzentration mit der anti-Xa-Methode auf dem CoagXL-Analysegerät (Diagon, Budapest, Ungarn) bestimmt. Diese Methode wurde unter Verwendung eines Referenzmaterials kalibriert, welches gegen den internationalen Standard für unfractioniertes Heparin kalibriert war.

## 8. Empfohlenes Profil und Schulung für Benutzer

Das Gerät ist für die Verwendung durch folgende Personen vorgesehen:

- geschultes medizinisches Fachpersonal
- geschultes Laborpersonal

Die Anwender werden durch geschultes Personal unter Anwendung standardisierter Schulungskonzepte geschult, z. B. durch Servicemitarbeiter des lokalen Vertriebspartners. Die Schulung erfolgt anhand der Gebrauchsanweisung sowie unter Verwendung des vom Anwender eingesetzten Viskoelastometrie-Geräts und der zugehörigen Dokumentation, die sich im Besitz des Anwenders befindet.



## 9. Änderungshistorie

| SSP-Revisions-nummer | Ausstellungsdatum | Änderung    | Von der benannten Stelle validierte Revision   |
|----------------------|-------------------|-------------|--|
| 1                    | 2025-12-15        | Erstversion | <input checked="" type="checkbox"/> ja – Validierungssprache: Deutsch<br><input type="checkbox"/> nein |