

Liquid Antithrombin - 0020002500

Intended use

Automated chromogenic assay for the quantitative determination of Antithrombin in human citrated plasma on the IL Coagulation Systems.

Summary and principle

Antithrombin (AT) or Heparin Cofactor I is the major inhibitor of blood coagulation and is essential for effective heparin therapy. By inhibiting the coagulation proteases, especially thrombin, FXa and FIXa, AT prevents uncontrolled coagulation and thrombosis. Antithrombin deficiency is associated with a high risk of thromboembolic disorders.^{1,2,3}

Liquid Antithrombin can be used to exclude or diagnose hereditary deficiency^{4,5} in patients with a tendency toward thromboembolism, in pre-operative stages, before prescription of oral contraceptives, DIC⁶, nephrotic syndromes, liver diseases⁷ and in therapy with heparin or antithrombin concentrates.^{8,9} The Liquid Antithrombin kit is as an assay based on a synthetic chromogenic substrate and on FXa inactivation.^{10,11} As a consequence, the method is specific and not influenced by Heparin Cofactor II. Antithrombin levels in patient plasma are measured automatically on IL Coagulation Systems in two stages:

1. Incubation of the plasma with the Factor Xa reagent in the presence of an excess of heparin.
2. Quantification of the residual FXa activity with a synthetic chromogenic substrate. The paranitroaniline released is monitored kinetically at 405 nm and is inversely proportional to the Antithrombin level in the test sample.

Composition

The Liquid Antithrombin kit consists of:

- [S] Chromogenic substrate** (Cat. No. 0020002520): 2 x 2 mL vials of the chromogenic substrate S-2765, N- α -Z-D-Arg-Gly-Arg-pNA2HCl (6 mg/vial), surfactant and buffer.
- [E] Factor Xa reagent** (Cat. No. 0020002510): 4 x 4 mL vials of a solution containing bovine Factor Xa (40 nkat/vial), heparin, buffer, bovine serum albumin and preservatives.

PRECAUTIONS AND WARNINGS:

Factor Xa reagent:

- Danger**
- Hazard class:** Resp. Sens. 1, H334
- Hazard statements:** H334: May cause allergy or asthma symptoms or breathing difficulties if inhaled.

Precautionary statements: P261: Avoid breathing vapors/spray. P284: [In case of inadequate ventilation] wear respiratory protection. P304 + P340: IF INHALED: Remove person to fresh air and keep comfortable for breathing. P342 + P311: If experiencing respiratory symptoms: Call a POISON CENTER/doctor. P501: Dispose of contents/container in accordance with local/regional/national/international regulation.

Supplemental hazard information: Contains Factor Xa. Up to 3.4% of the mixture consists of component of unknown acute toxicity (oral, dermal, inhalation) for the human health and unknown hazard to the aquatic environment.

Chromogenic Substrate:

Hazard class: none

Hazard statements: none

Precautionary statements: none

Supplemental hazard information: none

Contains bovine material. All donor animals were sourced from BSE-free herds. The cattle received ante- and post-mortem health inspection by a veterinarian, and they were apparently free from infectious and contagious material. However, the material should be treated as potentially infectious. This product is For *in vitro* Diagnostic Use.

Preparation

Chromogenic substrate: Invert to mix before use.

Factor Xa reagent: Invert to mix before use.

Reagent storage and stability

Unopened reagents are stable until the expiration date shown on the vial when stored at 2-8°C.

Chromogenic substrate - Opened reagent is stable: 5 weeks at 2-8°C in the original vial, 48 hours at 15°C on the ACL ELITE®/ELITE PRO/8/9/10000, ACL Futura and ACL Advance Systems or 8 hours at 15°C on the ACL Classic Systems. Do not freeze.

Factor Xa reagent - Opened reagent is stable: 5 weeks at 2-8°C in the original vial, 48 hours at 15°C on the ACL ELITE/ELITE PRO/8/9/10000, ACL Futura and ACL Advance Systems or 8 hours at 15°C on the ACL Classic Systems. Do not freeze.

For optimal stability remove reagents from the system and store them at 2-8°C in the original vial.

Instrument/test procedures

Refer to the IL instrument's Operator's Manual and/or Application Manual for the complete assay procedure instructions.

Specimen collection and preparation

Nine parts of freshly drawn venous blood are collected into one part trisodium citrate. Refer to CLSI Document H21-A5 for further instructions on specimen collection, handling and storage.¹²

Additional reagents and control plasmas

The following are not supplied with the kit and must be purchased separately.

| | Americas and Pacific Rim Cat. No. | Europe Cat. No. |
|------------------------------|--------------------------------------|--------------------|
| Calibration plasma | 0020003700 | 0020003700 |
| Normal Control | 0020003120/0020003110 | 0020003110 |
| Special Test Control Level 1 | 0020011000 | 0020011000 |
| Special Test Control Level 2 | 0020012000 | 0020012000 |
| Low Abnormal Control | 0020003220/0020003210 | 0020003210 |
| Factor diluent | 0009757600 | 0009757600 |
| Cleaning solution | 0009831700 | 0009831700 |
| Cleaning agent | 0009832700 | 0009832700 |

Quality control

Normal and abnormal controls are recommended for a complete quality control program.¹³ Normal Control, Low Abnormal Control, and Special Test Control Level 1 and 2 are designed for this program. Each laboratory should establish its own mean and standard deviation and should establish a quality control program to monitor laboratory testing. Controls should be analyzed at least once every 8 hour shift in accordance with good laboratory practice. Refer to the instrument's Operator's Manual for additional information. Refer to Westgard *et al* for identification and resolution of out-of-control situations.¹⁴

ENGLISH - Insert revision 03/2016

Results

Antithrombin results are reported in activity (%). Refer to the instrument's Operator's Manual for additional information.

Limitations/interfering substances

Antithrombin results on IL Coagulation Systems are not affected by heparin (UF heparin or LMW heparin) up to 4 U/mL, α_1 -Antitrypsin up to 4 mg/mL, α_2 -macroglobulin up to 7 mg/mL, Heparin Cofactor II up to 4 U/mL, hemoglobin up to 150 mg/dL, bilirubin up to 40 mg/dL and triglycerides up to 500 mg/dL.

Expected values

Antithrombin activity levels in healthy individuals are approximately in the range of 83 - 128%. Antithrombin levels are low in neonates/infants and increase to adult levels by approximately 1 year of age; levels are then slightly higher than in adults up to age 16 year.¹⁵ Due to many variables which may affect results, each laboratory should establish its own normal range.

Performance characteristics

Precision:

Within run and total (run to run and day to day) precision was assessed over multiple runs using both normal and abnormal samples.

| ACL Classic (100-7000) | Mean (% activity) | CV % (Within run) | CV % (Total) |
|-------------------------------|-------------------|-------------------|--------------|
| Normal Control | 102,6 | 2,54 | 3,51 |
| Special Test Control Level 1 | 53,6 | 3,27 | 5,47 |
| Special Test Control Level 2 | 22,1 | 7,54 | 11,52 |
| ACL 8/9/10000/ELITE/ELITE PRO | Mean (% activity) | CV % (Within run) | CV % (Total) |
| Normal Control | 114,0 | 1,63 | 2,47 |
| Low Abnormal Control | 36,6 | 2,98 | 3,83 |
| High Abnormal Control | 24,1 | 2,33 | 4,86 |
| ACL Futura/ACL Advance | Mean (% activity) | CV % (Within run) | CV % (Total) |
| Normal Control | 104,6 | 2,10 | 3,88 |
| Special Test Control Level 1 | 54,2 | 2,47 | 3,82 |
| Special Test Control Level 2 | 25,2 | 12,10 | 13,13 |

Correlation:

| System | n | slope | intercept | r | Comparative method |
|------------------------|-----|-------|-----------|-------|----------------------|
| ACL Classic (100-7000) | 118 | 0,99 | -2,35 | 0,995 | HemosIL Antithrombin |
| ACL Futura/Advance | 118 | 1,01 | -2,22 | 0,994 | HemosIL Antithrombin |

In an additional clinical study comparing Liquid Antithrombin to Antithrombin (Cat. No. 0020008900), samples from 64 patients (26 normals, 11 undergoing heparin therapy, 5 undergoing OAT, 4 undergoing antithrombin substitution therapy, 5 with congenital AT deficiency, 5 with liver disease, 4 with DIC and 4 others with high AT) were evaluated. The correlation (r) was 0.963 on the ACL Family and 0.997 on the ACL Futura/ACL Advance. The precision and correlation results were obtained using specific lots of reagents and controls.

Linearity:

| System | ACL Classic (100-7000) and ACL Futura/ACL Advance | 10 -150 (% activity) |
|--------|---|----------------------|
| | | |

Liquid Antithrombin - 0020002500

Verwendung

Automatisierter chromogener Test zur quantitativen Bestimmung von Antithrombin in menschlichem Plasma auf IL-Analysensystemen.

Testprinzip und Zusammenfassung

Antithrombin (AT) oder Heparin Cofaktor I ist der Hauptinhibitor der Blutgerinnung und ist essentiell für eine effektive Heparintherapie. Als Inhibitor der Gerinnungsproteasen, besonders Thrombin, Faktor Xa und Faktor IXa, verhindert AT eine unkontrollierte Gerinnung und Thrombosebildung. Ein Antithrombin-Mangel ist mit einem hohen Risiko für thromboembolische Störungen verbunden.^{1,2,3}

Der Liquid Antithrombin-Test kann zum Ausschluss oder zur Diagnose eines hereditären AT-Mangels^{4,5} in folgenden Situationen eingesetzt werden: bei Patienten mit Neigungen zu Thromboembolien, im prä-operativen Stadium, vor einer verschobenen oraler Kontrazeptiva, bei DIC⁶, bei nephrotischen Syndromen, bei Lebererkrankungen⁷ und bei Therapien mit Heparin oder Antithrombin-Konzentraten.^{8,9} Der Antithrombin Liquid Testkit basiert auf einem synthetischen chromogenen Substrat über die Inaktivierung von Faktor Xa.^{10,11} Es handelt sich um einen spezifischen Test, der durch Heparin Cofaktor II nicht beeinflusst wird.

Der Antithrombin-Spiegel des Patientenplasmas wird mit IL Gerinnungssystemen automatisch gemessen:

1. Inkubation des Plasmas mit Faktor Xa Reagenz in Gegenwart von einem Überschuss an Heparin.
2. Anschließend findet eine Quantifizierung der Restaktivität des Faktors Xa mit Hilfe eines synthetischen chromogenen Substrats statt. Das freigesetzte Paranitroanilin wird kinetisch bei einer Wellenlänge von 405 nm erfasst und ist umgekehrt proportional zum Antithrombin-Spiegel der Probe.

Inhalt

Die Liquid Antithrombin Packung enthält:

- [S] Chromogenic substrate** (Art. Nr. 0020002520): 2 Flaschen x 2 mL chromogenes Substrat (S-2765, N- α -Z-D-Arg-Gly-Arg-pNA2HCl (6 mg/Flasche), das Detergenz und Puffer enthält.
- [E] Factor Xa reagent** (Art. Nr. 0020002510): 4 x 4 mL einer Lösung, die Faktor Xa bovines Ursprungs (40 nkat/Flasche), Heparin, Puffer, bovines Serum-Albumin und Konservierungsmittel enthält.

WARNUNG:

Factor Xa-reagent

- Gefahr**
- Gefahrenklasse:** Resp. Sens. 1, H334
- Gefahrenhinweise:** H334: Kann bei Einatmen Allergie, asthmaartige Symptome oder Atembeschwerden verursachen.

Sicherheitssätze: P261: Einatmen von Dampf/Aerosol vermeiden. P284: [Bei unzureichender Belüftung] Atemschutz tragen. P304 + P340: BEI EINATMEN: Die Person an die frische Luft bringen und für ungehinderte Atmung sorgen. P342 + P311: Bei Symptomen der Atemwege: GIBT INFORMATIONSZENTRUM/Arzt anrufen. P501: Inhalt/Behälter gemäß lokalen/regionalen/nationalen/internationalen Vorschriften zuführen.

Ergänzende Gefahrenmerkmale: Enthält Faktor Xa. Bis 3.4% dieses Gemisches besteht aus Inhaltsstoffen, deren akute Toxizität (dermal, inhalatorische) für den Menschen und die Gewässer nicht bekannt ist.

Chromogenic Substrate

Gefahrenklasse: keine

Gefahrenhinweise: keine

Sicherheitssätze: keine

Ergänzende Gefahrenmerkmale: keine

Enthält bovines Material. Alle Spendertiere stammen aus BSE-freien Herden. Die Tiere durchliefen eine ante- und post-mortem Gesundheitsüberprüfung durch einen Veterinär. Dabei zeigten sie sich offensichtlich frei von infektiösem und ansteckendem Material. Dennoch sollten die Materialien als potentiell infektiöses behandelt werden.

Dieses Produkt ist nur für die *in vitro* Diagnostik geeignet.

Herstellung

Chromogenic substrate: Vor dem Gebrauch vorsichtig schwenken.

Factor Xa reagent: Vor dem Gebrauch vorsichtig schwenken.

Lagerung und Haltbarkeit

Die ungeöffneten Reagenzien sind bei Lagerung zwischen 2-8°C bis zu dem auf dem Etikett angegebenen Verfallsdatum haltbar.

Chromogenic substrate - geöffnetes Reagenz:

- bei 2-8°C in der Originalflasche: 5 Wochen
- bei 15°C in ACL ELITE®/ELITE PRO, ACL 8/9/10000, ACL Futura/ACL Advance Analysensystemen: 48 Stunden
- bei 15-25°C in ACL Classic-Analysensystemen: 8 Stunden

Factor Xa reagent geöffnetes Reagenz:

- bei 2-8°C in der Originalflasche: 5 Wochen
- bei 15°C im ACL ELITE/ELITE PRO, ACL 8/9/10000, ACL Futura und ACL Advance: 48 Stunden
- bei 15-25°C in ACL Classic-Analysensystemen: 8 Stunden

Nicht einfrieren. Für eine optimale Haltbarkeit sollten die Reagenzien nach dem Gebrauch aus dem Gerät entnommen und im Kühlschrank bei 2-8°C in der Originalflasche aufbewahrt werden.

Bestimmungsansatz

Die ausführliche Beschreibung des Bestimmungsansatzes ist dem Geräte-Bedienhandbuch und/oder dem Applikationshandbuch zu entnehmen.

Probenmaterial und -gewinnung

9 Teile frisches venöses Blut und 1 Teil Trinatriumcitratlösung werden sorgfältig in einem silikonisierten Glasröhrchen gemischt. Hinweise zur Aufbereitung des Blutes sind den Empfehlungen des Deutschen Instituts für Normung - DIN 58 905 - oder dem CLSI Dokument H21-A5 zu entnehmen.¹²

Zusätzliche Reagenzien und Kontrollplasmas

Die folgenden Reagenzien sind nicht in der Packung enthalten und müssen zusätzlich bestellt werden:

| | Amerikan. und Pazifischer Raum Art. Nr. | Europa Art. Nr. |
|---------------------------------|--|--------------------|
| Kalibrationsplasma | 0020003700 | 0020003700 |
| Normal-Kontroll-Plasma | 0020003120/0020003110 | 0020003110 |
| Spezialtest-Kontrolle Bereich 1 | 0020011000 | 0020011000 |
| Spezialtest-Kontrolle Bereich 2 | 0020012000 | 0020012000 |
| Low Abnormal-Kontroll-Plasma | 0020003220/0020003210 | 0020003210 |
| Factor Diluent | 0009757600 | 0009757600 |
| Reinigungslösung | 0009831700 | 0009831700 |
| Reinigungslösung | 0009832700 | 0009832700 |

Qualitätskontrolle

Es ist gängige Laborpraxis, die Qualität der Analyse mit Kontrollmaterialien im normalen sowie im pathologischen Bereich zu überprüfen.¹² Es wird empfohlen, als Kontrollmaterial die oben angegebenen Kontrollen zu verwenden. Die Bereiche sind der jeweiligen Packungsbeilage zu entnehmen. Jedes Labor sollte seinen eigenen Kontrollbereich ermitteln. Spätestens nach jeweils 8 Stunden sollte eine Qualitätskontrolle durchgeführt werden. Algorithmen zur Beurteilung der Qualitätskontrollergebnisse siehe z.B Westgard *et al*.¹⁴

Siehe auch "Richtlinien der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung quantitativer laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen" in der jeweils gültigen Fassung.

Ergebnisse

Antithrombin Ergebnisse werden in Aktivität (%) dargestellt. Zusätzliche Informationen sind dem Bedienerhandbuch zu entnehmen.

DEUTSCH - Packungsbeilage Version 03/2016

Einschränkungen

Antithrombin Ergebnisse auf IL Gerinnungssystemen werden durch Konzentrationen an Heparin (unfraktionierte oder niedermolekulare Heparine) bis zu 4 U/mL, α_1 -Antitrypsin bis zu 4 mg/mL, α_2 -Macroglobulin bis zu 7 mg/mL, Heparin Cofaktor II bis zu 4 U/mL, Hämoglobin bis zu 150 mg/dL, Bilirubin bis zu 40 mg/dL und Triglyceriden bis zu 500 mg/dL nicht beeinflusst.

Referenzbereiche

Die Spiegel der Antithrombin-Aktivität in gesunden Personen liegen etwa im Bereich von 83 – 128%. Antithrombin-Werte sind erniedrigt bei Neugeborenen/Säuglingen, sie steigen bis zum Alter von etwa 1 Lebensjahr auf die Erwachsenenwerte an; die Werte sind dann etwas höher als bei Erwachsenen bis zum Alter von 16 Jahren.¹⁵

Aufgrund verschiedener Variablen, die die Gerinnungsergebnisse beeinflussen können, wird empfohlen, dass jedes Labor seinen eigenen Normalbereich ermittelt.

Testcharakteristik

Präzision:

Die Präzision im Lauf und von Tag zu Tag wurde bei mehreren Läufen mit Normal- und Abnormal-Kontrollen bestimmt.

| ACL Classic (100-7000) | Mittelwert (Aktivität %) | VK % (im Lauf) | VK % (Gesamt) |
|---------------------------------|--------------------------|----------------|---------------|
| Normal-Kontroll-Plasma | 102,6 | 2,54 | 3,51 |
| Spezialtest-Kontrolle Bereich 1 | 53,6 | 3,27 | 5,47 |
| Spezialtest-Kontrolle Bereich 2 | 22,1 | 7,54 | 11,52 |
| ACL 8/9/10000/ELITE/ELITE PRO | Mittelwert (Aktivität %) | VK % (im Lauf) | VK % (Gesamt) |
| Normal-Kontroll-Plasma | 114,0 | 1,63 | 2,47 |
| Low Abnormal-Kontroll-Plasma | 36,6 | 2,98 | 3,83 |
| High Abnormal-Kontroll-Plasma | 24,1 | 2,33 | 4,86 |
| ACL Futura/ACL Advance | Mittelwert (Aktivität %) | VK % (im Lauf) | VK % (Gesamt) |
| Normal-Kontroll-Plasma | 104,6 | 2,10 | 3,88 |
| Spezialtest-Kontrolle Bereich 1 | 54,2 | 2,47 | 3,82 |
| Spezialtest-Kontrolle Bereich 2 | 25,2 | 12,10 | 13,13 |

Korrelation:

| System | n | Steigung | Ordinatenabschnitt | r | Referenzmethode |
|------------------------|-----|----------|--------------------|-------|---------------------------------|
| ACL Classic | 118 | 0,99 | -2,35 | 0,995 | HemosIL Antithrombin (100-7000) |
| ACL Futura/ACL Advance | 118 | 1,01 | -2,22 | 0,994 | HemosIL Antithrombin Advance |

In einer zusätzlichen Vergleichsstudie zwischen dem Antithrombin Liquid und dem Antithrombin (Best.-Nr. 0020008900), wurden 64 Patientenplasmas (26 normale, 11 mit Heparintherapie, 5 mit OAT, 4 mit Antithrombin-Substitutionstherapie, 5 mit angeborenem AT-Mangel, 5 mit Lebererkrankungen, 4 mit DIC und 4 andere mit hohen AT-Werten) untersucht. Die Korrelation (r) betrug an Geräten der ACL Familie 0,963 und am ACL Futura/ACL Advance 0,997. Die Präzisions- und Korrelationsergebnisse sind mit spezifischen Reagenzien- und Kontrollchargen ermittelt worden.

Lineartität:

| System | ACL Classic (100-7000) und ACL Futura / ACL Advance | 10-150 (Aktivität %) |
|--------|---|----------------------|
| | | |

Liquid Antithrombin - 0020002500

Aplicación

Test Cromogénico automatizado para la determinación de la Antitrombina en plasma humano citratado para los Sistemas de Coagulación IL.

Principio

La Antitrombina (AT) o Cofactor de la Heparina es el principal inhibidor fisiológico de la coagulación sanguínea y es esencial para que la terapia anticoagulante con Heparina sea efectiva. La AT mediante su acción inhibitoria de las proteasas de la coagulación, especialmente Trombina, F Xa y F IXa, evita procesos incontrolados de la coagulación y posibles accidentes trombóticos. Los déficits de AT están asociados a un alto riesgo de enfermedades tromboembólicas.^{1,2,3}

Antitrombina Líquida puede ser utilizado para descartar o diagnosticar su déficit congénito^{4,5} en pacientes con trombofilia, estados preoperatorios, antes de la prescripción de contraceptivos orales, CID, síndromes nefróticos, hepatopatías⁷ y terapia con Heparina o concentrados de Antitrombina.^{8,9} El kit Antitrombina Líquida es una técnica basada en un sustrato cromogénico sintético y una inactivación del F Xa.^{10,11} El método es como consecuencia específico y no es alterado por el Cofactor II de la Heparina.

El nivel de AT en el plasma de pacientes es medido automáticamente en los sistemas de coagulación IL en dos etapas:

1. Incubación del plasma con el reactivo Factor Xa en presencia de un exceso de Heparina.
2. Cuantificación de la actividad del Factor Xa residual con un sustrato cromogénico sintético. La Paranitroanilina liberada es medida cinéticamente a 405 nm siendo su nivel inversamente proporcional a la actividad de la AT de la muestra.

Composición

El kit Liquid Antithrombin consta de:

- [S] Chromogenic substrate** (N° Cat. 0020002520): 2 x 2 mL viales de sustrato cromogénico S-2765, N- α -Z-D-Arg-Gly-Arg-pNA2HCl (6 mg/vial), detergente y tampón.
- [E] Factor Xa reagent** (N° Cat. 00

Liquid Antithrombin - 0020002500

Utilisation

Dosage chromogène automatisé pour la détermination quantitative de l’Antithrombine dans les plasmas citratés sur les analyseurs de coagulation IL.

Principe

L’Antithrombine (AT) ou cofacteur I de l’héparine est l’inhibiteur principal de la coagulation sanguine et est essentielle pour une héparinothérapie efficace. En inhibant les protéases de la coagulation, principalement la thrombine, les facteurs Xa (FXa) et IXa (FIXa), l’AT prévient la coagulation non contrôlée et les thromboses. Le déficit en AT est associé à un haut risque de désordres thromboemboliques.^{1,2,3}

Le réactif antithrombine liquide peut être utilisé pour exclure ou diagnostiquer les déficits héréditaires,^{4,5} chez les patients avec une tendance thromboembolique, en phase préopératoire, avant prescription de contraceptifs oraux; atteints d’une CIVD⁶; de syndromes néphrotiques; de maladies hépatiques⁷ et traités avec des concentrés en héparine ou en antithrombine.^{8,9}

Le réactif antithrombine liquide permet un dosage basé sur l’inactivation du FXa et l’utilisation d’un substrat chromogène synthétique.^{10,11} La méthode est par conséquent spécifique et n’est pas influencée par l’héparine cofacteur II. Le taux d’antithrombine dans le plasma du patient est mesuré automatiquement sur les analyseurs de coagulation IL en 2 étapes:

- Incubation du plasma avec le réactif facteur Xa en présence d’un excès d’héparine.
- Quantification de l’activité FXa résiduelle avec un substrat chromogène synthétique. La quantité de paranitroaniline libérée est mesurée cinétiquement à 405 nm et est inversement proportionnelle à l’activité antithrombine de l’échantillon à tester.

Composition

Le coffret **Liquid Antithrombin (Antithrombine Liquide)** contient:

[S] Chromogenic substrate (Réf. 0020002520): 2 flacons de 2 ml de substrat chromogène S-2765, N-α-Z-D-Arg-Gly-Arg-pNA·2HCl (6 mg/flacon), du détergent et du tampon.

[E] Factor Xa reagent (Réf. 0020002510): 4 flacons de 4 ml d’une solution contenant du Facteur Xa bovin (40 nkat/flacon), de l’héparine, du tampon, de la sérum albumine bovine et des conservateurs.

PRECAUTIONS:

Factor Xa reagent

Danger
Classe de danger: Resp. Sens. 1, H334
Indications de danger: H334: Peut provoquer des symptômes allergiques ou d’asthme ou des difficultés respiratoires par inhalation.

Conseils de prudence: P261: Éviter de respirer les vapeurs/aérosols. P284: [Lorsque la ventilation du local est insuffisante] porter un équipement de protection respiratoire. P304 + P340: EN CAS D’Y Avoir AT, transporter la personne à l’extérieur et la maintenir dans une position où elle peut confortablement respirer. P342 + P311: En cas de symptômes respiratoires: Appeler un CENTRE ANTIPOISON/un médecin. P501: Éliminer le contenu/réceptier conformément à la réglementation locale/régionale/nationale/internationale.

Informations additionnelles sur les dangers: Contient Facteur Xa. Jusqu’à 3.4% de ce mélange est constitué de composants dont la toxicité agute (par voie orale, cutanée, par inhalation) pour la santé humaine et l’écotoxicité pour le milieu aquatique sont inconnues.

Chromogenic Substrate

Classe de danger: Aucune

Indications de danger: Aucune

Conseils de prudence: Aucune

Informations additionnelles sur les dangers: Aucune

Contient des produits d’origine bovine. Les animaux sources ont été déterminés comme indemnes d’ESB. Les animaux sources ont été l’objet d’une inspection des services sanitaires vétérinaires ante et post mortem et déterminés comme indemnes de tout agent infectieux ou contagieux. Cependant, ce matériel doit être manipulé et considéré comme potentiellement infectieux Ce produit est à usage diagnostique *in vitro*.

Liquid Antithrombin - 0020002500

Utilizzo

Kit con substrato cromogenico per la determinazione automatica quantitativa dell’Antitrombina nel plasma umano citratato sui sistemi di coagulazione ACL.

Principio del metodo

L’antitrombina (AT) o cofattore I dell’eparina è il maggiore inibitore della coagulazione del sangue ed è essenziale per una efficace terapia eparinica. L’Antitrombina previene i processi coagulativi incontrollati e la trombosi inibendo le proteasi coinvolte con la coagulazione, specialmente la trombina e i fattori Xa e IXa. Il deficit di Antitrombina è associato con un alto rischio di disordini tromboembolici.^{1,2,3}

Il kit Antitrombina Liquida può essere utilizzato per escludere o diagnosticare le carenze ereditarie^{4,5} in pazienti con tendenza ad episodi tromboembolici, in fase pre-operatoria, prima della prescrizione di contraccettivi orali, nella CID⁶, nelle sindromi nefrotiche, nelle epatopatie⁷, e durante i trattamenti con eparina o concentrati di antitrombina.^{8,9}

Il kit Antitrombina Liquida è un metodo basato su un substrato cromogenico sintetico e sull’inattivazione del Fattore Xa.^{10,11} Il metodo è quindi specifico e non influenzato dalla presenza del cofattore eparinico II.

I livelli di Antitrombina sono misurati automaticamente sui sistemi per la coagulazione IL in due fasi:

- Incubazione del plasma con il reattivo Fattore Xa in presenza di un eccesso di eparina.
- Determinazione dell’attività residua del Fattore Xa con un substrato cromogenico. La paranitroanilina rilasciata è monitorata cineticamente a 405 nm ed è inversamente proporzionale al livello di antitrombina nel campione.

Composizione

Il kit **Liquid Antithrombin** è composto da:

[S] Chromogenic substrate (Nr. Cat. 0020002520): 2 flaconi da 2 mL di substrato cromogenico S-2765, N-α-Z-D-Arg-Gly-Arg-pNA·2HCl (6 mg/flacone) con tensioattivo e tampone.

[E] Factor Xa reagent (Nr. Cat. 0020002510): 4 flaconi da 4 mL di una soluzione di reattivo Fattore Xa (40 nkat/flacone), con aggiunta di eparina, tampone, albumina bovina serica e conservanti.

ATTENZIONE:

Factor Xa reagent

Pericolo
Classe di pericolo: Resp. Sens. 1, H334
Indicazioni di pericolo: H334: Può provocare sintomi allergici o asmatici o difficoltà respiratorie se inalato.

Consigli di prudenza: P261: Evitare di respirare i vapori/gli aerosol. P284: [Quando la ventilazione del locale è insufficiente] indossare un apparecchio di protezione respiratoria. P304 + P340: IN CASO DI INALAZIONE: trasportare l’infortunato all’aria aperta e mantenerlo a riposo in posizione che favorisca la respirazione. P342 + P311: In caso di sintomi respiratori: contattare un CENTRO ANTIVIELENI/ un medico. P501: Smaltire il prodotto/recipiente in conformità alla regolamentazione locale/régionale/ nazionale/ internazionale.

Informazioni supplementari sui pericoli: Contiene Fattore Xa. Fino al 3.4% di questa miscela è costituita da ingredienti la cui tossicità acuta (per via orale, dermale, inalatoria) per la salute umana e la tossicità per l’ambiente acquatico non è nota.

Chromogenic Substrate

Classe di pericolo: Nessuna

Indicazioni di pericolo: Nessuna

Consigli di prudenza: Nessuna

Informazioni supplementari sui pericoli: Nessuna

Liquid Antithrombin - 0020002500

Aplicação Prevista

Teste Cromogénico automatizado para a determinação da antitrombina em plasma humano citratado, nos Sistemas de Coagulação IL.

Resumo e Princípio

A antitrombina (AT) ou Co-fator I da heparina é o principal inibidor fisiológico da coagulação sanguínea e é essencial para que a terapêutica anti-coagulante com a heparina seja eficiente. A AT, através da acção inibidora das suas proteases de coagulação especialmente a trombina, o FXa e o FIXa, evitam processos descontrolados da coagulação e possíveis acidentes trombóticos. Os défices de AT estão associados a um risco elevado de doenças tromboembolismo.^{1,2,3}

O kit Antitrombina Líquida pode ser utilizado para excluir ou diagnosticar o seu défice congénito^{4,5} em doentes com tendência para o tromboembolismo, em estadios pré-operatórios, antes da prescrição de contraceptivos orais, na coagulação intravascular disseminada⁶, síndromas nefróticos, hepatopatias⁷ e terapêutica com heparina ou concentrados de antitrombina.^{8,9}

O kit Antitrombina Líquida consiste numa técnica baseada num substrato cromogénico sintético e na desactivação do FXa.^{10,11} Como consequência, o método é específico e não é alterado pelo Co-factor II da heparina.

O nível de AT no plasma de doentes é medido automaticamente nos sistemas de coagulação IL em duas etapas:

- Incubação do plasma com o reagente Factor Xa, na presença de excesso de heparina.
- Quantificação da actividade do Factor Xa residual com um substrato cromogénico sintético. A para-nitroanilina libertada é medida cineticamente a 405 nm, sendo o seu nível inversamente proporcional à actividade da AT da amostra.

Composição

O kit **Liquid Antithrombin (Antitrombina Líquida)** é composto por:

[S] Chromogenic substrate (Núm. Cat. 0020002520): recipientes 2 x 2 mL de substrato cromogénico S-2765, N-α-Z-D-Arg-Gly-Arg-pNA·2HCl (6 mg/recipiente), detergente e tampão.

[E] Factor Xa reagent (Núm. Cat. 0020002510): recipientes 4 x 4 mL de uma solução que contém Factor bovino Xa (40 nkat/recipiente), heparina, tampão, albumina de soro de bovino e conservante.

AVISOS E PRECAUÇÕES:

Factor Xa reagent

Perigo
Classe de perigo: Resp. Sens. 1, H334
Advertências de perigo: H334: Quando inalado, pode provocar sintomas de alergia ou de asma ou dificuldades respiratórias.

Recomendações de prudência: P261: Evitar respirar as vapores/aerossóis. P284: [Em caso de ventilação inadequada] usar proteção respiratória. P304 + P340: EM CASO DE INALAÇÃO: retirar a pessoa para uma zona ao ar livre e mantê-la numa posição que não dificulte a respiração. P342 + P311: Em caso de sintomas respiratórios: contacte um CENTRO DE INFORMAÇÃO ANTIVENENOS/ médico. P501: Eliminar o conteúdo/recipiente em conformidade com os regulamentos locais/ regionais/ nacionais/internacionais.

Informações perigo suplementar: Contém o Factor Xa. Até 3.4% da mistura é constituído por ingredientes cuja toxicidade aguda (oral, dérmica, por inalação) para a saúde humana e cujo risco para o ambiente aquático não são conhecidos

Chromogenic Substrate

Classe di pericolo: Nenhuma

Indicazioni di pericolo: Nenhuma

Consigli di prudenza: Nenhuma

Informazioni supplementari sui pericoli: Nenhuma

Bibliography / Literat / Bibliografia / Bibliographie / Bibliografia / Bibliografía

- Wells PS, Blajchman MA, Henderson P The prevalence of Antithrombin Deficiency in Healthy Blood Donors. A Cross-Sectional Study. Am. J. Hematol. 1994; 4: 321-324.
- Tait FC, Walker ID, Perry DJ, Carrell RW, Islam SIA, McCall F, Mitchell R, Davidson JF. Prevalence of Antithrombin III Deficiency Subtypes in 4000 Healthy Blood Donors. Thromb. Haemost. 1991; 65: 534 (abst).
- Harper PL, Luddington RJ, Daly M. The Incidence of Dysfunctional Antithrombin Variants: Four Cases in 210 Patients with Thromboembolic Disease, Br. J. Haematol. 1991; 77: 360-364.
- Perry DJ. Antithrombin and Its Inherited Deficiencies. Blood. 1994; 8: 37-55.
- Pabinger I, Brucker S, Kyrle PA. Hereditary Deficiency of Antithrombin III, Protein C and Protein S. Prevalence in Patients with a History of Venous Thrombosis and Criteria for Rational Patient Screening, Blood Coag. Fibrinolys. 1992; 3: 547-553.
- Fourrier F, Chopin C, Goudemand J, Henryx S, Caron C, Rime A, Marey A, Lestavel P. Septic Shock, Multigang Failure, and Disseminated Intravascular Coagulation. Compared Patterns of Antithrombin III, Protein C and Protein S Deficiencies, Chest. 1993; 101: 816-823.

Préparation

Chromogenic substrate: Réactif prêt à l’emploi. Mélanger par inversion avant utilisation.

Factor Xa reagent: Réactif prêt à l’emploi. Mélanger par inversion avant utilisation.

Conservation et stabilité du réactif

Conservés à 2-8°C, les réactifs sont stables jusqu’à la date de péremption indiquée sur les flacons.

Chromogenic substrate - Après ouverture, le réactif est stable 5 semaines à 2-8°C dans le flacon d’origine ou 48 heures à 15°C sur les analyseurs ACL ELITE®/ELITE PRO/8/9/10000, ACL Futura, ACL Advance et 8 heures à 15°C sur les ACL 200-7000. Ne pas congeler.

Factor Xa reagent - Après ouverture, le réactif est stable 5 semaines à 2-8°C dans le flacon d’origine ou 48 heures à 15°C sur les analyseurs ACL ELITE/ELITE PRO/8/9/10000, ACL Futura, ACL Advance et 8 heures à 15°C sur les ACL 200-7000. Ne pas congeler.

Pour une stabilité optimale, retirer les réactifs de l’analyseur et les conserver à 2-8°C dans le flacon d’origine.

Procédures de test/Instrument

Se référer au mode d’emploi de l’instrument IL approprié et/ou au manuel d’application pour des informations complémentaires sur les procédures de dosage.

Recueil des spécimens et préparation

9 parts de sang fraîchement prélevé sont collectées avec 1 part de citrate trisodique. Se référer au document CLSI H21-A5 ou au document GEHT (STV, numéro spécial, 1-40, 1998 et ses modifications parues sur le site du GEHT en 2007) pour plus d’informations sur le prélèvement des échantillons, leur manipulation et leur stockage.¹²

Réactifs auxiliaires et plasmas de contrôle

Non fournis avec la trousse, ils doivent faire l’objet d’une commande séparée.

| | | |
|----------------------------------|-----------------------|------------|
| | Amérique et Pacifique | Europe |
| | Réf. | Réf. |
| Plasma de calibration | 0020003700 | 0020003700 |
| Contrôle normal | 0020003120/0020003110 | 0020003110 |
| Contrôle Tests Spéciaux Niveau 1 | 0020011000 | 0020011000 |
| Contrôle Tests Spéciaux Niveau 2 | 0020012000 | 0020012000 |
| Contrôle anormal bas | 0020003220/0020003210 | 0020003210 |
| Diluant facteur | 0009757600 | 0009757600 |
| Solution de nettoyage | 0009831700 | 0009831700 |
| Solution de nettoyage | 0009832700 | 0009832700 |

Contrôle de qualité

Les contrôles normaux et anormaux sont recommandés pour un programme de contrôle de qualité complet.¹³ Les plasmas de Contrôle normal, Contrôle anormal bas et Contrôle Tests Spéciaux Niveaux 1 et 2 sont spécifiques à ce programme. Chaque laboratoire doit établir ses propres moyenne et écart type et son programme de contrôle de qualité afin de vérifier l’état de fonctionnement de son système analytique. A titre d’exemple les contrôles pourraient être analysés au minimum toutes les 8 heures en regard des bonnes pratiques de laboratoire. Se référer au mode d’emploi de l’instrument pour des informations complémentaires. Se reporter à Westgard et al pour l’identification et la résolution des contrôles hors limites.¹⁴

Résultats

Les résultats de l’Antithrombine sont reportés en % d’activité. Se référer au mode d’emploi de l’instrument pour des informations complémentaires.

FRANÇAIS - Révision de la notice 03/2016

Limites de la méthode et substances interférant avec celle-ci

Les résultats de l’Antithrombine sur les analyseurs de coagulation IL ne sont pas affectés par l’héparine (Héparine Non Fractionnée ou Héparine de Bas Poids Moléculaire) jusqu’à 4 U/mL, par l’α₁-Antitrypsine jusqu’à 4 mg/mL, par l’α₂-macroglobuline jusqu’à 7 mg/mL, par l’héparine cofacteur II jusqu’à 4 U/mL, par l’hémoglobine jusqu’à 150 mg/dL (1,5 g/l), par la bilirubine jusqu’à 40 mg/dL (400 mg/l) et par les triglycérides jusqu’à 500 mg/dL (5 g/l).

Valeurs attendues

Les valeurs d’activités antithrombine chez les sujets sains se trouvent dans les limites de 83 à 128%. Ces valeurs sont plus basses chez les nouveaux nés et les enfants, puis augmentent par année d’âge pour se rapprocher de celles trouvées chez l’adulte, tout en y étant légèrement supérieures jusqu’à 16 ans.¹⁵

Du fait qu’un grand nombre de variables peuvent affecter les résultats, nous recommandons à chaque laboratoire de vérifier ses propres valeurs normales.

Caractéristiques et performances

Fidélité:

La répétabilité (CV% intra séries) et la reproductibilité (CV% total, inter séries et de jour à jour) ont été évaluées au cours d’essais multiples, en utilisant des échantillons, normaux et anormaux.

| ACL Classic (100-7000) | Moyenne (% activité) | CV % (Intra-séries) | CV % (Total) |
|----------------------------------|-----------------------------|----------------------------|---------------------|
| Contrôle normal | 102,6 | 2,54 | 3,51 |
| Contrôle Tests Spéciaux Niveau 1 | 53,6 | 3,27 | 5,47 |
| Contrôle Tests Spéciaux Niveau 2 | 22,1 | 7,54 | 11,52 |

| ACL 8/9/10000/ELITE/ELITE PRO | Moyenne (% activité) | CV % (Intra-séries) | CV % (Total) |
|--------------------------------------|-----------------------------|----------------------------|---------------------|
| Normal Control | 114,0 | 1,63 | 2,47 |
| Contrôle anormal bas | 36,6 | 2,98 | 3,83 |
| Contrôle anormal haut | 24,1 | 2,33 | 4,86 |

| ACL Futura/ACL Advance | Moyenne (% activité) | CV % (Intra-séries) | CV % (Total) |
|----------------------------------|-----------------------------|----------------------------|---------------------|
| Contrôle normal | 104,6 | 2,10 | 3,88 |
| Contrôle Tests Spéciaux Niveau 1 | 54,2 | 2,47 | 3,82 |
| Contrôle Tests Spéciaux Niveau 2 | 25,2 | 12,10 | 13,13 |

| Corrélation: Analyseur | n | Pente | Ordonnées à l’origine | r | Méthode de comparaison |
|-------------------------------|----------|--------------|------------------------------|----------|----------------------------------|
| ACL Classic (100-7000) | 118 | 0,99 | -2,35 | 0,995 | HemosIL Antithrombine (100-7000) |
| ACL Futura/ACL Advance | 118 | 1,01 | -2,22 | 0,994 | HemosIL Antithrombine Advance |

Dans une étude clinique complémentaire comparant le réactif Antithrombine Liquide au réactif Antithrombine (Réf. 0020008900) 64 échantillons de patients (26 normaux, 11 sous traitement héparine, 5 sous traitement anti-coagulant oral, 4 sous traitement de substitution antithrombine, 5 avec un déficit congénital en AT, 5 avec syndromes hépatiques, 4 avec une CIVD et 4 avec un taux élevé en AT) ont été testés. Le coefficient de corrélation (r) était de 0,963 sur l’ACL et 0,997 sur les ACL Futura et ACL Advance.

Les résultats de fidélité et de corrélation sont obtenus en utilisant un lot spécifique de réactifs et de contrôles.

Linéarité:

Analyseurs

ACL Classic (100-7000) et ACL Futura/ACL Advance 10-150 (% activité)

ITALIANO - Revisione dell’inserto 03/2016

Limitazioni/sostanze interferenti

I risultati dei test Antitrombina sui sistemi di coagulazione ACL non sono influenzati in presenza di livelli di eparina (eparina non frazionata e a basso peso molecolare) fino a 4 U/mL, α₁-antitripsina fino a 4 mg/mL, α₂-macroglobulina fino a 7 mg/mL, cofattore eparinico II fino a 4 U/mL, emoglobina fino a 150 mg/dL, bilirubina fino a 40 mg/dL e trigliceridi fino a 500 mg/dL.

Valori attesi

In individui sani i livelli di attività dell’antitrombina sono approssimativamente nell’intervallo di 83 - 128%. Si determinano livelli di antitrombina bassi nei neonati inferiori ad un anno di età; livelli leggermente più alti della normalità si rilevano in soggetti adulti fino all’età di 16 anni.¹⁵

A causa delle numerose variabili che possono influenzare i risultati, ogni laboratorio dovrebbe stabilire il proprio intervallo di normalità.

Prestazioni

Precisione: La precisione nella serie e totale (tra ciclo e ciclo e tra giorno e giorno) è stata verificata eseguendo numerosi test con l’impiego di plasmi di controllo normali e patologici.

| ACL Classic (100-7000) | Media (Attività %) | CV % (nella serie) | CV % (Totale) |
|---------------------------------------|--|---------------------------|----------------------|
| Controllo normale | 102,6 | 2,54 | 3,51 |
| Controllo dei Test Speciali Livello 1 | 53,6 | 3,27 | 5,47 |
| Controllo dei Test Speciali Livello 2 | 22,1 | 7,54 | 11,52 |

| ACL 8/9/10000/ELITE/ELITE PRO | Media (Attività %) | CV % (nella serie) | CV % (Totale) |
|--------------------------------------|--|---------------------------|----------------------|
| Controllo normale | 114,0 | 1,63 | 2,47 |
| Plasma di Controllo Anormale Basso | 36,6 | 2,98 | 3,83 |
| Plasma di Controllo Anormale Alto | 24,1 | 2,33 | 4,86 |

| ACL Futura/ACL Advance | Media (Attività %) | CV % (nella serie) | CV % (Totale) |
|---------------------------------------|--|---------------------------|----------------------|
| Controllo normale | 104,6 | 2,10 | 3,88 |
| Controllo dei Test Speciali Livello 1 | 54,2 | 2,47 | 3,82 |
| Controllo dei Test Speciali Livello 2 | 25,2 | 12,10 | 13,13 |

| Correlazione: Sistema | n | pendenza | intercetta | r | Metodo di riferimento |
|------------------------------|----------|-----------------|-------------------|----------|---------------------------------|
| ACL Classic (100-7000) | 118 | 0,99 | -2,35 | 0,995 | HemosIL Antitrombina (100-7000) |
| ACL Futura/ACL Advance | 118 | 1,01 | -2,22 | 0,994 | HemosIL Antitrombina Advance |

In uno studio clinico di comparazione tra il kit Antitrombina Liquida e il kit Antitrombina (Nr. Cat. 0020008900), sono stati valutati 64 campioni di pazienti (26 normali, 11 in terapia eparinica, 5 in terapia anticoagulante orale, 4 in terapia con concentrati di AT, 5 con carenze ereditarie di AT, 5 con epatopatie, 4 con CID e 4 con valori alti di AT).

La correlazione (r) ottenuta è stata di 0,963 su ACL 200 - 10000 e 0,997 su ACL Futura/Advance.

I risultati dei test di precisione e di correlazione sono stati ottenuti usando uno specifico lotto di reagenti e controlli.

Linéarité:

Sistema

Printed Insert Sheet: 302923
Revision: R11
Issued: 03/2016
C.O.: 462230

LANGUAGES

ENGLISH
GERMAN
SPANISH
FRENCH
ITALIAN
PORTUGUESE
TECHNICAL SPECS

PAPER: White paper, 50-60 g/m² weight.
SIZE: 11 x 17" (280 x 432 mm.).
PRINT: Front/Back.
PRINT COLOR: Front - Top band Green Pantone 382, Red PMS 179 or equivalent where used, all remaining type in black.
Back - All type in black, Red PMS 179 or equivalent where used.