

PRODUKTBESCHREIBUNG

AGG/PAK™ 5 ist ein Kombinationskit für Thrombozytenaggregationsreagenzien, das die Reagenzien ADP (Adenosin-5'-Diphosphat), Arachidonsäure (Natriumarachidonat), Kollagen (lösliche Kalbshaut, Typ 1), Epinephrin (Adrenalin) und Ristocetin (Ristocetin-A-Sulfat) enthält.

Das ADP-Reagenz ist eine lyophilisierte Zubereitung von Adenosin-5'-Diphosphat. Es ist ein wesentlicher Bestandteil der Thrombozytenaggregation. ADP wirkt als Agonist oder Aktivator, indem es an Thrombozytenrezeptoren bindet und eine Reihe biochemischer Ereignisse auslöst, die zur Aktivierung und Aggregation der Thrombozyten führen.

Das Arachidonsäure-Reagenz ist eine lyophilisierte Zubereitung des Natriumsalzes der Arachidonsäure. Es ist eine essentielle Fettsäure, die in den Granula der Thrombozyten und auf der Thrombozytenmembran vorkommt. Es wird in mehreren Schritten verarbeitet und in Thromboxan A2 (TXA2) umgewandelt. Das Arachidonsäure-Reagenz induziert die Aktivierung und Aggregation der Thrombozyten.

Das Kollagen-Reagenz ist eine lyophilisierte Zubereitung aus löslicher Kalbshaut (Typ 1). Das Kollagen-Reagenz bewirkt eine Formveränderung der Thrombozyten und aktiviert diese. Die aktivierten Thrombozyten setzen anschließend thrombotische Substanzen aus ihren Granula frei, die dazu dienen, zusätzliche Thrombozyten an die Verletzungsstelle zu rekrutieren.

Das Epinephrin-Reagenz ist eine stabilisierte und lyophilisierte Zubereitung von L-Adrenalin, die den GP-IIa-Adrenozeptor aktiviert und dadurch eine Thrombozytenaggregation ohne Formveränderung auslöst. Obwohl es die Reaktion der Thrombozyten auf andere Agonisten verstärken kann, ist das Epinephrin-Reagenz ein schwacher (reversibler) Agonist. Es kann bei gesunden Personen eine Reaktion auslösen oder auch nicht.

Das Ristocetin-Reagenz ist eine lyophilisierte Zubereitung von Ristocetin-A-Sulfat, einem Glykopeptid unbekannter chemischer Struktur, das aus *Nocardia lurida* isoliert wurde. Ristocetin enthält mehr als 90 % Ristocetin A.

Das AGG/PAK™ 5 Kombinationskit wurde für die Verwendung mit Lichttransmissions-Thrombozytenaggregometern optimiert. Es kann auch mit anderen turbidimetrischen oder Impedanz-Analysatoren sowie mit Durchflusszytometern verwendet werden.

ZWECKBESTIMMUNG

Das AGG/PAK™ 5 Kombinationskit ist ein praktisches Kit, das eine Kombination von routinemäßig verwendeten Thrombozytenaggregationsreagenzien enthält, die zur Auslösung von Aggregations- und/oder Agglutinationsreaktionen in plättchenreichem Plasma (PRP) eingesetzt werden. Das Kit enthält ADP, Arachidonsäure, Kollagen, Epinephrin und Ristocetin.

ERKENNUNG / MESSUNG

Die Reagenzien des AGG/PAK™ 5 Kombinationskits werden in Verbindung mit anderen Verdünnungsmitteln und Kontrollproben verwendet, um Veränderungen der Lichttransmission in einer Testprobe aus plättchenreichem Plasma (PRP) zu messen.

PRODUKTFUNKTION

Das AGG/PAK™ 5 Kombinationskit bietet Einblicke in verschiedene Aspekte der Thrombozytenfunktion/-qualität. Dieses Kit unterstützt die Beurteilung verschiedener erworbener und erblicher Thrombozytenstörungen sowie der Wirksamkeit von Thrombozytenaggregationshemmern.

SPEZIFISCHE BEREITGESTELLTE INFORMATIONEN

Die Reagenzien des AGG/PAK™ 5 Kombinationskits sind nicht zur Erkennung einer spezifischen Erkrankung, eines Zustands oder eines Risikofaktors bestimmt.

Das ADP-Reagenz spielt eine zentrale Rolle bei der Aktivierung und Aggregation von Thrombozyten. Wenn ADP an spezifische Rezeptoren auf der Thrombozytenoberfläche, wie P2Y1 und P2Y12, bindet, initiiert es intrazelluläre Signalkaskaden. Diese Aktivierung führt zu schnellen Formveränderungen der Thrombozyten und zur Freisetzung von Calciumionen über P2Y1-Rezeptoren, während die Aktivierung von P2Y12 die Reaktion aufrechterhält und eine stabile Aggregation gewährleistet. Das ADP-Reagenz wird gezielt zur Stimulation der Thrombozytenaktivierung und -aggregation eingesetzt, indem es mit diesen ADP-Rezeptoren interagiert. Durch die Beobachtung der Thrombozytenaggregation als Reaktion auf ADP können Kliniker die Thrombozytenfunktion/-qualität im Zusammenhang mit Störungen der Aktivierung und Aggregation beurteilen. Dieser Prozess ist entscheidend für das Verständnis der Gerinnungsbildung und die Bewertung der Wirksamkeit von Thrombozytenaggregationshemmern zur Verhinderung thrombotischer Ereignisse. ADP fördert zudem die Freisetzung sekundärer Mediatoren wie Thromboxan A2 (TXA2), wodurch die Thrombozytenaktivierung und -aggregation weiter verstärkt wird.

Das Arachidonsäure-Reagenz initiiert die Thrombozytenaktivierung und -aggregation

über den Arachidonsäure-Stoffwechselweg. Nach der Bindung an Rezeptoren auf der Thrombozytenoberfläche wird Arachidonsäure enzymatisch zu Thromboxan A2 (TXA2) umgewandelt, wodurch intrazelluläre Signalkaskaden ausgelöst werden. Dies führt zu schnellen Formveränderungen der Thrombozyten und zur Freisetzung von Calciumionen, die für eine stabile Aggregation entscheidend sind. Die Beobachtung der Thrombozytenaggregation als Reaktion auf das Arachidonsäure-Reagenz ermöglicht es Klinikern, die Thrombozytenfunktion/-qualität, mögliche Abweichungen sowie die Wirksamkeit von Thrombozytenaggregationshemmern zu beurteilen. Die durch das Arachidonsäure-Reagenz ausgelöste Bildung sekundärer Mediatoren wie Thromboxan A2 (TXA2) verstärkt die Thrombozytenaktivierung zusätzlich.

Das Kollagen-Reagenz initiiert die Thrombozytenaktivierung und -aggregation. Durch die Bindung an glycoproteinhaltige Rezeptoren auf der Thrombozytenoberfläche, insbesondere an Glykoprotein VI (GP VI), löst Kollagen intrazelluläre Signalkaskaden aus. Dies führt zu schnellen Formveränderungen der Thrombozyten und zur Freisetzung von Calciumionen über GP VI-Rezeptoren, während eine anhaltende Aktivierung durch Integrin $\alpha 2\beta 1$ eine stabile Aggregation gewährleistet. Das Kollagen-Reagenz wird gezielt zur Stimulation der Thrombozytenaktivierung und -aggregation eingesetzt und ermöglicht Klinikern die Beurteilung der Thrombozytenfunktion/-qualität sowie von Störungen im Zusammenhang mit kollageninduzierter Thrombozytenaktivierung. Dieser Prozess ist wesentlich für das Verständnis der Gerinnungsbildung und die Bewertung der Wirksamkeit von Thrombozytenaggregationshemmern zur Verhinderung thrombotischer Ereignisse. Kollagen fördert ebenfalls die Freisetzung sekundärer Mediatoren, wodurch die Thrombozytenaktivierung und -aggregation weiter verstärkt wird.

Das Epinephrin-Reagenz spielt eine wichtige Rolle bei der Thrombozytenaktivierung und -aggregation. Nach der Bindung an spezifische Rezeptoren auf der Thrombozytenoberfläche, insbesondere an $\alpha 2$ -adrenerge Rezeptoren, initiiert Epinephrin intrazelluläre Signalkaskaden. Diese führen zu schnellen Formveränderungen der Thrombozyten und zur Freisetzung von Calciumionen, die maßgeblich durch die Aktivierung $\alpha 2$ -adrenerger Rezeptoren vermittelt werden. Die anhaltende Reaktion, die für eine stabile Aggregation erforderlich ist, wird ebenfalls durch diese Rezeptoren unterstützt. Das Epinephrin-Reagenz wird gezielt zur Stimulation der Thrombozytenaktivierung und -aggregation eingesetzt, indem es mit diesen adrenergen Rezeptoren interagiert. Die Beobachtung der Thrombozytenaggregation als Reaktion auf das Epinephrin-Reagenz ermöglicht Klinikern die Beurteilung der Thrombozytenfunktion/-qualität sowie von Störungen im Zusammenhang mit Abweichungen der Thrombozytenaktivierung und -aggregation. Dieser Prozess ist entscheidend für das Verständnis der Gerinnungsbildung und die Bewertung der Wirksamkeit von Thrombozytenaggregationshemmern zur Verhinderung thrombotischer Ereignisse. Epinephrin fördert ebenfalls die Freisetzung sekundärer Mediatoren und verstärkt damit die Thrombozytenaktivierung und -aggregation.

Das Ristocetin-Reagenz ist ein spezielles Thrombozytenreagenz, das im Rahmen der Ristocetin-induzierten Thrombozytenaggregation (RIPA) eingesetzt wird. Ristocetin interagiert mit dem von-Willebrand-Faktor (vWF), einem entscheidenden Plasmaprotein, das an Adhäsions- und Aggregationsprozessen der Thrombozyten beteiligt ist. Ristocetin bewirkt eine Konformationsänderung des vWF, wodurch Bindungsstellen für das Thrombozyten-Glykoprotein Ib (GP Ib) freigelegt werden. Infolgedessen binden die GP-Ib-Rezeptoren der Thrombozyten an den vWF und initiieren die Thrombozytenadhäsion. Diese anfängliche Adhäsion bereitet die Thrombozyten auf die Aggregation vor. In Fällen mit fehlendem von-Willebrand-Faktor (vWF) oder entsprechenden Thrombozytenfunktionsstörungen verläuft die ristocetininduzierte Thrombozytenaggregation nur eingeschränkt, da die Thrombozyten nicht effektiv aggregieren können. Daher liefert der RIPA-Test wertvolle Informationen über die Thrombozytenfunktion/-qualität und die vWF-Aktivität und unterstützt die Charakterisierung der von-Willebrand-Krankheit (vWD) sowie damit verbundener Blutungsstörungen. Dieses Testverfahren ist von zentraler Bedeutung für die genaue Bewertung der Thrombozytenfunktion/-qualität.

AUTOMATISIERUNG

Die Reagenzien des AGG/PAK™ 5 Kombinationskits sind für die Verwendung mit halbautomatischen und automatisierten Lichttransmissions-Thrombozytenaggregometern vorgesehen. Diese Reagenzien können auch mit anderen turbidimetrischen oder Impedanz-Analysatoren sowie mit Durchflusszytometern verwendet werden.

QUALITÄT / MENGE

Für die Reagenzien des AGG/PAK™ 5 Kombinationskits existieren keine Primärstandards. Die Reaktionen auf diese Reagenzien sind konzentrationsabhängig. Mit jeder neuen Charge der Reagenzien des AGG/PAK™ 5 Kombinationskits sollte eine Probe eines bekannten Normalstandards getestet werden. Normungsorganisationen klassifizieren die durch ADP, Arachidonsäure, Kollagen, Epinephrin und Ristocetin induzierte Thrombozytenaggregation als semiquantitativ oder semiquantitativ/qualitativ.

Das AGG/PAK™ 5 Kombinationskit wird geliefert als 1 × 0,5 mL Fläschchen ADP-Reagenz, 1 × 0,5 mL Fläschchen Arachidonsäure-Reagenz, 1 × 0,5 mL Fläschchen Kollagen-Reagenz, 1 × 0,5 mL Fläschchen Epinephrin-Reagenz und 1 × 0,5 mL Fläschchen Ristocetin-Reagenz. Die Arbeitskonzentration beträgt für ADP 200 μ M, für Arachidonsäure 5 mg/mL, für Kollagen 1,9 mg/mL, für Epinephrin 100 μ M und für Ristocetin 15 mg/mL.

PROBENTYP

Die Testprobe wird aus mit Natriumcitrat antikoaguliertem Vollblut hergestellt. Die Prüfprobe ist plättchenreiches Plasma (PRP). Der Blindwert ist plättchenarmes Plasma (PPP).

ADP-, Arachidonsäure-, Kollagen-, Epinephrin- und Ristocetin-Reagenzien können mit humanem oder tierischem plättchenreichem Plasma (PRP) für routinemäßige Thrombozytenaggregationstests verwendet werden. Die Ergebnisse basieren auf der Konzentration, dem Ausmaß und der Geschwindigkeit der Aggregation im Vergleich zu einem Blindwert aus plättchenarmem Plasma (PPP).

TESTPOPULATION

- Human: Für ADP, Arachidonsäure und Kollagen ist die Prävalenz von Thrombozytenstörungen weltweit und kann je nach Rasse, ethnischer Herkunft, Blutgruppe und anderen Faktoren variieren. Die Inzidenz ist variabel. Für Epinephrin liegt die Prävalenz einer abnormalen Aggregation in Reaktion auf das Epinephrin-Reagenz bei 16–20 % bei gesunden Personen. Sie ist weltweit und kann je nach Rasse, ethnischer Herkunft, Blutgruppe und anderen Faktoren variieren. Die Inzidenz ist variabel. Für Ristocetin ist die Prävalenz von Thrombozytenstörungen im Zusammenhang mit der von-Willebrand-Krankheit weltweit und kann je nach Rasse, ethnischer Herkunft, Blutgruppe und anderen Faktoren variieren. Die Inzidenz beträgt etwa 2 %.
- Thrombozytenaggregationshemmer: Für ADP sind Prävalenz und Inzidenz variabel. 4 % der Bevölkerung über 40 Jahre nehmen Thrombozytenaggregationshemmer ein, mit Ausnahme von Aspirin. 33 % (bei Erwachsenen > 40); 16 % duale Thrombozytenaggregationshemmung (DAPT); und 8 % Thrombozytenaggregationshemmung (APT). Für Arachidonsäure erreicht die Prävalenz einer abnormalen Aggregation in Reaktion auf das Arachidonsäure-Reagenz, abhängig von der geschätzten Aspirin-Anwendung, bis zu einem Drittel der Bevölkerung. Sowohl Clopidogrel als auch die Kombination von Clopidogrel mit Aspirin können die durch Arachidonsäure induzierte Thrombozytenaggregation beeinflussen. Die Inzidenz ist variabel. Für Kollagen erreicht die Prävalenz einer abnormalen Aggregation in Reaktion auf das Kollagen-Reagenz, abhängig von der geschätzten Aspirin-Anwendung, ebenfalls bis zu einem Drittel der Bevölkerung. Sowohl Clopidogrel als auch die Kombination von Clopidogrel mit Aspirin können die durch Kollagen induzierte Thrombozytenaggregation beeinflussen. Die Inzidenz ist variabel. Für Epinephrin sind Prävalenz und Inzidenz variabel. Unterschiedliche Reaktionsraten auf Epinephrin wurden in verschiedenen Populationen beobachtet. Studien haben gezeigt, dass duale Thrombozytenaggregationshemmung sowie Aspirin die durch Epinephrin induzierte Thrombozytenaggregation beeinflussen können. Für Ristocetin sind Prävalenz und Inzidenz variabel. BTK-Inhibitoren und Vancomycin sind dafür bekannt, die RIPA-Ergebnisse zu verringern. Ein kürzlich entwickelter anti-thrombozytärer Glykoprotein (GP) Ib monoklonaler Antikörper (moAK), bezeichnet als OP-FI, sowie ein umfassend untersuchter anti-GPIIb-moAK, bekannt als AP-1, eliminieren die durch Ristocetin induzierte Thrombozytenagglutination vollständig.
- Angeborene Thrombozytenstörungen: Für ADP sind Prävalenz und Inzidenz variabel. Es gibt 60 Typen und 75 bekannte Gene; die Häufigkeit beträgt 5/1000, mit einer geschätzten Prävalenz von 1–2 % der Bevölkerung. Für Arachidonsäure und Kollagen sind Prävalenz und Inzidenz variabel. Es gibt 60 Arten angeborener Thrombozytenstörungen, die etwa 0,3 % der Bevölkerung betreffen. Bestimmte angeborene Thrombozytendefekte, wie die Glanzmann-Thrombasthenie und die Storage-Pool-Erkrankung, zeigen keine Reaktion auf Arachidonsäure- oder Kollagen-Reagenzien. Für Epinephrin variiert die Prävalenz einer abnormalen Reaktion je nach Defekt. Die Inzidenz ist variabel. Für Ristocetin sind Prävalenz und Inzidenz variabel. Thrombozyten von Personen mit Bernard-Soulier-Syndrom agglutinieren nicht bei Exposition gegenüber Ristocetin. Im Gegensatz zur von-Willebrand-Krankheit bleiben die Aktivität des von-Willebrand-Faktors sowie das von-Willebrand-Antigen im Normbereich.
- Tier: Für ADP, Arachidonsäure, Kollagen, Epinephrin und Ristocetin sind Prävalenz und Inzidenz artspezifisch.

IN VITRO DIAGNOSTIK

Der Inhalt des AGG/PAK™ 5 Kombinationskits umfasst In-vitro-Diagnostikreagenzien, die ausschließlich für den professionellen Laborgebrauch bestimmt sind. Diese Reagenzien sind nicht zur Injektion oder Einnahme vorgesehen.

BESTIMMTER ANWENDER

Die Reagenzien des AGG/PAK™ 5 Kombinationskits sind für den professionellen Laborgebrauch durch qualifiziertes Personal bestimmt.

TESTPRINZIP

Werden exogene Reagenzien wie ADP, Arachidonsäure, Kollagen, Epinephrin und Ristocetin in eine gerührte, auf 37 °C temperierte Testprobe aus plättchenreichem Plasma (PRP) eingebracht, stimulieren sie die Thrombozyten, wodurch diese eine Formveränderung durchlaufen und aggregieren. Diese anfängliche Aggregation wird als primäre Aggregation bezeichnet und ist reversibel. Normale Thrombozyten besitzen jedoch die Fähigkeit, endogenes ADP aus ihren Granula freizusetzen, was zu einer zweiten, irreversiblen Aggregationswelle führt. Der Lichttransmissions-Thrombozytenaggregometer erfasst diese Veränderungen effektiv, indem er Parameter wie die Lag-Phase, die Formveränderung sowie die Geschwindigkeit und das Ausmaß der Aggregation über einen vorgegebenen Testzeitraum darstellt.

Für Epinephrin kann eine Hyperreaktivität beobachtet werden. In diesem Fall sollte zur

Bestätigung das Sticky-Platelet-Verfahren durchgeführt werden. Nicht alle gesunden Personen zeigen eine Reaktion auf das Epinephrin-Reagenz.

KALIBRATOREN UND KONTROLLEN

Für das AGG/PAK™ 5 Kombinationskit sind keine Kalibratoren oder Kontrollen erforderlich. Mit jeder Charge der ADP-, Arachidonsäure-, Kollagen-, Epinephrin- und Ristocetin-Reagenzien sollte eine Probe eines bekannten Spenders getestet werden. Die Reaktionen sind konzentrationsabhängig.

REAGENZ-BESCHRÄNKUNGEN

Die Reagenzien des AGG/PAK™ 5 Kombinationskits funktionieren wie angegeben, wenn die Gebrauchsanweisung befolgt wird. Die Reagenzien müssen vor dem auf jedem Fläschchen angegebenen Verfallsdatum verwendet werden.

BEREITGESTELLTE REAGENZIEN

REF	107650:	1 Fläschchen ADP-Reagenz (0,5 mL)
		1 Fläschchen Arachidonsäure-Reagenz (0,5 mL)
		1 Fläschchen Kollagen-Reagenz (0,5 mL)
		1 Fläschchen Epinephrin-Reagenz (0,5 mL)
		1 Fläschchen Ristocetin-Reagenz (0,5 mL)

ERFORDERLICHE, ABER NICHT BEREITGESTELLTE REAGENZIEN UND MATERIALIEN

- Reinstwasser (destilliert, deionisiert, Reagenzienqualität), pH 5,3 – 7,2 zur Rekonstitution
- TRIS-gepufferte Kochsalzlösung (TBS) oder 0,85 % physiologische Kochsalzlösung für Verdünnungen







 **HINWEIS: DIE VERWENDUNG VON BLUTBANK-KOCHSALZLÖSUNG FÜHRT ZU FEHLERHAFTEN ERGEBNISSEN.**

MATERIALIEN UND ZUBEHÖR


- Thrombozytenaggregometer (siehe Gebrauchsanweisung des Herstellers)
- Zentrifuge
- Elektronische Pipette
- Pipettenspitzen ②
- Aggregometerströhrchen (silikonisiert) ②
- Aggregometer-Rührstäbchen (kunststoffbeschichtet) ②
- Plastikprobenröhrchen und Verschlüsse (für Verdünnungen) ②

 **HINWEIS: EINMALARTIKEL WIE TESTRÖHRCHEN, RÜHRSTÄBCHEN, PROBENRÖHRCHEN UND VERSCHLÜSSE SIND NUR FÜR DEN EINMALIGEN GEBRAUCH BESTIMMT.**





LAGERUNG UND STABILITÄT


-  ADP-, Arachidonsäure-, Kollagen-, Epinephrin- und Ristocetin-Reagenzien erfordern während des Transports keinen Temperaturschutz.
-  Nach Erhalt sind ADP-, Arachidonsäure-, Kollagen-, Epinephrin- und Ristocetin-Reagenzien bei 2–8 °C in ihrer Originalverpackung zu lagern.
-  Rekonstituierte ADP-, Kollagen- und Epinephrin-Reagenzien sind bei Lagerung in ihren fest verschlossenen Originalbehältern bei 2–8 °C 30 Tage stabil.
-  Rekonstituiertes Ristocetin-Reagenz ist bei Lagerung in seinem fest verschlossenen Originalbehälter bei 2–8 °C 7 Tage stabil.
-  Rekonstituierte Arachidonsäure-Reagenzien sind bei Lagerung in ihren fest verschlossenen Originalbehältern bei 2–8 °C 24 Stunden stabil.
-  Verdünnungen, die ADP-Reagenz enthalten, sind bei Raumtemperatur 2 Stunden stabil.

STERILITÄT

 Die Reagenzien des AGG/PAK™ 5 Kombinationskits sind nicht steril. Es ist darauf zu achten, das Produkt beim Pipettieren der rekonstituierten oder aliquotierten Reagenzien nicht zu kontaminieren.


WARNHINWEISE UND VORSICHTSMASSNAHMEN

-  Beim Umgang mit ADP-, Arachidonsäure-, Kollagen-, Epinephrin- und Ristocetin-Reagenzien ist persönliche Schutzausrüstung (PSA) gemäß den Laborrichtlinien und -praktiken zu tragen.
-  Bei der Vorbereitung von Testproben und Proben sind die Standard-Sicherheitsmaßnahmen einzuhalten.
-  ADP-, Arachidonsäure-, Kollagen-, Epinephrin- und Ristocetin-Reagenzien sind sorgfältig zu handhaben, um eine Kontamination während der Anwendung zu vermeiden.
-  Die Verdunstung der Reagenzien ist durch Minimierung der Luft-Flüssigkeits-Austauschflächen zu vermeiden.

 Zur Sicherstellung optimaler Testergebnisse sollte eine Kontrollprobe eines bekannten Spenders fortlaufend und ohne Unterbrechung analysiert werden.

 Zur Erhaltung der Reagenzstabilität sind verbleibende Reagenzien in ihren fest verschlossenen Originalbehältern aufzubewahren.

 Nach dem Test sind Materialien gemäß den geltenden Vorschriften und den Laborrichtlinien zu entsorgen.

 **HINWEIS AN DEN ANWENDER:** JEDER SCHWERWIEGENDE VORFALL, DER IM ZUSAMMENHANG MIT DIESEM PRODUKT AUFTRITT, MUSS DEM HERSTELLER UND DER ZUSTÄNDIGEN BEHÖRDE DES MITGLIEDSTAATES GEMELDET WERDEN, IN DEM DER ANWENDER UND/ODER PATIENT ESTABIERT IST.

STATUS INFEKTIONSGEFÄHRLICHER MATERIALIEN

Die Reagenzien des AGG/PAK™ 5 Kombinationskits enthalten keine infektiösen Materialien. Testproben und Proben sind jedoch als infektiös zu betrachten und so zu handhaben, als könnten sie Infektionen übertragen. Nach der Durchführung der Tests müssen Testproben und Proben gemäß den geltenden Vorschriften und den Laborrichtlinien entsorgt werden.

SPEZIELLE EINRICHTUNGEN

Die Reagenzien des AGG/PAK™ 5 Kombinationskits erfordern keine speziellen Einrichtungen innerhalb einer Laborumgebung.


VORBEREITUNG ZUR ANWENDUNG

 **HINWEIS:** DIE REAGENZIEN DES AGG/PAK™ 5 KOMBINATIONSKITS MÜSSEN VOR DER REKONSTITUTION RAUMTEMPERATUR (15–28 °C) HABEN. GELAGERTE REAGENZIEN MÜSSEN VOR DER VERWENDUNG AUF RAUMTEMPERATUR GEBRACHT WERDEN.

REKONSTITUTION

Die Arbeitskonzentration des rekonstituierten ADP beträgt 200 µM, die des Arachidonsäure-Reagenzes 5 mg/mL, die des Kollagen-Reagenzes 1,9 mg/mL, die des Epinephrin-Reagenzes 100 µM und die des Ristocetin-Reagenzes 15 mg/mL. Alle Endkonzentrationen basieren auf der Zugabe von 25 µL ADP-, Arachidonsäure-, Kollagen-, Epinephrin- oder Ristocetin-Reagenz zu einer 225 µL Testprobe aus plättchenreichem Plasma (PRP).

- ADP-, Arachidonsäure-, Kollagen-, Epinephrin- und Ristocetin-Reagenzien mit 0,5 mL gereinigtem Wasser rekonstituieren.
- Vorsichtig zum Mischen invertieren.

 **HINWEIS:** ARACHIDONSÄURE- UND EPINEPHRIN-REAGENZIEN KÖNNEN TRÜB ERSCHEINEN, WERDEN JEDOCH INNERHALB WENIGER MINUTEN KLAR BIS HELLGELB.

- Rekonstituierte ADP-, Arachidonsäure-, Kollagen-, Epinephrin- und Ristocetin-Reagenzien sollten vor der Verwendung verschlossen aufbewahrt werden.

VERDÜNNUNGEN

Für biphasische Aggregation

Um eine biphasische ADP-Aggregation nachzuweisen, kann das thrombozytenreiche Plasma (PRP) mit verschiedenen Verdünnungen des Reagenzes getestet werden. Weitere Verdünnungen können durchgeführt werden, um die Schwellenkonzentration zu bestimmen. Die Schwellenkonzentration ist die niedrigste Konzentration, die eine primäre Aggregationsreaktion auslöst.

 **HINWEIS:** FÜR VERDÜNNUNGEN TRIS-GEPUFFERTE KOCHSALZLÖSUNG (TBS) ODER 0,85 % PHYSIOLOGISCHE KOCHSALZLÖSUNG VERWENDEN.

TABELLE 1: ADP-VERDÜNNUNGSTABELLE

ADP-REAGENZ	TRIS-GEPUFFERTE KOCHSALZLÖSUNG	ARBEITS-KONZENTRATION	ENDKONZENTRATION
—	—	200 µM	20 µM
125 µM	125 µM	100 µM	10 µM
62 µM	188 µM	50 µM	5 µM
25 µM	225 µM	20 µM	2 µM


PATIENTENVORBEREITUNG

Patienten sollten 7 bis 10 Tage vor der Probenentnahme auf die Einnahme von Aspirin oder aspirin-haltigen Medikamenten und Produkten sowie auf andere Medikamente, Nahrungsergänzungsmittel oder Energydrinks verzichten, die die Thrombozytenfunktion beeinflussen können. Der Verzehr von fetthaltigen Lebensmitteln, Milchprodukten sowie das Rauchen sollten 12 Stunden vor der Probenentnahme vermieden werden.

 **HINWEIS:** VOR ÄNDERUNGEN DER MEDIKATION IST EINE RÜCKSPRACHE MIT EINEM ARZT ERFORDERLICH.

PROBENENTNAHME

Die Probe sollte sorgfältig entnommen werden, um Stauung, Hämolyse, Kontamination durch Gewebeflüssigkeit und Kontakt mit Glas zu vermeiden. Die Proben müssen bei Raumtemperatur aufbewahrt werden. Lassen Sie die Stauungsschleife (Tourniquet) los, sobald Blut in das Entnahmegefäß zu fließen beginnt.


 **WÄHREND DER PROBENENTNAHME, PROBENVORBEREITUNG UND ANALYSEPROZESSE SIND DIE STANDARDVORSICHTSMASSNAHMEN EINZUHALTEN. ENTSORGEN SIE SPITZE GEGENSTÄNDE UND BIOGEFÄHRLICHE ABFÄLLE GEMÄSS DEN GELTENDEN VORSCHRIFTEN UND LABORRICHTLINIEN.**

Vakuum-Probenentnahmetechnik

- Verwenden Sie für die Probenentnahme ein Flügelkanülenset der Größe 21G oder 23G.
- Blut in Kunststoff-Vakuumröhrchen mit 3,2 % (0,11 M) Natriumcitrat-Antikoagulans ziehen.
- Mischen Sie das Probenröhrchen vorsichtig 4–5 Mal durch Umdrehen.
- Notieren Sie die Entnahmezzeit auf dem Probenetikett.
- Lagern Sie die Probenröhrchen bei Raumtemperatur.
- Mischen Sie die Probenröhrchen vor der Zentrifugation erneut.

Spritzenentnahmetechnik

- Verwenden Sie für die Venenpunktion ein Flügelkanülenset der Größe 21G oder 23G.
- Ziehen Sie 9,0 mL Blut mit einer Kunststoffspritze, vermeiden Sie dabei zu starken Unterdruck.
- Klemmen Sie den Schlauch der Flügelkanüle ab und trennen Sie die Spritze ab.
- Geben Sie das Blut sofort und vorsichtig in ein Kunststoffröhrchen (Polypropylen), das 1,0 mL 0,11 M Natriumcitrat-Antikoagulans enthält. Das Verhältnis Blut zu Antikoagulans beträgt 9 Teile Blut zu 1 Teil Antikoagulans.
- Verschließen Sie das Kunststoffröhrchen.
- Mischen Sie das Probenröhrchen vorsichtig 4–5 Mal durch Umdrehen.
- Notieren Sie die Entnahmezzeit auf dem Probenetikett.
- Lagern Sie die Probenröhrchen bei Raumtemperatur.
- Mischen Sie die Probenröhrchen vor der Zentrifugation erneut.

 **HINWEIS:** WENN DER HÄMATOKRIT DES PATIENTEN UNTER 30 % ODER ÜBER 55 % LIEGT, MUSS DAS VERHÄLTNISS VON BLUT ZU ANTIKOAGULANS ANGEPAßT WERDEN. VAKUUMRÖHRCHEN MIT BLAUEM DECKEL MÜSSEN 3,2 % (0,11 M) NATRIUMCITRAT-ANTIAGOAGULANS ENTHALTEN, WAS DIE EMPFOHLENE KONZENTRATION FÜR THROMBOZYTENFUNKTIONSTUDIEN IST.

PROBENVORBEREITUNG

Thrombozytenreiches Plasma (PRP)

- Zentrifugieren Sie das antikoagulierte Blut bei 150 x g für 10 Minuten bei Raumtemperatur.
- Untersuchen Sie die Plasmaschicht auf rote Blutkörperchen.
- Sind rote Blutkörperchen vorhanden, zentrifugieren Sie weitere 5 Minuten.
- Übertragen Sie das thrombozytenreiche Plasma (PRP) mit einer Pipette in einen mit „PRP“ gekennzeichneten Kunststoffbehälter.
- Entnehmen Sie das PRP aus einem Punkt knapp unterhalb der Mitte des PRP-Volumens für eine konsistente Thrombozytenzahl (OBEN IM VOLUMEN IST DIE THROMBOZYTENZAHL NIEDRIGER UND UNTEN KONZENTRIERTER).
- Verschließen Sie den Behälter.
- Lassen Sie den Behälter bei Raumtemperatur stehen.

Thrombozytenarmes Plasma (PPP)


- Zentrifugieren Sie die verbleibende PRP-Probe bei 2500 x g für 20 Minuten.
- Übertragen Sie das thrombozytenarme Plasma (PPP) mit einer Pipette in einen mit „PPP“ gekennzeichneten Kunststoffbehälter.
- Verschließen Sie den Behälter.
- Lassen Sie den Behälter bei Raumtemperatur stehen.

TESTVERFAHREN

Routine-Aggregationsverfahren

 **HINWEIS:** DIES IST EIN ALLGEMEINES VERFAHREN. BEFOLGEN SIE DIE GEBRAUCHSANWEISUNG DES HERSTELLERS DES VERWENDETEN AGGREGOMETERS.

Bereiten Sie für jeden Patienten eine Kontrollprobe vor

 **HINWEIS:** JEDER PATIENT MUSS SEINE EIGENE KONTROLLPROBE HABEN. DIE KONTROLLPROBE EINES PATIENTEN DARF NICHT FÜR EINEN ANDEREN PATIENTEN VERWENDET WERDEN. DIE KONTROLLPROBE MUSS AUS DEM THROMBOZYTENARMEN PLASMA (PPP) DES JEWEILIGEN PATIENTEN HERGESTELLT WERDEN. WENN DERSELBE PATIENT IN MEHREREN TESTMULDEN GETESTET WIRD, DARF FÜR DIESE TESTMULDEN DIESELBE KONTROLLPROBE VERWENDET WERDEN.

- Beschriften Sie ein Teströhrchen mit dem Buchstaben „B“, der Testmuldennummer und der Patienten-ID zur Identifikation der Kontrollprobe.
- Pipettieren Sie 250 µL thrombozytenarmes Plasma (PPP) in das Teströhrchen (KEIN RÜHRSTÄBCHEN HINZUFÜGEN).
- Stellen Sie die Kontrollprobe beiseite für die spätere Verwendung.
- Wiederholen Sie die oben genannten Schritte für jeden Patienten.

ABBILDUNG 1: ADP NORMALE AGGREGATION

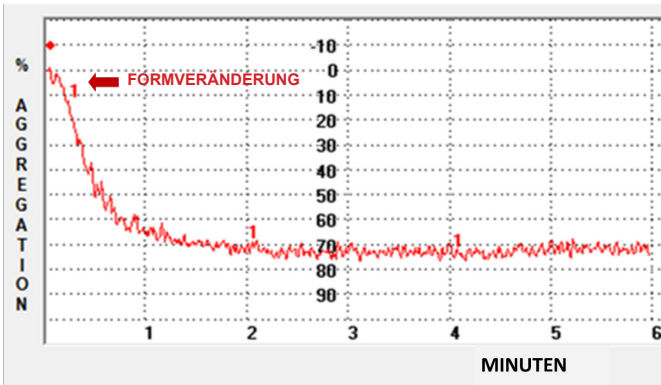


ABBILDUNG 2: ADP ABNORMALE AGGREGATION

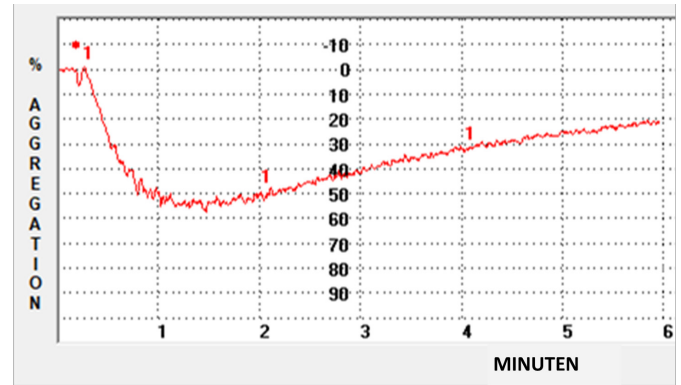


ABBILDUNG 3: ARACHIDONSÄURE NORMALE AGGREGATION

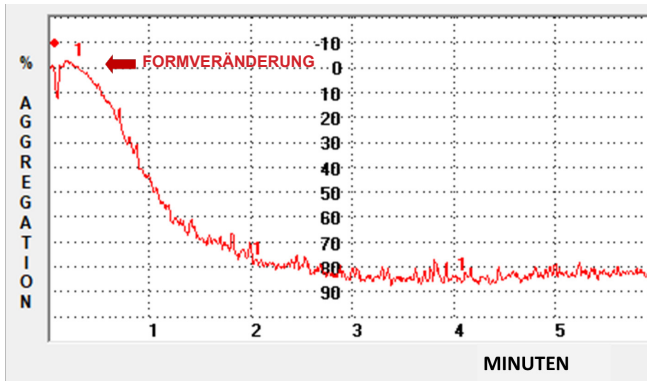


ABBILDUNG 4: ARACHIDONSÄURE ABNORMALE REAKTION (ASPIRIN-EFFEKT)

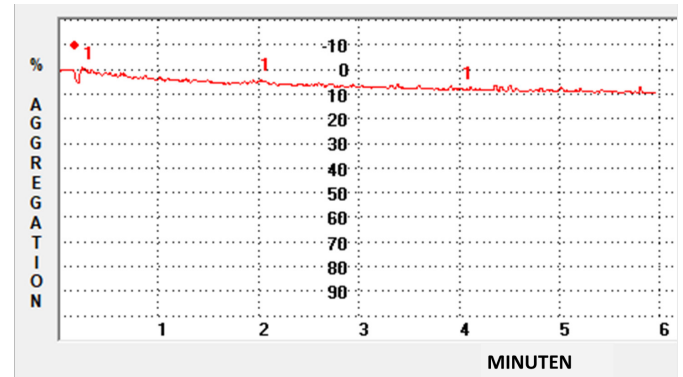


ABBILDUNG 5: KOLLAGEN NORMALE AGGREGATION

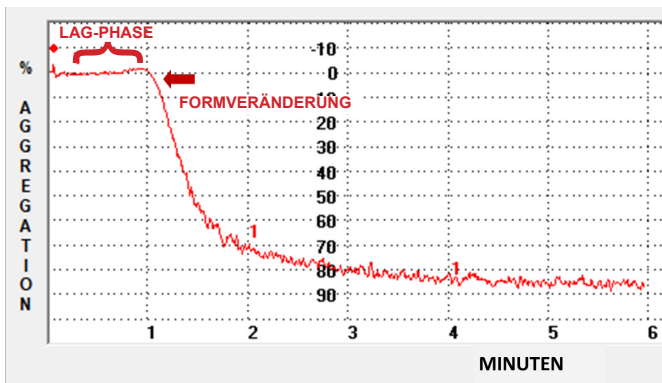
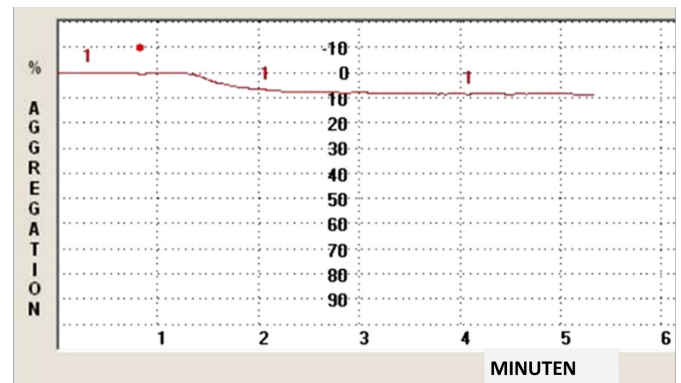


ABBILDUNG 6: KOLLAGEN ABNORMALE AGGREGATION



Proben vorbereiten

- Beschriften Sie ein bis acht neue Teströhrchen mit der Patienten-ID und der Testmuldennummer.
- Platzieren Sie die beschrifteten Teströhrchen in die entsprechenden Mulden Nr. 1–8 der gerührten Probeninkubationsmulden.
- Fügen Sie jedem Teströhrchen ein Rührstäbchen hinzu.
- Pipettieren Sie 225 µL thrombozytenreiches Plasma (PRP) in jedes Teströhrchen in den gerührten Probeninkubationsmulden (STELLEN SIE SICHER, DASS KEINE BLASEN ENTHALTEN SIND).
- Wählen Sie den Onscreen-Timer für jede verwendete gerührte Probeninkubationsmulde aus, und der Countdown für die Erwärmung beginnt.
- Die Proben werden für die voreingestellte Zeit bei 37 °C inkubiert.
- Stellen Sie die 100 %-Baseline (Kontrollprobe) ein.
- Platzieren Sie das zuvor vorbereitete Kontrollröhrchen des entsprechenden Patienten in Testmulde Nr. 1.
- Wählen Sie „BLANK“, um die Testmulde zu aktivieren.
- Die Schaltfläche „BLANK“ ändert sich zu „START“.
- Wiederholen Sie die oben genannten Schritte für jede Testmulde, die für die Tests verwendet wird.

Teststart

- Sobald der Countdown-Timer 0:00 erreicht hat, drücken Sie die Timer-Taste, um jede gerührte Probeninkubationsmulde zu stoppen.
- Übertragen Sie das Teströhrchen aus der gerührten Probeninkubationsmulde Nr. 1 in die Testmulde Nr. 1.
- Wiederholen Sie den obigen Schritt für jede Testmulde und stellen Sie sicher,

dass alle Teströhrchen während des Transports mit den entsprechenden Muldennummern zusammenbleiben.

- Schließen Sie die Pipettenführungen.
- Wählen Sie „START“ für Testmulde Nr. 1.
- Pipettieren Sie 25 µL Reagenz direkt in das thrombozytenreiche Plasma (PRP) im Teströhrchen in Testmulde Nr. 1 (VERMEIDEN SIE, DASS DAS REAGENZ AN DER INNENWAND DES TESTRÖHRCHENS HERABLÄUFT, UND VERHINDERN SIE, DASS die Pipettenspitze die Oberfläche der Probe durchbricht).
- Wählen Sie „INJEKTION“ für Testmulde Nr. 1.
- Wiederholen Sie die obigen Schritte für jede Testmulde, die für den Test verwendet wird.
- Der Test läuft nun für die voreingestellte Zeit (ANDERE HERSTELLER KÖNNEN ANDERE ZEITEN ODER VOLUMEN VORSEHEN).



HINWEIS: VERWENDEN SIE EINEN BEKANNTEN SPENDER ALS KONTROLLPROBE. JEDES LABOR SOLLTE SEIN EIGENES TESTPROTOKOLL ERSTELLEN UND VALIDIEREN SOWIE DIE RESULTIERENDE LEISTUNGSFÄHIGKEIT SEINES TESTSYSTEMS (REAGENZEN, GERÄT UND TESTPROTOKOLL) ÜBERPRÜFEN.

QUALITÄTSKONTROLLE

Für Thrombozytenaggregationsstudien sollte ein bekannter Spender auf die gleiche Weise wie der Patient getestet werden, um die Leistungsfähigkeit und Konsistenz des Testsystems sicherzustellen. Für jede Testserie sollte eine neue Kontrolle eingeschlossen werden, vorzugsweise auch bei jeder neuen Reagenzcharge oder nach Wartung des Geräts. Jedes Labor muss seine akzeptablen Bereiche für seine Patientenpopulation festlegen und die erwartete Leistungsfähigkeit des Testsystems verifizieren.

ABBILDUNG 7: EPINEPHRIN NORMALE AGGREGATION

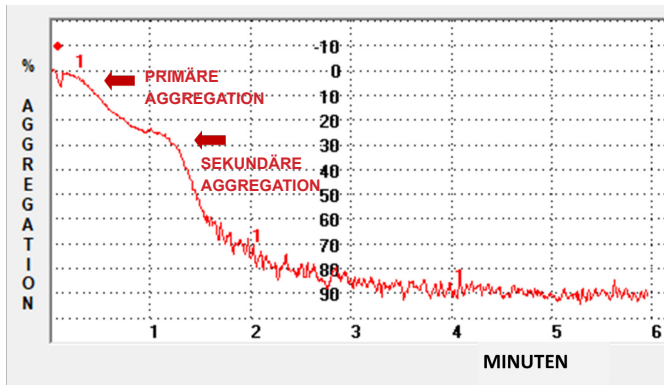


ABBILDUNG 8: EPINEPHRIN ABNORMALE AGGREGATION

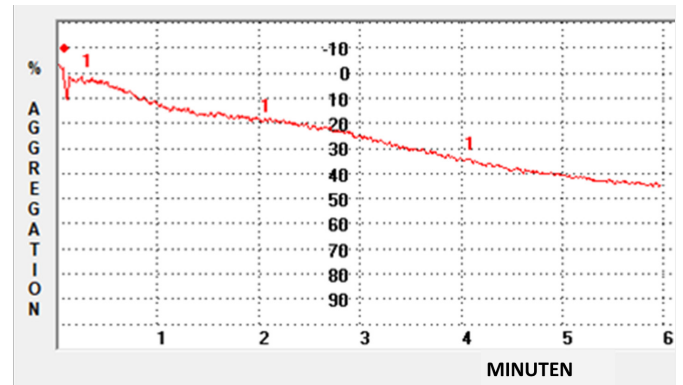


ABBILDUNG 9: RISTOCETIN-INDUZIERTE THROMBOZYTENAGGREGATION (RIPA) NORMALE AGGREGATION

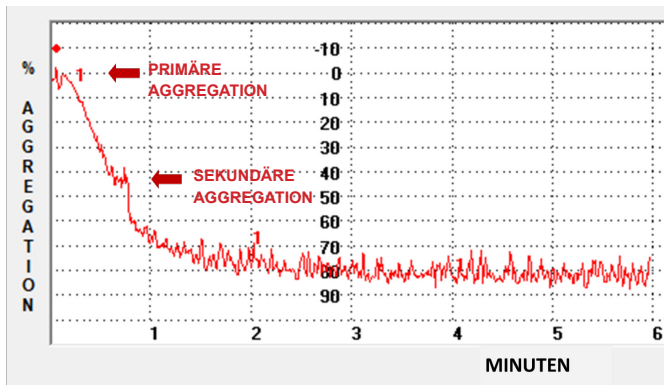
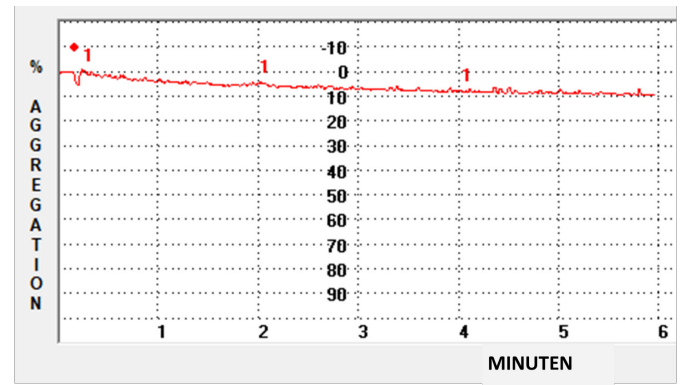


ABBILDUNG 10: RISTOCETIN-INDUZIERTE THROMBOZYTENAGGREGATION (RIPA) ABNORMALE AGGREGATION



ERGEBNISSE

Die Aggregationsmuster der Reagenzien des AGG/PAK™ 5 Kombinationskits sind in den Abbildungen 1 bis 10 dargestellt.

ADP-REAGENZ

Typische durch das ADP-Reagenz induzierte Aggregationsmuster sind in den Abbildungen 1 und 2 dargestellt. Wird das ADP-Reagenz in einer Endkonzentration von 20 µM eingesetzt, induziert es eine große einzelne Aggregationswelle im normalen plättchenreichen Plasma (PRP). Bei niedrigeren Konzentrationen im Bereich von 2 µM bis 10 µM können zwei unterschiedliche Aggregationswellen beobachtet werden. Die primäre Welle stellt die unmittelbare Reaktion auf das exogene ADP dar, das durch das Reagenz eingebracht wird, während die sekundäre Welle auf die Freisetzung von endogenem ADP aus dem Nukleotidspeicher der Thrombozyten zurückzuführen ist.

In einigen normalen PRP-Proben kann eine konzentrationsabhängige Disaggregation beobachtet werden, was auf eine variable Reaktion auf unterschiedliche ADP-Konzentrationen hinweist. Markierungen („Spike Marks“) in den Abbildungen zeigen die Zeitpunkte der Reagenzzugabe und dienen als klare Referenzpunkte für den Zeitpunkt der Zugabe sowie deren Auswirkungen auf den Aggregationsprozess.

ARACHIDONSÄURE-REAGENZ

Typische durch das Arachidonsäure-Reagenz induzierte Aggregationsmuster sind in den Abbildungen 3 und 4 dargestellt. Diese Muster bieten einen umfassenden Überblick darüber, wie das Reagenz mit plättchenreichem Plasma (PRP) unter verschiedenen Bedingungen interagiert.

Die Einnahme einer einmaligen Dosis von 600 mg Aspirin hat einen signifikanten Einfluss auf die Thrombozytenaggregation und führt – wie in Abbildung 5 gezeigt – zu einem Ausbleiben der durch Arachidonsäure induzierten Aggregation für bis zu 5 Tage. Dies zeigt, dass Aspirin die Aggregationsreaktion wirksam hemmt, was für das Verständnis seiner antithrombotischen Eigenschaften wesentlich ist.

Darüber hinaus kann – wie in Abbildung 6 dargestellt – bis zu 8 Tage nach der Einnahme von Aspirin eine verlängerte Reaktionszeit beobachtet werden. Diese verlängerte Reaktionszeit beschreibt die Verzögerung zwischen der Zugabe des Arachidonsäure-Reagenzes und dem Beginn der Aggregation und verdeutlicht die anhaltende Wirkung von Aspirin auf die Thrombozytenfunktion.

Markierungen („Spike Marks“) in den Abbildungen zeigen die Zeitpunkte der Reagenzzugabe und dienen als klare Referenzpunkte für den Zeitpunkt der Zugabe sowie deren Auswirkungen auf den Aggregationsprozess.

KOLLAGEN-REAGENZ

Typische durch das Kollagen-Reagenz induzierte Aggregationsmuster sind in den Abbildungen 5 und 6 dargestellt und bieten eine detaillierte Darstellung der Wirkung des Reagenzes auf plättchenreiches Plasma (PRP). Nach der Zugabe des Kolla-

gen-Reagenzes zum PRP tritt zunächst eine Lag-Phase auf, in der keine Aggregation beobachtet wird. Nach dieser Lag-Phase zeigen normale Thrombozyten eine deutliche Formveränderung. Im Anschluss daran wird eine große, einzelne Aggregationswelle beobachtet, die die starke Reaktion der Thrombozyten auf das Kollagen-Reagenz veranschaulicht.

Markierungen („Spike Marks“) in den Abbildungen zeigen die exakten Zeitpunkte der Reagenzzugabe und dienen als klare Referenzpunkte für den Zeitpunkt der Zugabe sowie deren Auswirkungen auf den Aggregationsprozess.

EPINEPHRIN-REAGENZ

Typische durch das Epinephrin-Reagenz induzierte Aggregationsmuster sind in den Abbildungen 7 und 8 dargestellt und bieten einen umfassenden Überblick über seine Wirkung auf plättchenreiches Plasma (PRP). Wird das Epinephrin-Reagenz zu normalem PRP hinzugefügt, induziert es eine biphasische Reaktion, die durch zwei unterschiedliche Aggregationswellen gekennzeichnet ist. Die erste Welle stellt die initiale Reaktion der Thrombozyten auf das Reagenz dar, während die zweite Welle auf die Freisetzung zusätzlicher Thrombozytenagonisten aus den Granula der Thrombozyten zurückzuführen ist, wodurch der Aggregationsprozess weiter verstärkt wird.

Diese biphasische Reaktion ist ein Kennzeichen gesunder PRP-Proben und weist auf eine normale Thrombozytenfunktion hin. Eine abnormale Epinephrin-Aggregation liegt hingegen vor, wenn die Endaggregation weniger als 30 % beträgt, wie in Abbildung 10 dargestellt. Eine derart verminderte Reaktion kann auf eine Thrombozytenfunktionsstörung oder andere hämatologische Anomalien hinweisen und liefert wertvolle diagnostische Hinweise.

Markierungen („Spike-Indikatoren“) in den Abbildungen kennzeichnen die exakten Zeitpunkte der Reagenzzugabe und dienen als klare Referenzpunkte für den Zeitpunkt der Zugabe. Diese Markierungen sind entscheidend, um die Zugabe des Epinephrin-Reagenzes mit den beobachteten Aggregationsmustern zu korrelieren und eine präzise Analyse seiner unmittelbaren Auswirkungen auf den Aggregationsprozess zu ermöglichen.

RISTOCETIN-REAGENZ

Typische durch das Ristocetin-Reagenz induzierte Aggregationsmuster sind in den Abbildungen 9 und 10 dargestellt und zeigen die Wirkung des Reagenzes auf plättchenreiches Plasma (PRP). Die durch Ristocetin induzierte Aggregation kann entweder als biphasische Reaktion oder als einzelne große Aggregationswelle auftreten. Die primäre Aggregationswelle entsteht durch die Agglutination der Thrombozyten, die durch den von-Willebrand-Faktor in Gegenwart von Ristocetin vermittelt wird. Anschließend kann eine sekundäre Welle auftreten, die auf die Freisetzung von endogenem ADP aus den Thrombozyten zurückzuführen ist und den Aggregationsprozess weiter verstärkt.

Bei Patienten ohne Blutungsstörung führt die Zugabe einer hohen Dosis Ristocetin typischerweise zu einer ausgeprägten einzelnen Aggregationswelle. Diese starke Reaktion weist auf eine normale Thrombozytenfunktion und eine normale Aktivität des

von-Willebrand-Faktors hin. Im Gegensatz dazu führt eine niedrige Dosis Ristocetin bei diesen Patienten in der Regel zu keiner Reaktion, da die geringere Konzentration nicht ausreicht, um eine signifikante Thrombozytenaggregation auszulösen.

Eine ausgeprägte Reaktion auf eine niedrige Dosis Ristocetin kann jedoch auf bestimmte Formen der von-Willebrand-Krankheit hinweisen. Im Gegensatz dazu zeigen gesunde Personen ohne Blutungsstörungen in der Regel nur eine geringe oder keine Reaktion auf niedrige Ristocetin-Dosen.

Die Interpretation dieser Aggregationsergebnisse muss im Kontext des klinischen Gesamtbildes des Patienten erfolgen. Eine endgültige Diagnose sollte erst nach weiterführenden Untersuchungen und einer umfassenden Bewertung gestellt werden. Die Abbildungen enthalten Markierungen („Spike Marks“), die die genauen Zeitpunkte der Reagenzzugabe anzeigen und als Referenz für den Zeitpunkt der Zugabe sowie deren unmittelbare Auswirkungen auf den Aggregationsprozess dienen.

ERWARTETE WERTE

Jedes Labor muss seine eigenen erwarteten Bereiche und Leistungsmerkmale für dieses Reagenz bei den zur Induktion der Thrombozytenaggregation verwendeten Konzentrationen festlegen. Diese Bereiche sollten unter Verwendung der spezifischen Instrumentierung, Verfahren, Referenzintervalle und der Patientenpopulation des jeweiligen Labors bestimmt werden.

Die veröffentlichte Literatur berichtet, dass das ADP-Reagenz typischerweise eine Endaggregation im Bereich von 69–91 % sowie eine Lag-Phase von ≥ 15 Sekunden erzeugt, das Arachidonsäure-Reagenz typischerweise eine Endaggregation im Bereich von 61–93 % sowie eine Lag-Phase von ≥ 25 Sekunden, das Kollagen-Reagenz typischerweise eine Endaggregation im Bereich von 66–92 % sowie eine Lag-Phase von ≥ 61 Sekunden, das Epinephrin-Reagenz typischerweise eine Endaggregation im Bereich von 54–92 %, und die RIPA-Endaggregation typischerweise im Bereich von 67–95 % unter Standardtestbedingungen. Diese literaturbasierten Bereiche dienen ausschließlich zur allgemeinen Information; Labore müssen ihre eigenen erwarteten Bereiche vor der klinischen Anwendung überprüfen und festlegen.

EINSCHRÄNKUNGEN

Bei der Lichttransmissions-Aggregometrie führt das Vorhandensein von Erythrozyten im PRP zu einer verminderten gemessenen Aggregation. Das Vorhandensein von Thrombozyten im PPP führt zu einer erhöhten Endaggregation. Fehlmessungen können auftreten, wenn die Thrombozytenzahl im PRP unter 75.000 Thrombozyten/mm³ liegt. Die Bestimmung der Thrombozytenzahl im PRP kann ausschließlich mit der Hämocytometer-Methode erfolgen. Beeinträchtigte Proben müssen verworfen werden.

Sind die Ergebnisse auffällig, sollte der Test zu einem späteren Zeitpunkt wiederholt werden. Jedes Labor muss Referenzbereiche festlegen, die auf die jeweilige Patientenpopulation sowie die verwendeten Reagenzkonzentrationen abgestimmt sind.

TABELLE 2: ADP-, ARACHIDONSÄURE-, KOLLAGEN-, EPINEPHRIN- UND RISTOCETIN-ERGEBNISSE BEI THROMBOZYTFUNKTIONSSTÖRUNGEN

FUNKTIONSSTÖRUNG	ADP-REAGENZ	ARACHIDON-SÄURE	KOLLAGEN-REAGENZ
ASPIRIN-ÄHNLICH	↓ or N	↓ or N	↓
THROMBASTHENIE	↓ ↓	↓ ↓	↓
STORAGE-POOL-DISEASE (HEREDITÄRE THROMBOZYTOPATHIE)	↓	↓	↓
VON-WILLEBRAND-KRANKHEIT	N	N	N
BERNARD-SOULIER-SYNDROM	N	N	N

FUNKTIONSSTÖRUNG	EPINEPHRIN-REAGENZ	RISTOCETIN-REAGENZ
ASPIRIN-ÄHNLICH	↓ or N	↓ or N
THROMBASTHENIE	↓ ↓	N
STORAGE-POOL-DISEASE (HEREDITÄRE THROMBOZYTOPATHIE)	↓	↓ or N
VON-WILLEBRAND-KRANKHEIT	N	↓ ↓
BERNARD-SOULIER-SYNDROM	N	↓ ↓

- ↓ = Reduzierte Aggregation infolge einer verminderten oder fehlenden sekundären Welle
- ↓ ↓ = Reduzierte Aggregation infolge einer verminderten oder fehlenden primären und sekundären Welle
- N = Normale Reaktion

ANALYTISCHE LEISTUNG

Die durch häufig verwendete Reagenzien wie ADP, Arachidonsäure, Kollagen, Epinephrin und Ristocetin induzierte Thrombozytenaggregation ist ein nichtlineares Testsystem. Die Reaktionen basieren auf der Differenz der Lichttransmission zwischen dem plättchenreichen Plasma (PRP) und dem plättchenarmen Plasma (PPP) des Patienten und sind daher patientenspezifisch. Bestimmte Parameter sind

stärker von der Nichtlinearität betroffen als andere, darunter Lag-Phase, primäre Steigung, sekundäre Steigung, biphasische Reaktion und Disaggregation. Die Nichtlinearität wird durch zahlreiche Faktoren verursacht, wie die Reaktionschemie und die Instrumentierung. Die Thrombozytenaggregation stellt die Reaktionsrate bzw. Aktivität dar und quantifiziert weder die Reaktanten noch deren Konzentrationen. fsIn der Thrombozytenaggregation ist die Genauigkeit ein relativer Parameter und vom jeweiligen Testsystem abhängig. Aufgrund der Einschränkungen dieses Verfahrens ist es schwierig, typische Bereiche für Präzision oder Reproduzierbarkeit anzugeben.

Die Variabilität hinsichtlich Linearität, Präzision und Reproduzierbarkeit der Ergebnisse in Testsystemen auf Basis von ADP-, Arachidonsäure-, Kollagen-, Epinephrin- und Ristocetin-Reagenzien wird von mehreren Normungsorganisationen anerkannt. Der allgemein akzeptierte Variationskoeffizient (CV) beträgt ± 15 %.

Reproduzierbarkeit von Test zu Test:	weniger als $\pm 7,5$ %
Reproduzierbarkeit von Gerät zu Gerät:	weniger als $\pm 15,0$ %
Variabilität von Reagenzcharge zu Reagenzcharge:	weniger als $\pm 10,5$ %
Reproduzierbarkeit von Labor zu Labor (System zu System):	weniger als $\pm 12,5$ %

SYMBOLE



Biogefährlich



Katalognummer



Vorsicht



CE-gekennzeichnetes und registriertes Produkt



Gebrauchsanweisung beachten



Vertreter der Europäischen Union



In-vitro-Diagnostikum



Hersteller



Unbedingt lesen



Nicht steril



Nur für den Einmalgebrauch



Temperaturbegrenzungen



Im Vereinigten Königreich gekennzeichnetes und registriertes Produkt



Vertreter im Vereinigten Königreich

REFERENZEN

- Allain JP, Cooper HA, Wagner RH, Brinkhous KM. Platelets fixed with paraformaldehyde: a new reagent for assay of von Willebrand factor and platelet aggregating factor. J Lab Clin Med. 1975 Feb;85(2):318-28.
- Angiolillo DJ, Ueno M, Goto S. Basic principles of platelet biology and clinical implications. Circ J. 2010 Apr;74(4):597-607.
- Born GV, Cross MJ. The Aggregation of Blood Platelets. J Physiol. 1963 Aug; 168(1):178-95.
- Brinkhous KM, Graham JE, Cooper HA, Allain JP, Wagner RH. Assay of von Willebrand factor in von Willebrand's disease and hemophilia: use of a macroscopic platelet aggregation test. Thromb Res. 1975 Mar;6(3):267-72.
- Brinkhous KM, Read MS. Preservation of platelet receptors for platelet aggregating factor/von Willebrand factor by air drying, freezing, or lyophilization: new stable platelet preparations for von Willebrand factor assays. Thromb Res. 1978 Oct;13(4):591-7.
- Bye A, Lewis Y, O'Grady J. Effect of a single oral dose of aspirin on the platelet aggregation response to arachidonic acid. Br J Clin Pharmacol. 1979 Mar; 7(3):283-6.
- Cattaneo M, Cerletti C, Harrison P, Hayward CP, Kenny D, Nugent D, Nurden P, Rao AK, Schmaier AH, Watson SP, Lussana F, Pugliano MT, Michelson AD. Recommendations for the Standardization of Light Transmission Aggregometry: A Consensus of the Working Party from the Platelet Physiology Subcommittee of SSC/ISTH. J Thromb Haemost. 2013 Apr 10.
- CLSI. Procedures for the Handling and Processing of Blood Specimens for Common Laboratory Tests; Approved Guideline—Fourth Edition. CLSI document H18-A4. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2010.
- CLSI. Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections, Approved Guideline - Fourth Edition. CLSI document M29-A4. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2010.
- CLSI. Platelet Function Testing by Aggregometry, Approved Guideline - Fourth Edition. CLSI document H58-A. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2008.

- CLSI. Collection, Transport and Processing for Plasma Based Coagulation Assays and Molecular Hemostasis Assays, Approved Guideline - Fifth Edition. CLSI document H21-A5. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2008.
- CLSI. Clinical Laboratory Safety, Approved Guideline - Third Edition. CLSI document GP17-A3. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2012.
- Day HJ, Holmsen H. Laboratory tests of platelet function. *Ann Clin Lab Sci* (1971). 1972 Jan-Feb; 2(1):63-74.
- Day HJ, Rao AK. Evaluation of platelet function. *Semin Hematol*. 1986 Apr;23(2):89-101.
- Eichelberger, JW. Kinetic (Slope) Measurement of Platelet Aggregation. *Bio/ Data Corporation*, Horsham, PA; 1984.
- Favalaro EJ, Gosselin RC, Pasalic L, Lippi G. Post-analytical issues in hemostasis and thrombosis testing: An update. In EJF, RCG, editors, *Hemostasis and Thrombosis: Methods and Protocols*. 2nd ed. New York: Humana Press. 2023. p. 787-811. (Methods in Molecular Biology).
- Federici AB, Lee CA, Berntorp EE, Lillicrap D, Montgomery RR. *Von Willebrand Disease: Basic and Clinical Aspects*. 2011.
- Garner JS. Guideline for isolation precautions in hospitals. The Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1996 Jan;17(1):53-80.
- Gralnick HR, Sultan Y, Collier BS. Von Willebrand's disease: combined qualitative and quantitative abnormalities. *N Engl J Med*. 1977 May 5;296(18):1024-30.
- Harmening, D. M. *Clinical Hematology and Fundamentals of Hemostasis*. Fifth Edition. F. A. Davis Company. 2009.
- Hoffbrand, A. V., Moss, P. A. H., & Pettit, J. E. *Hoffbrand's Essential Haematology*. Seventh Edition. John Wiley & Sons Ltd. 2016.
- Howard MA, Firkin BG. Ristocetin—a new tool in the investigation of platelet aggregation. *Thromb Diath Haemorrh*. 1971 Oct 31; 26(2): 362-9.
- Israels SJ, El-Ekiaby M, Quiroga T, Mezzano D. Inherited disorders of platelet function and challenges to diagnosis of mucocutaneous bleeding. *Haemophilia*. 2010 Jul;16 Suppl 5:152-9.
- Kambayashi J, Shinoki N, Nakamura T, Ariyoshi H, Kawasaki T, Sakon M, Monden M. Prevalence of impaired responsiveness to epinephrine in platelets among Japanese. *Thromb Res*. 1996 Jan 1;81(1):85-90.
- Kaushansky K, Lichtman MA, Prchal JT, Levi MM, Press OW, Burns LJ, Caligiuri M, eds. *Williams Hematology*, 9e. McGraw-Hill Education. 2015.
- Keohane, E. M., Smith, L. J., Walenga, J. M., & Block, D. R. *Rodak's Hematology: Clinical Principles and Applications*. Fifth Edition. Saunders, an imprint of Elsevier Inc. 2016.
- Levine PH. The effect of thrombocytopenia on the determination of platelet aggregation. *Am J Clin Pathol*. 1976 Jan;65(1):79-82
- Linnemann B, Schwonberg J, Mani H, Prochnow S, Lindhoff-Last E. Standardization of light transmittance aggregometry for monitoring antiplatelet therapy: an adjustment for platelet count is not necessary. *J Thromb Haemost*. 2008 Apr;6(4):677-83.
- Marcus AJ, Coleman RW, Hirsh J, Ivarer VJ, Salzman EW. *Hemostasis and thrombosis: Basic Principles and Clinical Practice*. Vol. 472. Philadelphia: JB Lippincott Company; 1982.
- Michelson, AD. *Platelets*. Third Edition. Amsterdam: Academic Press; 2013.
- Miller CH, Graham JB, Goldin LR, Elston RC. Genetics of classic von Willebrand's disease. I. Phenotypic variation within families. *Blood*. 1979 Jul;54(1):117-36.
- Mills DC, Robb IA, Roberts GC. The release of nucleotides, 5-hydroxytryptamine and enzymes from human blood platelets during aggregation. *J Physiol*. 1968 Apr;195(3):715-29.
- Moncada S, Vane JR. Arachidonic acid metabolites and the interactions between platelets and blood-vessel walls. *N Engl J Med*. 1979 May 17;300(20):1142-7.
- NCCLS. Assays of von Willebrand Factor Antigen and Ristocetin Cofactor Activity; Approved Guideline. NCCLS document H51-A. NCCLS, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA, 2002.
- Nilsson, I. M. and Holmberg, L.: *von Willebrand's Disease Today*. *Clin. Hematol.*, 8:276, 1979.
- O'Donnell CJ, Larson MG, Feng D, Sutherland PA, Lindpaintner K, Myers RH, D'Agostino RA, Levy D, Tofler GH; Framingham Heart Study. Genetic and environmental contributions to platelet aggregation: the Framingham heart study. *Circulation*. 2001 Jun 26;103(25):3051-6.
- Olson JD, Brockway WJ, Fass DN, Magnuson MA, Bowie EJ. Evaluation of ristocetin-Willebrand factor assay and ristocetin-induced platelet aggregation. *Am J Clin Pathol*. 1975 Feb;63(2):210-8.
- Owen CA Jr, Bowie EJW, Thompson JH Jr. *The Diagnosis of Bleeding Disorders*. 2nd ed. Little, Brown, and Company; 1975.
- Palma-Barqueros V, Revilla N, Sánchez A, Zamora Cánovas A, Rodríguez-

- Alén A, Marín-Quílez A, González-Porras JR, Vicente V, Lozano ML, Bastida JM, Rivera J. Inherited Platelet Disorders: An Updated Overview. *Int J Mol Sci*. 2021 Apr 26;22(9):4521.
- Ramsey R, Evatt BL. Rapid assay for von Willebrand factor activity using formalin-fixed platelets and microtitration technic. *Am J Clin Pathol*. 1979 Dec;72(6):996-9.
- Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L; Health Care Infection Control Practices Advisory Committee. 2007 Guideline for Isolation Precautions: Preventing Transmission of Infectious Agents in Health Care Settings. *Am J Infect Control*. 2007 Dec;35(10 Suppl 2):S65-164.
- The Hospital Infection Control Practices Advisory Committee, Centers for disease Control and Prevention, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services. *Guideline for isolation precautions in hospitals Part II. Recommendations for isolation precautions in hospitals*. *American Journal of Infection Control*. 1996; Vol 24, Issue 1: 32-52.
- Triplett DA, et al. *Platelet function: laboratory evaluation and clinical application*. Chicago, IL: American Society for Clinical Pathology 1978.
- Weiss HJ. *Aspirin and Platelets in Drugs and Hematologic Reactions*. New York, NY: Dimittov and Nodine, eds. Grune and Stratton. 1974.
- White, M.M., and Jennings, L.K. *Platelet Protocols: Research and Clinical Laboratory Procedures*, Academic Press, Inc.; 1999.
- Williams WJ, Beutler E, Erslev AJ, Rundles RW. *Hematology*. New York, NY: McGraw-Hill. 1977.
- Zimmerman TS, Abildgaard CF, Meyer D. The factor VIII abnormality in severe von Willebrand's disease. *N Engl J Med*. 1979 Dec 13;301(24):1307-10.
- Zuzel M, Nilsson IM, Aberg M. A method for measuring plasma ristocetin cofactor activity. Normal distribution and stability during storage. *Thromb Res*. 1978 May;12(5):745-54.
- Zimmerman TS, Abildgaard CF, Meyer D. The factor VIII abnormality in severe von Willebrand's disease. *N Engl J Med*. 1979 Dec 13;301(24):1307-10.
- Zuzel M, Nilsson IM, Aberg M. A method for measuring plasma ristocetin cofactor activity. Normal distribution and stability during storage. *Thromb Res*. 1978 May;12(5):745-54.

ÄNDERUNGSHISTORIE

Dokument-Nr.: 107652 Revision: AA, März 2025

- Produkt Kombikit

Übersetzt aus Dokument-Nr.: 107649 Revision: AA

Dokument-Nr.: 107652 Revision: AB, März 2026

- Redaktionelle Korrekturen (typografisch); keine Änderungen am Inhalt oder an regulatorischen Informationen.
- Aktualisierte Angaben zu Lagerung und Stabilität, einschließlich einer Stabilität von 24 Stunden nach Rekonstitution für den Arachidonsäure-Reagenz sowie einer Stabilität von 2 Stunden bei Raumtemperatur für ADP-Verdünnungen.
- Überarbeitete Rekonstitutionsanweisungen für das Ristocetin-Reagenz zur Verbesserung der Klarheit; der separate Verdünnungsansatz für Ristocetin wurde entfernt und eine Rekonstitution von Ristocetin mit gereinigtem Wasser hinzugefügt.
- Abschnitt „Erwartete Ergebnisse“ aktualisiert: Ergebnistabelle entfernt, literaturbasierte Bereichsangaben für ADP-, Arachidonsäure-, Kollagen-, Epinephrin- und Ristocetin-Reagenzien ergänzt und klargestellt, dass Labore ihre eigenen erwarteten Bereiche festlegen müssen.

Übersetzt aus Dokument-Nr.: 107649 Revision: AB

Für einen vollständigen Produktkatalog besuchen Sie bitte unsere Website unter www.biodatacorp.com oder kontaktieren Sie unsere Kundenservice-Abteilung.

DIE PRODUKTLINE DER BIO/DATA CORPORATION UMFASST REAGENZIEN FÜR DEN ALLGEMEINEN GEBRAUCH IN PROFESSIONELLEN LABOREN, DIE DAZU BESTIMMT SIND, DIE THROMBOZYTENFUNKTION UND -REAKTIONEN ZU INDUZIEREN UND ZU ERFASSEN. DIESES PRODUKT WIRD GARANTIERT, WIE IN DER ETIKETTIERUNG UND DEN GEBRAUCHSANWEISUNGEN BESCHRIEBEN, ZU FUNKTIONIEREN. DIE BIO/DATA CORPORATION ÜBERNIMMT KEINE AUSDRÜCKLICHE ODER STILLSCHWEIGENDE GARANTIE FÜR DIE EIGNUNG, TATGÄNGIGKEIT ODER VERWENDBARKEIT FÜR ANDERE ZWECKE. DIE BIO/DATA CORPORATION HAFTET KEINESFALLS FÜR FOLGESCHÄDEN, DIE AUS DER OBEN GENANNTEN AUSDRÜCKLICHEN GARANTIE ENTSTEHEN.

155 Gibraltar Road
Horsham, PA 19044 USA

Weltweit: +1 215-441-4000
USA: 1-800-257-3282
FAX weltweit: +1 215-443-8820
customer.service@biodatacorp.com

©BIO/DATA CORPORATION 2026

REF
107650



EIN NACH ISO 13485 ZERTIFIZIERTES UNTERNEHMEN

www.biodatacorp.com
HERGESTELLT IN DEN USA

EU REP

mdi Europa GmbH
Langenhagener Str. 71
D-30855 Langenhagen GERMANY

UK REP

Alpha Laboratories
40 Parham Drive Eastleigh
S050 4NU Hampshire UNITED KINGDOM



AGG/PAK 5 INSTRUCTIONS FOR USE # 107652 REV AB GERMAN