

**PRODUKTBESCHREIBUNG**

BETA/PAK® ist ein Reagenzien-Kombinationskit für die Thrombozytenaggregation, das ADP (Adenosin-5'-Diphosphat), Kollagen (lösliche Kälberhaut, Typ 1) 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 bzw. Aktivator, indem es an Thrombozytenrezeptoren bindet und eine Reihe biochemischer Ereignisse auslöst, die zur Aktivierung und Aggregation der Thrombozyten führen.

Das Kollagen-Reagenz ist eine lyophilisierte Zubereitung aus löslicher Kälberhaut (Typ 1). Das Kollagen-Reagenz induziert eine Formveränderung der Thrombozyten und aktiviert diese. Die aktivierten Thrombozyten setzen anschließend thrombotische Substanzen aus ihren Granula frei, die weitere Thrombozyten zur Verletzungsstelle rekrutieren.

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 BETA/PAK® Combo Kit wurde für die Verwendung mit Lichttransmissions-Aggregometern optimiert. Es kann auch mit anderen turbidimetrischen oder Impedanz-Analysatoren sowie mit Durchflusszytometern verwendet werden.

**ZWECKBESTIMMUNG**

Das BETA/PAK® Combo Kit ist ein praktisches Kombinationskit, das eine Auswahl routinemäßiger Reagenzien zur Thrombozytenaggregation enthält, die zur Auslösung von Aggregations- und/oder Agglutinationsreaktionen im thrombozytenreichen Plasma (PRP) verwendet werden. Das Kit umfasst ADP, Kollagen und Ristocetin.

**ERKENNUNG / MESSUNG**

Die Reagenzien des BETA/PAK® Combo Kits werden in Verbindung mit weiteren Verdünnungsmitteln und Kontrollproben verwendet, um Veränderungen der Lichttransmission in einer Probe aus thrombozytenreichem Plasma (PRP) zu messen.

**PRODUKTFUNKTION**

Das BETA/PAK® Combo Kit liefert Einblicke in verschiedene Aspekte der Thrombozytenfunktion bzw. -qualität. Dieses Kit unterstützt die Beurteilung verschiedener erworbener und angeborener Thrombozytenfunktionsstörungen sowie der Wirksamkeit von Thrombozytenaggregationshemmern.

**SPEZIFISCHE BEREITGESTELLTE INFORMATIONEN**

Die Reagenzien des BETA/PAK® Combo Kits sind nicht für den Nachweis 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, werden intrazelluläre Signalwege ausgelöst. 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 eingesetzt, um die Thrombozytenaktivierung und -aggregation gezielt durch Interaktion mit diesen ADP-Rezeptoren zu stimulieren. Durch die Beobachtung der Thrombozytenaggregation als Reaktion auf ADP können Anwender die Thrombozytenfunktion bzw. -qualität im Hinblick auf Störungen der Aktivierung und Aggregation beurteilen. Dieser Prozess ist wesentlich für das Verständnis der Gerinnselbildung und die Bewertung der Wirksamkeit von Thrombozytenaggregationshemmern zur Verhinderung thrombotischer Ereignisse. ADP bewirkt zudem die Freisetzung sekundärer Mediatoren wie Thromboxan A2 (TXA2), wodurch die Thrombozytenaktivierung und -aggregation weiter verstärkt wird.

Das Kollagen-Reagenz initiiert die Aktivierung und Aggregation von Thrombozyten. Durch die Bindung an Glykoproteinrezeptoren auf der Thrombozytenoberfläche, insbesondere an Glykoprotein VI (GP VI), werden intrazelluläre Signalwege ausgelöst. Dies führt zu schnellen Formveränderungen der Thrombozyten und zur Freisetzung von Calciumionen über GP VI-Rezeptoren, während eine anhaltende Aktivierung durch Integrin  $\alpha 2\beta 1$  vermittelt wird und eine stabile Aggregation sicherstellt. Das Kollagen-Reagenz wird eingesetzt, um die Thrombozytenaktivierung und -aggregation gezielt zu stimulieren und ermöglicht die Beurteilung der Thrombozytenfunktion bzw. -qualität sowie von Störungen, die mit kollageninduzierter Aktivierung verbunden sind. Dieser Prozess ist entscheidend für das Verständnis der Gerinnselbildung und die Bewertung der Wirksamkeit von Thrombozytenaggregationshemmern zur Verhinderung thrombotischer Ereignisse. Kollagen fördert zudem die Freisetzung sekundärer Mediatoren, wodurch die Thrombozytenaktivierung und -aggregation weiter verstärkt wird.

Das Ristocetin-Reagenz ist ein spezifisches 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 leiten die Thrombozytenadhäsion ein. Diese anfängliche Anlagerung bereitet die Thrombozyten auf die Aggregation vor. Bei Fehlen des von-Willebrand-Faktors oder bei entsprechenden Thrombozytenfunktionsstörungen verläuft die Ristocetin-induzierte Aggregation nur eingeschränkt, da die Thrombozyten nicht effektiv aggregieren können. Daher liefert die RIPA-Testung wertvolle Einblicke in die Thrombozytenfunktion bzw. -qualität und die Aktivität des vWF und unterstützt die Charakterisierung der von-Willebrand-Erkrankung (vWD) sowie verwandter Blutungsstörungen. Dieses Testverfahren spielt eine wichtige Rolle bei der genauen Beurteilung der Thrombozytenfunktion bzw. -qualität.

**AUTOMATISIERUNG**

Die Reagenzien des BETA/PAK® Combo Kits sind zur Verwendung in halbautomatischen und automatisierten Lichttransmissions-Thrombozytenaggregometern bestimmt. Diese Reagenzien können auch mit anderen turbidimetrischen oder Impedanz-Analysatoren sowie mit Durchflusszytometern verwendet werden.

**QUALITÄT / MENGE**

Für die Reagenzien des BETA/PAK® Combo Kits existieren keine Primärstandards. Die Reaktionen auf diese Reagenzien sind konzentrationsabhängig. Mit jeder neuen Charge der Reagenzien des BETA/PAK® Combo Kits sollte ein bekannter Normalspender getestet werden. Normungsorganisationen klassifizieren die durch ADP, Kollagen und Ristocetin induzierte Thrombozytenaggregation als semi-quantitativ bzw. semi-qualitativ.

Das BETA/PAK® Combo Kit wird mit 1 × 0,5 mL Durchstechflasche ADP-Reagenz, 1 × 0,5 mL Durchstechflasche Kollagen-Reagenz und 1 × 0,5 mL Durchstechflasche Ristocetin-Reagenz geliefert. Die Arbeitskonzentration beträgt für ADP 200  $\mu$ M, für Kollagen 1,9 mg/mL und für Ristocetin 15 mg/mL.

**PROBENTYP**

Die Testprobe wird aus mit Natriumcitrat antikoaguliertem Vollblut hergestellt. Die Prüfprobe ist thrombozytenreiches Plasma (PRP). Der Leerwert ist thrombozytenarmes Plasma (PPP).

ADP-, Kollagen- und Ristocetin-Reagenzien können mit thrombozytenreichem Plasma (PRP) von Menschen oder Tieren für routinemäßige Thrombozytenaggregationstests verwendet werden. Die Ergebnisse basieren auf der Konzentration, dem Ausmaß und der Geschwindigkeit der Aggregation im Vergleich zu einem thrombozytenarmen Plasma (PPP) als Leerwert.

**TESTPOPULATION**

- Mensch: Für ADP und Kollagen ist die Prävalenz von Thrombozytenfunktionsstörungen weltweit gegeben und kann je nach Rasse, Ethnie, Blutgruppe und weiteren Faktoren variieren. Die Inzidenz ist variabel. Für Ristocetin ist die Prävalenz von von-Willebrand-assoziierten Thrombozytenfunktionsstörungen ebenfalls weltweit gegeben und kann je nach Rasse, Ethnie, Blutgruppe und weiteren Faktoren variieren. Die Inzidenz beträgt etwa ~2 %.
- Thrombozytenaggregationshemmer: Für ADP sind Prävalenz und Inzidenz variabel. Etwa 4 % der Bevölkerung über 40 Jahre nehmen Thrombozytenaggregationshemmer ein, ausgenommen Aspirin. 33 % (bei Erwachsenen > 40 Jahre); 16 % duale Thrombozytenaggregationshemmung (DAPT); und 8 % Thrombozytenaggregationshemmung (APT). Für Kollagen kann die Prävalenz einer abnormalen Aggregation mit Kollagen-Reagenz – abhängig vom geschätzten Aspirinkonsum – bis zu einem Drittel der Bevölkerung erreichen. Sowohl Clopidogrel als auch die Kombination von Clopidogrel mit Aspirin können die kollageninduzierte Thrombozytenaggregation beeinflussen. Die Inzidenz ist variabel. Für Ristocetin sind Prävalenz und Inzidenz variabel. BTK-Inhibitoren und Vancomycin sind dafür bekannt, die RIPA-Ergebnisse zu vermindern. Ein kürzlich entwickelter anti-thrombozytärer Glykoprotein (GP) Ib monoklonaler Antikörper (mAk) mit der Bezeichnung OP-FI sowie ein gut untersuchter anti-GPIIb-mAk, bekannt als AP-1, eliminieren die durch Ristocetin induzierte Thrombozytenagglutination vollständig.
- Angeborene Thrombozytenfunktionsstörungen: Für ADP sind Prävalenz und Inzidenz variabel. Es gibt etwa 60 Typen und 75 bekannte Gene; Häufigkeit 5/1000; geschätzt 1–2 % der Bevölkerung. Für Kollagen sind Prävalenz und Inzidenz ebenfalls variabel. Es existieren etwa 60 Typen angeborener Thrombozytenfunktionsstörungen, die etwa 0,3 % der Bevölkerung betreffen. Bestimmte angeborene Thrombozytendefekte, wie die Glanzmann-Thrombasthenie und die Storage-Pool-Erkrankung, zeigen keine Reaktion auf das Kollagen-Reagenz. 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, Kollagen und Ristocetin sind Prävalenz und Inzidenz artspezifisch.

## IN VITRO DIAGNOSTIK

Der Inhalt des BETA/PAK® Combo Kits besteht aus In-vitro-Diagnostikreagenzien, die ausschließlich für den professionellen Laborgebrauch bestimmt sind. Diese Reagenzien sind nicht zur Injektion oder Einnahme bestimmt.

## BESTIMMTER ANWENDER

Die Reagenzien des BETA/PAK® Combo Kits sind für den professionellen Laborgebrauch durch qualifiziertes Fachpersonal bestimmt.

## TESTPRINZIP

Werden exogene Reagenzien wie ADP, Kollagen und Ristocetin in eine gerührte, auf 37 °C temperierte Probe aus thrombozytenreichem Plasma (PRP) eingebracht, werden die Thrombozyten stimuliert, sodass sie 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 sekundären, 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 festgelegten Testzeitraum darstellt.

## KALIBRATOREN UND KONTROLLEN

Für das BETA/PAK® Combo Kit sind keine Kalibratoren oder Kontrollen erforderlich. Mit jeder Charge der ADP-, Kollagen- und Ristocetin-Reagenzien sollte eine Probe eines bekannten Spenders getestet werden. Die Reaktionen sind konzentrationsabhängig.

## REAGENZ-BESCHRÄNKUNGEN

Die Reagenzien des BETA/PAK® Combo Kits funktionieren wie angegeben, wenn die Gebrauchsanweisung eingehalten wird. Die Reagenzien müssen vor dem auf jedem Fläschchen aufgedruckten Verfallsdatum verwendet werden.

## BEREITGESTELLTE REAGENZIEN

| REF | 101580: |   |
|-----|---------|---|
|     | 1       | Durchstechflasche ADP-Reagenz (0,5 mL)        |
|     | 1       | Durchstechflasche Kollagen-Reagenz (0,5 mL)   |
|     | 1       | Durchstechflasche 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
- Aggregometereströhrchen (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-, Kollagen- und Ristocetin-Reagenzien erfordern während des Transports keinen Temperaturschutz.


 Nach Erhalt sind ADP-, Kollagen- und Ristocetin-Reagenzien bei 2–8 °C in der Originalverpackung zu lagern.

 Rekonstituierte ADP- und Kollagen-Reagenzien sind bei Lagerung in fest verschlossenen Originalbehältern bei 2–8 °C 30 Tage stabil.


 Rekonstituiertes Ristocetin-Reagenz ist bei Lagerung in fest verschlossenem Originalbehälter bei 2–8 °C 7 Tage stabil.


 Dilutions containing ADP Reagent are stable for 2 hours at room temperature.

## STERILITÄT


 Die Reagenzien des BETA/PAK® Combo Kits sind keine sterilen Produkte. Achten Sie darauf, das Produkt beim Pipettieren der rekonstituierten oder aliquotierten Reagenzien nicht zu kontaminieren.


## WARNHINWEISE UND VORSICHTSMASSNAHMEN


 Tragen Sie beim Umgang mit ADP-, Kollagen- und Ristocetin-Reagenzien persönliche Schutzausrüstung (PSA) gemäß den Laborrichtlinien und -verfahren.

 Befolgen Sie die Standardvorkehrungen bei der Vorbereitung von Testproben und Probenmaterial.


 Gehen Sie sorgfältig mit ADP-, Kollagen- und Ristocetin-Reagenzien um, um eine Kontamination während der Anwendung zu vermeiden.

 Vermeiden Sie die Verdunstung der Reagenzien, indem Sie den Luft-Flüssigkeits-Austausch auf ein Minimum reduzieren.

 Um optimale Testergebnisse zu gewährleisten, sollte eine bekannte Spender-Kontrollprobe unmittelbar hintereinander und ohne Unterbrechung gemessen werden.

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

 Entsorgen Sie Materialien nach der Testdurchführung gemäß den geltenden Vorschriften und Laborrichtlinien.

 **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 BETA/PAK® Combo Kits enthalten keine infektiösen Materialien. Testproben und Probenmaterialien sind jedoch als potenziell infektiös zu betrachten und entsprechend so zu handhaben, als könnten sie Infektionen übertragen. Nach der Testdurchführung müssen Testproben und Probenmaterialien gemäß den geltenden Vorschriften und Laborrichtlinien entsorgt werden.

## SPEZIELLE EINRICHTUNGEN

Die Reagenzien des BETA/PAK® Combo Kits erfordern keine speziellen Einrichtungen innerhalb der Laborumgebung.

## VORBEREITUNG ZUR ANWENDUNG

 **HINWEIS: BETA/PAK® COMBO KIT REAGENZIEN 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 Kollagens 1,9 mg/mL und die des Ristocetins 15 mg/mL. Alle Endkonzentrationen basieren auf der Zugabe von 25 µL ADP-, Kollagen- oder Ristocetin-Reagenz zu einer 225 µL Probe aus thrombozytenreichem Plasma (PRP).

- Rekonstituieren Sie ADP-, Kollagen- und Ristocetin-Reagenzien mit 0,5 mL gereinigtem Wasser.
- Zum Mischen vorsichtig invertieren.
- Rekonstituierte ADP-, Kollagen- und Ristocetin-Reagenzien sollten vor der Verwendung verschlossen gehalten werden.

## VERDÜNNUNGEN

Für biphasische Aggregation

Zur Demonstration einer biphasischen ADP-Aggregation 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.

ABBILDUNG 1: ADP NORMALE AGGREGATION

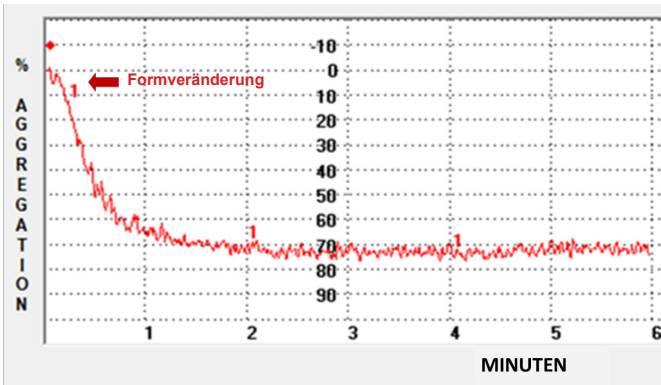


ABBILDUNG 2: ADP ABNORMALE AGGREGATION

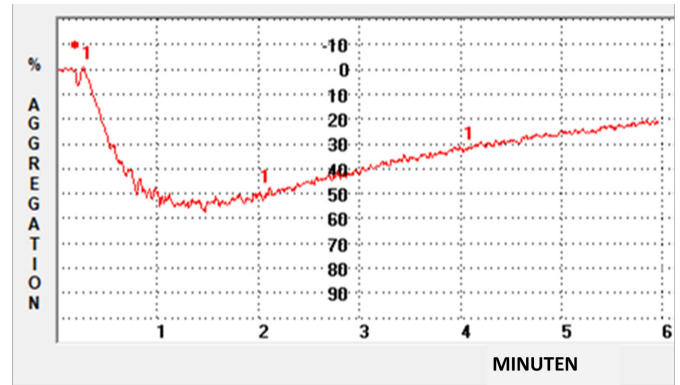


ABBILDUNG 3: KOLLAGEN NORMALE AGGREGATION

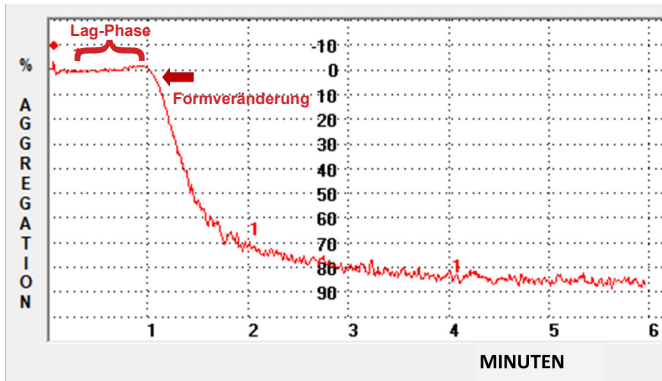


ABBILDUNG 4: KOLLAGEN ABNORMALE AGGREGATION

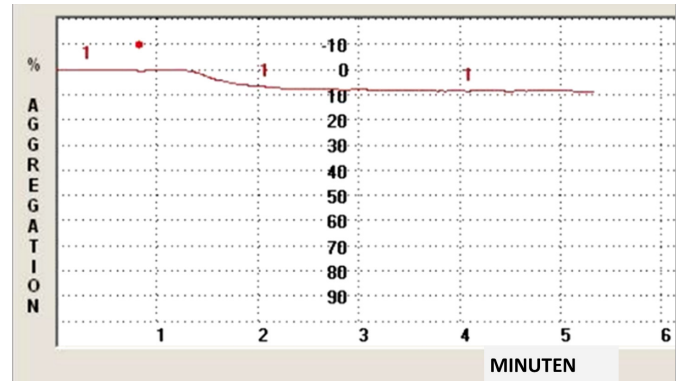


ABBILDUNG 5: RISTOCETIN-INDUZIERTE THROMBOZYTENAGGREGATION (RIPA) NORMALE AGGREGATION

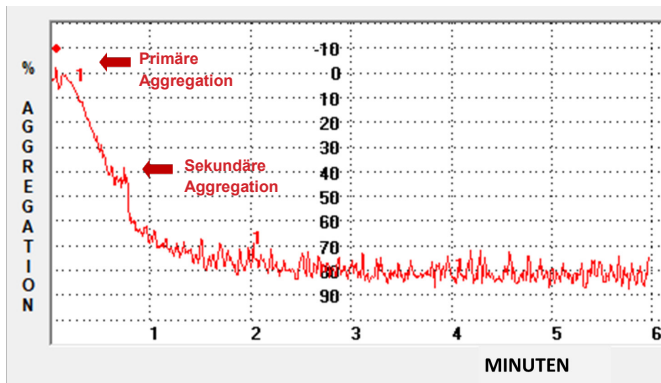
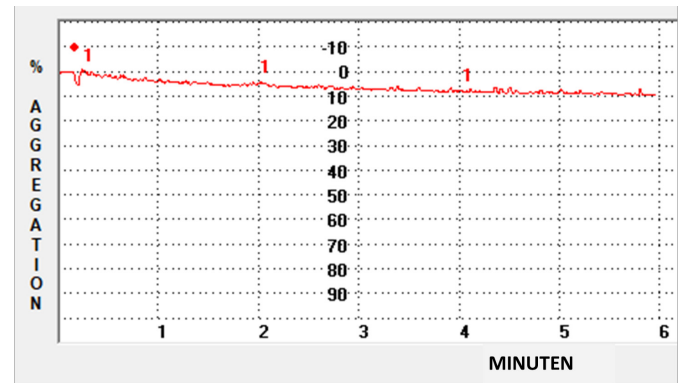


ABBILDUNG 6: RISTOCETIN-INDUZIERTE THROMBOZYTENAGGREGATION (RIPA) ABNORMALE AGGREGATION



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

#### PROBENTENNAHME

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

**☠ WÄHREND DER PROBENTENNAHME, PROBENVORBEREITUNG UND ANALYSEPROZESSE SIND DIE STANDARDVORSICHTSMASSNAHMEN EINZUHALTEN. ENTSORGEN SIE SPITZE GEGENSTÄNDE UND BIOGEFÄHRLICHE ABFÄLLE GEMÄSS DEN GELTENDE 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 Entnahmezeit 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 Entnahmezeit 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-ANTI-KOAGULANS ENTHALTEN, WAS DIE EMPFOHLENE KONZENTRATION FÜR THROMBOZYTENFUNKTIONSSSTUDIEN 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 THROMBOZYTENZAHLE 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 MÜSST 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 JEWELIGEN 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.

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 SEINER TESTSYSTEMS (REAGENZEN, GERÄT UND TESTPROTOKOLL) ÜBERPRÜFEN.**

## QUALITÄTSKONTROLLE

Für Thrombozytenaggregationsuntersuchungen sollte ein bekannter Spender in gleicher Weise wie der Patient getestet werden, um die Leistungsfähigkeit und Konsistenz des Testsystems sicherzustellen. Mit jeder Testserie sollte eine neue Kontrollprobe einbezogen werden, vorzugsweise auch mit jeder neuen Reagenziencharge oder nach Wartung des Geräts. Jedes Labor muss seine akzeptablen Bereiche für die eigene

Patientenkohorte festlegen und die erwartete Leistungsfähigkeit des Testsystems verifizieren.

## ERGEBNISSE

Die Aggregationsmuster für die Reagenzien des BETA/PAK® Combo Kits sind in den Abbildungen 1 bis 6 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 verwendet, induziert es in normalem thrombozytenreichem Plasma (PRP) eine ausgeprägte einzelne Aggregationswelle. 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 durch das Reagenz zugeführte exogene ADP dar, 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 in den Abbildungen zeigen die Zeitpunkte der Reagenzzugabe an und dienen als klare Referenzpunkte für den Zeitpunkt der Zugabe und deren Auswirkungen auf den Aggregationsprozess.

### KOLLAGEN-REAGENZ

Typische durch das Kollagen-Reagenz induzierte Aggregationsmuster sind in den Abbildungen 3 und 4 dargestellt und veranschaulichen detailliert die Wirkung des Reagenzes auf thrombozytenreiches Plasma (PRP). Nach Zugabe des Kollagen-Reagenzes zu 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 ausgeprägte einzelne Aggregationswelle beobachtet, die die starke Reaktion der Thrombozyten auf das Kollagen-Reagenz zeigt.

Markierungen in den Abbildungen kennzeichnen die genauen Zeitpunkte der Reagenzzugabe und dienen als klare Referenzpunkte für den Zeitpunkt der Zugabe sowie deren Auswirkungen auf den Aggregationsprozess.

### RISTOCETIN-REAGENZ

Typische durch das Ristocetin-Reagenz induzierte Aggregationsmuster sind in den Abbildungen 5 und 6 dargestellt und geben einen detaillierten Einblick in die Wirkung des Reagenzes auf thrombozytenreiches Plasma (PRP). Die durch Ristocetin induzierte Aggregation kann entweder als biphasische Reaktion oder als eine einzelne, ausgeprägte Aggregationswelle auftreten. Die primäre Aggregationswelle resultiert aus der durch den von-Willebrand-Faktor vermittelten Agglutination der Thrombozyten in Gegenwart von Ristocetin. Daraufhin kann eine sekundäre Welle auftreten, die durch die Freisetzung von endogenem ADP aus den Thrombozyten verursacht wird und den Aggregationsprozess weiter verstärkt.

Bei Patienten ohne Blutungsstörung führt die Verabreichung einer hohen Dosis Ristocetin typischerweise zu einer starken, einzelnen Aggregationswelle. Diese ausgeprägte Reaktion weist auf eine normale Thrombozytenfunktion und eine normale Aktivität des von-Willebrand-Faktors hin. Im Gegensatz dazu ruft eine niedrige Dosis Ristocetin bei diesen Patienten in der Regel keine Reaktion hervor, da die geringere Konzentration nicht ausreicht, um eine signifikante Thrombozytenaggregation zu induzieren.

Eine starke Reaktion auf eine niedrige Dosis Ristocetin kann hingegen auf das Vorliegen bestimmter Formen der von-Willebrand-Erkrankung hinweisen. Normale Personen ohne Blutungsstörungen zeigen dagegen typischerweise nur eine geringe oder keine Reaktion auf niedrige Ristocetin-Konzentrationen.

Es ist wesentlich, diese Aggregationsergebnisse im Gesamtkontext des klinischen Zustands des Patienten zu interpretieren. Eine endgültige Beurteilung sollte erst nach weiteren Untersuchungen und einer umfassenden Bewertung erfolgen. Die Abbildungen enthalten Markierungen, die die genauen Zeitpunkte der Reagenzzugabe anzeigen und als klare Referenzpunkte für den Zeitpunkt der Zugabe sowie deren unmittelbare Auswirkungen auf den Aggregationsprozess dienen.

**TABELLE 2: BEI THROMBOZYTENFUNKTIONSSTÖRUNGEN BEOBACHTETE ERGEBNISSE FÜR ADP, KOLLAGEN UND RISTOCETIN**

| FUNKTIONSSTÖRUNG         | ADP-REAGENZ | KOLLAGEN-REAGENZ | RISTOCETIN-REAGENZ |
|--------------------------|-------------|------------------|--------------------|
| ASPIRIN-ÄHNLICH          | ↓ or N      | ↓                | ↓ or N             |
| THROMBASTHENIE           | ↓ ↓         | ↓                | N                  |
| STORAGE-POOL-DISEASE     | ↓           | ↓                | ↓ or N             |
| VON-WILLEBRAND-KRANKHEIT | N           | N                | ↓ ↓                |
| BERNARD-SOULIER-SYNDROM  | N           | N                | ↓ ↓                |

↓ = Verminderte Aggregation aufgrund einer Abnahme oder eines Fehlens der sekundären Welle

↓ ↓ = Verminderte Aggregation aufgrund einer Abnahme oder eines Fehlens der primären und sekundären Welle

N = Normale Reaktion

## ERWARTETE WERTE

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

In der veröffentlichten Literatur wird berichtet, dass das ADP-Reagenz typischerweise eine Endaggregation im Bereich von 69–91 % und eine Lag-Phase von  $\geq 15$  Sekunden erzeugt, das Kollagen-Reagenz typischerweise eine Endaggregation im Bereich von 66–92 % und eine Lag-Phase von  $\geq 61$  Sekunden, und die RIPA eine Endaggregation im Bereich von 67–95 % unter Standardtestbedingungen. Diese literaturbasierten Bereiche dienen nur als allgemeine Information; Laboratorien müssen ihre eigenen Erwartungsbereiche vor der Anwendung festlegen und verifizieren.

## EINSCHRÄNKUNGEN

In der Lichttransmissions-Aggregometrie führt das Vorhandensein von Erythrozyten im PRP zu einer verminderten beobachteten Aggregation. Das Vorhandensein von Thrombozyten im PPP führt zu einer erhöhten Endaggregation. Fehlhafte Ergebnisse können auftreten, wenn die Thrombozytenzahl im PRP unter 75.000 Thrombozyten/ $\mu\text{L}$  liegt. Die Bestimmung der Thrombozytenzahl im PRP kann nur mittels Hämozytometer-Methode erfolgen. Beeinträchtigte Proben müssen verworfen werden. Wenn die Ergebnisse abnormal sind, sollte der Test zu einem späteren Zeitpunkt wiederholt werden. Jedes Labor muss Referenzbereiche festlegen, die auf die von ihm betreute Population sowie auf die verwendeten Reagenzkonzentrationen abgestimmt sind.

## ANALYTISCHE LEISTUNG

Die durch häufig verwendete Reagenzien wie ADP, Kollagen und Ristocetin induzierte Thrombozytenaggregation ist ein nichtlineares Testsystem. Die Reaktionen basieren auf dem Unterschied in der Lichttransmission zwischen dem thrombozytenreichen Plasma (PRP) und dem thrombozytenarmen Plasma (PPP) des Patienten; daher sind die Ergebnisse patientenspezifisch. Bestimmte Parameter sind stärker von Nichtlinearität betroffen als andere, darunter die Lag-Phase, die primäre Steigung, die sekundäre Steigung, die biphasische Reaktion und die Disaggregation. Die Nichtlinearität wird durch zahlreiche Faktoren verursacht, wie z. B. die Reaktionschemie und die eingesetzte Instrumentierung. Die Thrombozytenaggregation stellt die Reaktionsrate bzw. Aktivität dar und quantifiziert nicht die Reaktanten oder deren Konzentrationen.

Bei der Thrombozytenaggregation ist die Genauigkeit ein relativer Parameter und abhängig vom Testsystem. Aufgrund der Einschränkungen der Thrombozytenaggregation ist es schwierig, typische Präzisions- oder Reproduzierbarkeitsbereiche anzugeben.

Die Variabilität in Linearität, Präzision und Reproduzierbarkeit der Ergebnisse in ADP-, Kollagen- und Ristocetin-basierten Testsystemen wird von mehreren Normungsorganisationen anerkannt. Der allgemein akzeptierte Variationskoeffizient (CV) beträgt  $\pm 15$  %.

|  |                          |
|--|--------------------------|
| Test-zu-Test-Reproduzierbarkeit:             | weniger als $\pm 7,5$ %  |
| Instrument-zu-Instrument-Reproduzierbarkeit: | weniger als $\pm 15,0$ % |
| Chargen-zu-Chargen-Variabilität des Reagenz: | weniger als $\pm 10,5$ % |
| Labor-zu-Labor (System-zu-System):           | weniger als $\pm 12,5$ % |

## SYMBOLERKLÄRUNGEN

|  |   |
|--|---|
|  | <b>Biogefährlich</b>  |
|  | <b>Katalognummer</b>  |
|  | <b>Vorsicht</b>   |
|  | <b>CE-gekennzeichnetes und registriertes Produkt</b>                        |
|  | <b>Gebrauchsanweisung beachten</b>  |
|  | <b>Vertreter der Europäischen Union</b>                                     |
|  | <b>In-vitro-Diagnostikum</b>  |
|  | <b>Hersteller</b>   |
|  | <b>Unbedingt lesen</b>  |
|  | <b>Nicht steril</b>   |
|  | <b>Nur für den Einmalgebrauch</b>   |
|  | <b>Temperaturbegrenzungen</b>   |
|  | <b>Im Vereinigten Königreich gekennzeichnetes und registriertes Produkt</b> |
|  | <b>Vertreter im Vereinigten Königreich</b>                                  |

## 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.
- Favaloro EJ, Gosselin RC, Pasalic L, Lippi G. Post-analytical issues in hemostasis and thrombosis testing: An update. In EJJF, 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.
- Grainick 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, Toffler 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.: 107760 Revision: AA, Februar 2026

- Geänderte Testanweisungen
- Umgesetzte IVDR-Regulierungsanforderungen
- Neu formatiert und neu konfiguriert zur Verbesserung der Bedienerfreundlichkeit

Übersetzt aus Dokument Nr.: 101579 Revision: AA

Dokument-Nr.: 107760 Revision: AB, März 2026

- Redaktionelle Korrekturen (typografisch); keine Änderungen am Inhalt oder an regulatorischen Informationen.
- Überarbeitete Rekonstitutionsanweisungen für das Ristocetin-Reagenz zur Verbesserung der Klarheit; der separate Verdünnungsansatz für Ristocetin wurde entfernt und ein Rekonstitutionsdiagramm für Ristocetin hinzugefügt, das die direkte Herstellung von Arbeitskonzentrationen mit gereinigtem Wasser ermöglicht.
- Aktualisierter Abschnitt „Erwartete Ergebnisse“: Ergebnisdiagramm entfernt, literaturbasierte Bereichsangabe für AggRecetin hinzugefügt und klargestellt, dass Laboratorien ihre eigenen Erwartungsbereiche festlegen müssen.

Übersetzt aus Dokument Nr.: 101579 Revision: AB

**Für einen vollständigen Produktkatalog besuchen Sie bitte unsere Website unter [www.biodatacorp.com](http://www.biodatacorp.com) oder kontaktieren Sie unsere Kundenservice-Abteilung.**

DIE PRODUKTLINIE 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

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

©BIO/DATA CORPORATION 2026

  
101580



EIN UNTERNEHMEN MIT ISO 13485-ZERTIFIZIERUNG

[www.biodatacorp.com](http://www.biodatacorp.com)

STOLZ HERGESTELLT IN DEN USA



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



Alpha Laboratories  
40 Parham Drive Eastleigh  
SO50 4NU Hampshire  
VEREINIGTES KÖNIGREICH



BETA/PAK INSTRUCTIONS FOR USE # 107760 REV AB GERMAN