

Zusammenfassung der Sicherheit und Leistung – RVV

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

RVV (REF 1071EU)

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)

59998629921071EU_1VH

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

FIB ist ein gebrauchsfertiges Reagenz für die professionelle In-vitro-Diagnostik zur Detektion direkter FXa-Antagonisten in Citratblut mittels Viskoelastometrie.

2.2. Indikation(en) und Zielgruppe(n)

Indiziert zur Anwendung bei Verdacht auf das Vorhandensein von FXa-Antagonisten im Blut erwachsener Patienten.

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

Der RVV Assay ist nicht für patientennahes Testen vorgesehen.

Der RVV Assay ist nicht für die Begleitdiagnostik vorgesehen.

2.4. Einschränkungen und/oder Kontraindikationen

Der Assay darf nicht bei Patienten angewendet werden, die mit unfractioniertem Heparin behandelt werden, da dies zu falsch positiven Ergebnissen im Assay führen kann.

Der Mechanismus des RVV Assays ist nicht spezifisch für direkte FXa-Antagonisten. Andere Antikoagulanzen wie Heparine oder Thrombinantagonisten können die Gerinnungszeiten ebenfalls verlängern und zu falsch positiven Ergebnissen im RVV Assay führen. Faktormängel können die Gerinnungszeiten verlängern und zu falsch positiven Ergebnissen führen.

3. Beschreibung des Geräts

3.1. Beschreibung des Geräts

Ein Testsystem zur Beurteilung der Gerinnungsaktivierung im Vollblut, ausgelöst durch das Gift der Kettenviper (Aktivator des Gerinnungsfaktors X). Es enthält zudem 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 dem Gift der Kettenviper und Calciumchlorid. 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 RVV Assay ist ein funktioneller Vollbluttest, der auf Viskoelastometrie-Analysegeräten durchgeführt wird und der das Gift der Kettenviper verwendet, um den Gerinnungsfaktor X direkt zu aktivieren und damit die Thrombingenerierung im Vollblut auszulösen.

Die Viskoelastometrie (Volod 2022) ermöglicht die Beurteilung der gesamten Blutgerinnung im Vollblut. Sie erlaubt die Erfassung der Gerinnungsinitiierung (anhand der Gerinnungszeit, clotting time, CT), der Gerinnselfestigkeit (anhand der maximalen Gerinnselfestigkeit, maximum clot firmness, MCF, oder verwandter Parameter wie der A20, Amplitude 20 Minuten nach CT) sowie der Gerinnungsstabilität bzw. Fibrinolyse (anhand der maximalen Lyse, ML).

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.

Direkte FXa-Inhibitoren (Apixaban, Rivaroxaban und Edoxaban) sind Antikoagulanzen, die den aktivierten Gerinnungsfaktor Xa, ein zentrales Enzym des gemeinsamen Weges der Gerinnungskaskade, selektiv und reversibel hemmen.

Yeh CH, Fredenburgh JC, Weitz JI. Oral direct factor Xa inhibitors. Circ Res. 2012 Sep 28;111(8):1069-78.

Im RVV Assay wird die Thrombingenerierung über die Gerinnungsfaktoren X und V vermittelt. Neben dem Gift der Kettenviper enthält das Reagenz Calciumchlorid zur Rekalzifizierung des Citratbluts.

Die Verwendung einer Kombination aus dem Gift der Kettenviper und Calciumchlorid zur Testung auf direkte FXa-Antagonisten wurde erstmals von Exner et al. im Jahr 2013 vorgeschlagen (Exner 2013) und im Anschluss von Douxfils et al. weiter validiert.

Exner T, Ellwood L, Rubie J, Barancewicz A. Testing for new oral anticoagulants with LA-resistant Russells viper venom reagents. An in vitro study. Thromb Haemost. 2013 Apr;109(4):762-5.

Douxfils J, Chatelain B, Hjemdahl P, Devalet B, Sennesael AL, Wallemacq P, Rönquist-Nii Y, Pohanka A, Dogné JM, Mullier F. Does the Russell Viper Venom time test provide a rapid estimation of the intensity of oral anticoagulation? A cohort study. Thromb Res. 2015 May;135(5):852-60.

Der Test wurde als IVD-Assay unter der Bezeichnung RVV-Test eingeführt (Oberladstätter 2021).

Oberladstätter D, Voelckel W, Schlimp C, Zipperle J, Ziegler B, Grottke O, Schöchl H. A prospective observational study of the rapid detection of clinically-relevant plasma direct oral anticoagulant levels following acute traumatic injury. Anaesthesia. 2021 Mar;76(3):373-380.

Die Sensitivität und Spezifität des RVV-Tests für den Nachweis direkter FXa-Antagonisten wurde in einer großen unabhängigen klinischen Studie gezeigt (Oberladstätter 2021).

Sind keine Antikoagulanzen in der Probe vorhanden, erfolgt die Initiierung der Thrombingenerierung rasch, sodass die Gerinnungszeit (clotting time, CT) des RVV-Tests kurz ist. Direkte FXa-Antagonisten hemmen den durch das Gift der Kettenviper gebildeten Faktor Xa (FXa). In Anwesenheit direkter FXa-Antagonisten ist die CT verlängert, was den Nachweis von FXa-Antagonisten ermöglicht.

Aufgrund seines Wirkmechanismus ist die durch das Gift der Kettenviper induzierte Viskoelastometrie sensitiv gegenüber FXa-Antagonisten. Die Gerinnungszeit wird jedoch auch durch unfraktioniertes Heparin, Dabigatran und andere Antikoagulanzen verlängert (Groene 2021). Als schneller, vollblutbasierter Assay ist sie daher nicht spezifisch für die Wirkungen direkter FXa-Antagonisten.

Groene P, Wagner D, Kammerer T, Kellert L, Giebl A, Massberg S, Schäfer ST. Viscoelastometry for detecting oral anticoagulants. Thromb J. 2021 Mar 16;19(1):18.

Der RVV-Test ist ein schneller Vollbluttest zum Nachweis direkter FXa-Antagonisten. Andere Methoden, wie die Massenspektrometrie oder die anti-Xa-Analyse in thrombozytenarmem Plasma, sind spezifischer und können präziser sein. Sie stehen jedoch nicht in allen Zentren für den Routineeinsatz zur Verfügung und sind häufig zeitaufwendig.

6.2. Zusammenfassung der Leistungsdaten des gleichwertigen Geräts

Oberladstätter et al. (Oberladstätter 2021) berichten in einer klinischen Studie unter Verwendung des RVV-Tests (enicor) eine Sensitivität von 80% und eine Spezifität von 88% für den Nachweis von Apixaban, eine Sensitivität von 90% und eine Spezifität von 100% für den Nachweis von Rivaroxaban sowie eine Sensitivität von 100% und eine Spezifität von 100% für den Nachweis von Edoxaban.

Groene et al. (Groene 2021) ermitteln für den RVV-Test eine mediane Gerinnungszeit von 63 Sekunden in einer Kontrollgruppe gesunder Probanden (n=10) und einen Median von 207 Sekunden bei Patienten, die mit FXa-Antagonisten behandelt wurden (n=30) (p < 0,0001).

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

In einer Präzisionsstudie wurde Citratblut mit und ohne die Zugabe von 200 ng Apixaban /ml in drei Messreihen, auf drei Analysatoren, durch drei Anwender und unter Einbeziehung von drei RVV Assay-Chargen untersucht (54 Bestimmungen pro Probe). Folgende Mittelwerte (MW), die Standardabweichungen (SD) und der Variationskoeffizienten (VK) wurden für den Parameter CT ermittelt:

	MW	SD	VK
Citratblut	59,6	8,5	14,2%
Citratblut + Apixaban 200 ng/ml	272,2	31,2	11,5%

Zur Bewertung der Sensitivität und Spezifität des RVV Assays wurde eine klinische Studie durchgeführt, welche 58 mit Apixaban, 29 mit Rivaroxaban und 15 mit Edoxaban behandelte Patienten einschloss. Zusätzlich wurde eine Kontrollgruppe von 122 Personen (gesunde Probanden) einbezogen. Die Wirkstoffkonzentrationen wurden mittels Massenspektrometrie als Referenzmethode bestimmt.

Für die Sensitivität, Spezifität, den positiven prädiktiven Wert, den negativen prädiktiven Wert, das positive und negative Likelihood-Verhältnis des RVV Assays zum Nachweis direkter FXa-Antagonisten bei einer Konzentration von 50 ng/ml, unter Verwendung eines vordefinierten Cut-offs von 105 Sekunden für den RVV-CT-Wert (basierend auf Heubner 2022), ergaben sich folgende Werte:

Gesamtanzahl N	224
Sensitivität	100%
Spezifität	94%
Positiv prädiktiver Wert (PPV)	92%
Negativ prädiktiver Wert (NPV)	100%
Positives Likelihood-Ratio (LR+)	17,13
Negatives Likelihood-Ratio (LR-)	0

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

Der Cut-off von 50 ng/ml wurde auf Grundlage der Literatur festgelegt, die definiert, dass „ein DOAK-Spiegel von weniger als 50 ng/ml als ein minimaler, klinisch nicht signifikanter antikoagulatorischer Effekt angesehen werden kann“ (Douketis JD, Spyropoulos AC. Perioperative Management of Patients Taking Direct Oral Anticoagulants: A Review. JAMA. 2024 Sep 10;332(10):825–834).

Der Referenzbereich der Gerinnungszeit (clotting time, CT) des RVV Assays wurde in einer klinischen Studie mit 122 gesunden Probanden im Alter von 18,9 bis 79,2 Jahren (51,6% weiblich, 48,4% männlich) durch Berechnung des zentralen 95%-Intervalls bestimmt. Der daraus abgeleitete Referenzbereich beträgt 47–89 Sekunden.

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 wurden die Apixaban-, Rivaroxaban- und Edoxaban-Konzentrationen mittels Massenspektrometrie auf dem Shimadzu LCMS-8060 Analysator (Shimadzu, Kyoto, Japan) bestimmt.

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 <input type="checkbox"/> nein