

**PRODUKTBESCHREIBUNG**

PAR/PAK® II ist ein Kombinationskit für Thrombozytenaggregationsreagenzien, das ADP (Adenosin-5'-Diphosphat), Kollagen (lösliche Kalbshaut, Typ 1) und Epinephrin (Adrenalin) 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, bindet an Thrombozytenrezeptoren und löst eine Reihe biochemischer Ereignisse aus, die zur Aktivierung und Aggregation der Thrombozyten führen.

Das Kollagen-Reagenz ist eine lyophilisierte Zubereitung aus löslicher Kalbshaut (Typ 1). Das Kollagen-Reagenz induziert eine Formveränderung der Thrombozyten und aktiviert diese. Die aktivierten Thrombozyten setzen anschließend thrombotische Verbindungen aus ihren Granula frei, die dazu dienen, weitere 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 verursacht. 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 PAR/PAK® II Combo Kit wurde für den Einsatz mit Lichttransmissions-Thrombozytenaggregometern optimiert. Es kann auch mit anderen turbidimetrischen oder Impedanz-Analysatoren sowie Durchflusszytometern verwendet werden.

**ZWECKBESTIMMUNG**

Das PAR/PAK® II Combo Kit ist ein praktisches Kit, das eine Kombination routinemäßiger Thrombozytenaggregationsreagenzien enthält, die zur Auslösung von Aggregations- und/oder Agglutinationsreaktionen im thrombozytenreichen Plasma (PRP) verwendet werden. Das Kit enthält ADP-, Kollagen- und Epinephrin-Reagenzien.

**ERKENNUNG / MESSUNG**

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

**PRODUKTFUNKTION**

Das PAR/PAK® II Combo Kit bietet Einblicke in verschiedene Aspekte der Thrombozytenfunktion/-qualität. Dieses Kit unterstützt die Beurteilung verschiedener erworbener und angeborener Thrombozytenstörungen sowie der Wirksamkeit von Thrombozytenaggregationshemmern.

**SPEZIFISCHE BEREITGESTELLTE INFORMATIONEN**

Die Reagenzien des PAR/PAK® II Combo Kits sind nicht zur Erkennung einer spezifischen Erkrankung, eines Zustands oder eines Risikofaktors bestimmt.

Das ADP-Reagenz spielt eine zentrale Rolle bei der Thrombozytenaktivierung und -aggregation. Wenn ADP an spezifische Rezeptoren auf der Thrombozytenoberfläche, wie P2Y1 und P2Y12, bindet, initiiert es intrazelluläre Signalkaskaden. Diese Aktivierung führt zu schnellen Veränderungen der Thrombozytenform 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/-qualität im Zusammenhang mit Störungen der Aktivierung und Aggregation beurteilen. Dieser Prozess ist entscheidend für das Verständnis der Dynamik der Gerinnselbildung und die Bewertung der Wirksamkeit von Thrombozytenaggregationshemmern zur Verhinderung thrombotischer Ereignisse. ADP fördert die Freisetzung sekundärer Mediatoren wie Thromboxan A2 (TXA2), wodurch die Thrombozytenaktivierung und -aggregation weiter verstärkt wird.

Das Kollagen-Reagenz initiiert die Thrombozytenaktivierung und -aggregation. Durch die Bindung an Glykoproteinrezeptoren auf der Thrombozytenoberfläche, insbesondere an Glykoprotein VI (GP VI), löst Kollagen intrazelluläre Signalkaskaden aus. Dies führt zu schnellen Veränderungen der Thrombozytenform und zur Freisetzung von Calciumionen über GP VI-Rezeptoren, wobei eine anhaltende Aktivierung durch Integrin  $\alpha 2 \beta 1$  vermittelt wird, die eine stabile Aggregation gewährleistet. Das Kollagen-Reagenz wird eingesetzt, um die Thrombozytenaktivierung und -aggregation gezielt zu stimulieren, indem es mit diesen Rezeptoren interagiert, und bietet Anwendern eine Möglichkeit, die Thrombozytenfunktion/-qualität sowie Störungen im Zusammenhang mit durch Kollagen induzierter Thrombozytenaktivierung zu beurteilen. Dieser Prozess ist wesentlich für das Verständnis der Dynamik der Gerinnselbildung und die Bewertung der Wirksamkeit von Thrombozytenaggregationshemmern zur Hemmung thrombotischer Ereignisse. Kollagen fördert die Freisetzung sekundärer Mediatoren und verstärkt dadurch die Thrombozytenaktivierung und -aggregation weiter.

Das Epinephrin-Reagenz spielt eine zentrale Rolle bei der Thrombozytenaktivierung

und -aggregation. Durch die Bindung an spezifische Rezeptoren auf der Thrombozytenoberfläche, insbesondere an  $\alpha 2$ -adrenerge Rezeptoren, initiiert Epinephrin intrazelluläre Signalkaskaden. Diese Kaskade führt zu schnellen Veränderungen der Thrombozytenform und löst die Freisetzung von Calciumionen aus, die wesentlich durch die Aktivierung der  $\alpha 2$ -adrenergen Rezeptoren vermittelt wird. Die anhaltende Reaktion, die für eine stabile Aggregation erforderlich ist, wird ebenfalls durch die Aktivierung dieser Rezeptoren unterstützt. Das Epinephrin-Reagenz ist entscheidend für die gezielte Stimulation der Thrombozytenaktivierung und -aggregation durch Interaktion mit diesen adrenergen Rezeptoren. Die Beobachtung der Thrombozytenaggregation als Reaktion auf das Epinephrin-Reagenz ermöglicht es Anwendern, die Thrombozytenfunktion/-qualität sowie Störungen im Zusammenhang mit Anomalien der Aktivierung und Aggregation zu beurteilen. Dieser Prozess ist entscheidend für das Verständnis der Dynamik der Gerinnselbildung und die Bewertung der Wirksamkeit von Thrombozytenaggregationshemmern zur Verhinderung thrombotischer Ereignisse. Epinephrin fördert die Freisetzung sekundärer Mediatoren und verstärkt dadurch die Thrombozytenaktivierung und -aggregation weiter.

**AUTOMATISIERUNG**

Die Reagenzien des PAR/PAK® II Combo Kits sind für den Einsatz in halbautomatisierten 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 PAR/PAK® II Combo Kits existieren keine Primärstandards. Die Reaktionen auf diese Reagenzien sind konzentrationsabhängig. Mit jeder neuen Charge der PAR/PAK® II Combo Kit Reagenzien sollte eine bekannte Normalspenderprobe getestet werden. Normungsorganisationen klassifizieren die durch ADP, Kollagen und Epinephrin induzierte Thrombozytenaggregation als semiquantitativ oder semiquantitativ.

Das PAR/PAK® II Combo Kit wird in Packungen mit 2 × 0,5 mL ADP-Reagenz, 2 × 0,5 mL Kollagen-Reagenz und 2 × 0,5 mL Epinephrin-Reagenz geliefert. Die Arbeitskonzentration beträgt für ADP 200  $\mu$ M, für Kollagen 1,9 mg/mL und für Epinephrin 100  $\mu$ M.

**PROBENTYP**

Die Testprobe wird aus mit Natriumcitrat antikoagulierte Vollblut hergestellt. Die Testprobe ist thrombozytenreiches Plasma (PRP). Der Blindwert ist thrombozytenarmes Plasma (PPP).

ADP-, Kollagen- und Epinephrin-Reagenzien können mit menschlichem oder tierischem thrombozytenreichem Plasma (PRP) 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 Blindwert.

**TESTPOPULATION**

- Human: Für ADP 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 beträgt die Prävalenz einer abnormalen Aggregation mit dem Epinephrin-Reagenz bei gesunden Personen 16–20 %. Sie ist weltweit und kann je nach Rasse, ethnischer Herkunft, Blutgruppe und anderen Faktoren variieren. Die Inzidenz ist variabel.
- Thrombozytenaggregationshemmer: Für ADP sind Prävalenz und Inzidenz variabel. Vier Prozent der Bevölkerung über 40 Jahre nehmen Thrombozytenaggregationshemmer ein, die nicht Aspirin sind. 33 % (bei Erwachsenen > 40 Jahre); 16 % erhalten eine duale Thrombozytenaggregationshemmung (DAPT); und 8 % eine Thrombozytenaggregationshemmung (APT). Für Kollagen kann die Prävalenz einer abnormalen Aggregation mit dem Kollagen-Reagenz, abhängig von der geschätzten Aspirin-Anwendung, 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 Epinephrin sind Prävalenz und Inzidenz variabel. Unterschiedliche Ansprecheraten auf Epinephrin wurden in verschiedenen Populationen beobachtet. Studien haben gezeigt, dass sowohl die duale Thrombozytenaggregationshemmung als auch Aspirin die epinephrininduzierte Thrombozytenaggregation beeinflussen können.
- Angeborene Thrombozytenstörungen: Für ADP sind Prävalenz und Inzidenz variabel. Es gibt etwa 60 Typen; 75 bekannte Gene; eine Häufigkeit von 5/1000; geschätzt 1–2 % der Bevölkerung. Für Kollagen sind Prävalenz und Inzidenz variabel. Es gibt etwa 60 Typen angeborener Thrombozytenstörungen, die ungefähr 0,3 % der Bevölkerung betreffen. Bestimmte angeborene Thrombozytendefekte, wie die Glanzmann-Thrombasthenie und die Storage-Pool-Erkrankung, zeigen keine Reaktion auf Kollagen-Reagenzien. Für Epinephrin variiert die Prävalenz einer abnormalen Epinephrin-Reaktion bei Menschen je nach Defekt. Die Inzidenz ist variabel.
- Tier: Für ADP, Kollagen und Epinephrin sind Prävalenz und Inzidenz artspezifisch.

## IN VITRO DIAGNOSTIK

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

## BESTIMMTER ANWENDER

Die Reagenzien des PAR/PAK® II Combo Kits sind für den professionellen Laborgebrauch durch qualifiziertes Personal bestimmt.

## TESTPRINZIP

Wenn exogene Reagenzien wie ADP, Kollagen und Epinephrin in eine gerührte, auf 37 °C temperierte Testprobe aus thrombozytenreichem Plasma (PRP) eingebracht werden, stimulieren sie die Thrombozyten und veranlassen sie zu einer Formveränderung und Aggregation. 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. Das Lichttransmissions-Thrombozytenaggregometer erfasst diese Veränderungen effektiv, indem es Parameter wie Lag-Phase, Formveränderung sowie Geschwindigkeit und Ausmaß der Aggregation über einen festgelegten Testzeitraum darstellt.

Bei Epinephrin kann eine Hyperreaktivität beobachtet werden. In diesem Fall sollte zur Bestätigung das Sticky-Platelet-Verfahren angewendet werden. Nicht alle gesunden Personen zeigen eine Reaktion auf das Epinephrin-Reagenz.

## KALIBRATOREN UND KONTROLLEN

Für das PAR/PAK® II Combo Kit sind keine Kalibratoren oder Kontrollen erforderlich. Mit jeder Charge der ADP-, Kollagen- und Epinephrin-Reagenzien sollte eine bekannte Spenderprobe getestet werden. Die Reaktionen sind konzentrationsabhängig.

## REAGENZ-BESCHRÄNKUNGEN

Die Reagenzien des PAR/PAK® II Combo Kits funktionieren wie angegeben, wenn die Gebrauchsanweisung befolgt wird. Die Reagenzien müssen vor dem auf jedem Vial aufgedruckten Verfallsdatum verwendet werden.

## BEREITGESTELLTE REAGENZIEN

<b>REF</b>	101310:	2 Fläschchen ADP-Reagenz (0,5 mL)
		2 Fläschchen Kollagen-Reagenz (0,5 mL)
		2 Fläschchen Epinephrin-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 Epinephrin-Reagenzien erfordern während des Transports keinen Temperaturschutz.
-  Nach Erhalt sind ADP-, Kollagen- und Epinephrin-Reagenzien bei 2–8 °C in ihrer Originalverpackung zu lagern.
-  Rekonstituierte ADP-, Kollagen- und Epinephrin-Reagenzien sind 30 Tage lang stabil, wenn sie in ihren fest verschlossenen Originalbehältern bei 2–8 °C gelagert werden.
-  Verdünnungen, die ADP-Reagenz enthalten, sind bei Raumtemperatur 2 Stunden lang stabil.

## STERILITÄT

 Die Reagenzien des PAR/PAK® II 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 persönliche Schutzausrüstung (PSA) gemäß den Laborrichtlinien und -praktiken beim Umgang mit ADP-, Kollagen- und Epinephrin-Reagenzien.
-  Befolgen Sie die Standardvorkehrungen bei der Vorbereitung von Testproben und Probenmaterial.
-  Gehen Sie sorgfältig mit ADP-, Kollagen- und Epinephrin-Reagenzien um, um eine Kontamination während der Anwendung zu vermeiden.
-  Vermeiden Sie die Verdunstung der Reagenzien, indem Sie die Luft-Flüssigkeits-Austauschflächen begrenzen.
-  Um optimale Testergebnisse zu gewährleisten, sollte eine bekannte Spender-Kontrollprobe ohne Unterbrechung konsekutiv getestet werden.
-  Zur Erhaltung der Stabilität der Reagenzien lagern Sie verbleibende Reagenzien in ihren fest verschlossenen Originalbehältern.
-  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 PAR/PAK® II Combo Kits enthalten keine infektiösen Materialien. Testproben und Probenmaterial müssen jedoch als infektiös betrachtet und so gehandhabt werden, als könnten sie Infektionen übertragen. Nach der Testdurchführung müssen Testproben und Probenmaterial gemäß den geltenden Vorschriften und Laborrichtlinien entsorgt werden.

## SPEZIELLE EINRICHTUNGEN

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

## VORBEREITUNG ZUR ANWENDUNG

 **HINWEIS: DIE REAGENZIEN DES PAR/PAK® II COMBO KITS MÜSSEN VOR DER REKONSTITUTION AUF RAUMTEMPERATUR (15–28 °C) GEBRACHT WERDEN. 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 Epinephrins 100 µM. Alle Endkonzentrationen basieren auf der Zugabe von 25 µL ADP-, Kollagen- und Epinephrin-Reagenz zu einer 225 µL Testprobe aus thrombozytenreichem Plasma (PRP).

- Rekonstituieren Sie die ADP-, Kollagen- und Epinephrin-Reagenzien mit 0,5 mL gereinigtem Wasser.
- Zum Mischen vorsichtig invertieren.

 **HINWEIS: DAS EPINEPHRIN-REAGENZ KANN TRÜB ERSCHEINEN, WIRD JEDOCH INNERHALB WENIGER MINUTEN KLAR BIS BLASSGELB.**

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

## VERDÜNNUNGEN

### FÜR BIPHASISCHE AGGREGATION

Zur Darstellung der biphasischen ADP-Aggregation kann das thrombozytenreiche Plasma (PRP) mit verschiedenen Verdünnungen des Reagenzes getestet werden. Weitere Verdünnungen können vorgenommen werden, um die Schwellenkonzentration zu bestimmen. Die Schwellenkonzentration ist die niedrigste Konzentration, die eine primäre Aggregationsreaktion auslöst.

 **HINWEIS: FÜR VERDÜNNUNGEN TRIS-PUFFERLÖSUNG (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 7–10 Tage vor der Probenentnahme auf die Einnahme von Aspirin

oder aspirinhaltigen Medikamenten und Produkten sowie auf andere Medikamente, Nahrungsergänzungsmittel oder Energy-Drinks verzichten, die bekanntermaßen die Thrombozytenfunktion beeinflussen. Der Verzehr fettreicher Lebensmittel, von Milchprodukten sowie das Rauchen sollten 12 Stunden vor der Probenentnahme vermieden werden.



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

## PROBENTNAHME

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 PROBENTNAHME, 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 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 BLAUEN 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 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.

### 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 PIPEETTENSPIZIE 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 Kontrolle einbezogen werden, vorzugsweise auch mit jeder neuen Reagenzcharge oder nach Wartung des Geräts. Jedes Labor muss für seine Patientenpopulation akzeptable Referenzbereiche festlegen und die erwartete Leistungsfähigkeit des Testsystems verifizieren.

## ERGEBNISSE

Die Aggregationsmuster der Reagenzien des PAR/PAK® II Combo Kits sind in den Abbildungen 1 bis 6 dargestellt.

### ADP-REAGENZ

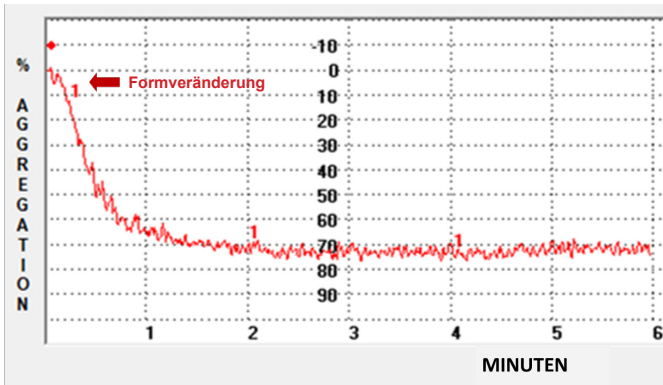
Typische durch das ADP-Reagenz induzierte Aggregationsmuster sind in den Abbildungen 1 und 2 dargestellt. Wird das ADP-Reagenz in einer Endkonzentration von 20 µM verwendet, führt es in normalem thrombozytenreichem Plasma (PRP) zu einer großen einzelnen Aggregationswelle. Bei niedrigeren Konzentrationen 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. Spike-Markierungen in den Abbildungen kennzeichnen die Zeitpunkte der Reagenzzugabe und dienen als klare Referenzpunkte für den Zeitpunkt der Zugabe und deren Auswirkungen auf den Aggregationsprozess.

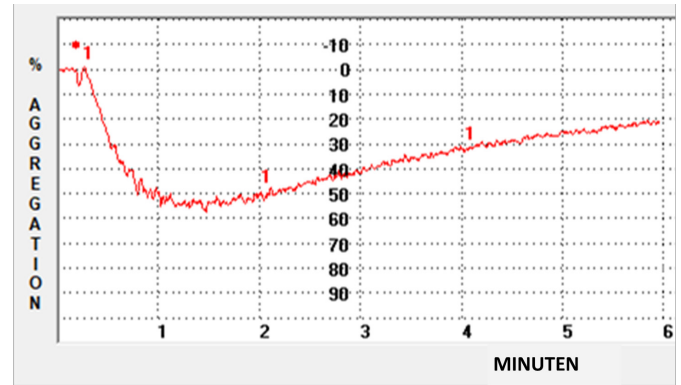
### KOLLAGEN-REAGENZ

Typische durch das Kollagen-Reagenz induzierte Aggregationsmuster sind in den Abbildungen 3 und 4 dargestellt und zeigen 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 an die Formveränderung wird eine große, einzelne Aggregationswelle beobachtet, die

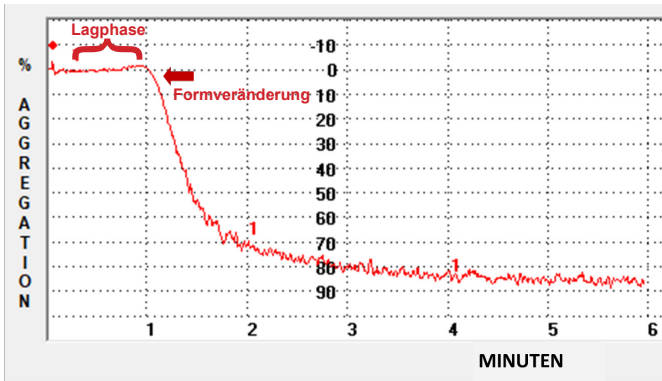
FIGUR 1: ADP NORMALE AGGREGATION



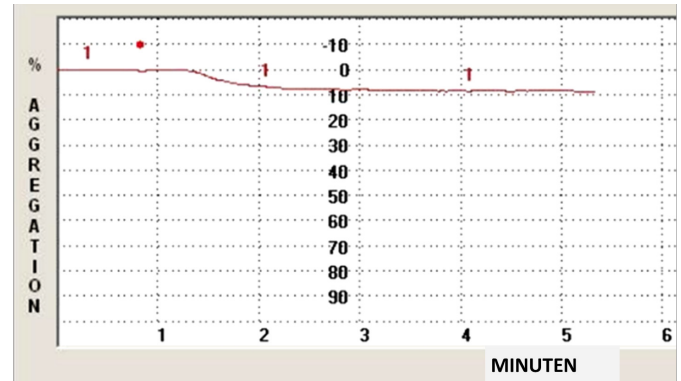
FIGUR 2: ADP ABNORMALE AGGREGATION



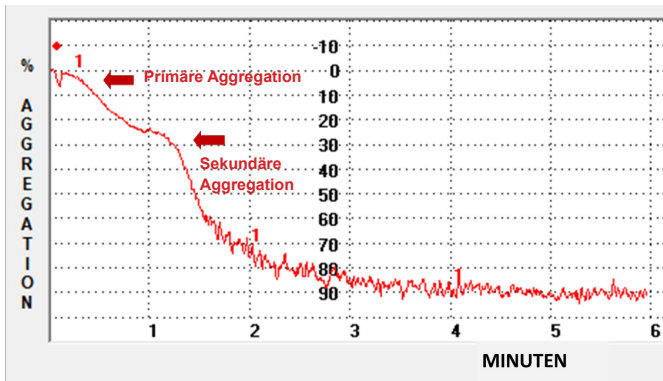
FIGUR 3: KOLLAGEN NORMALE AGGREGATION



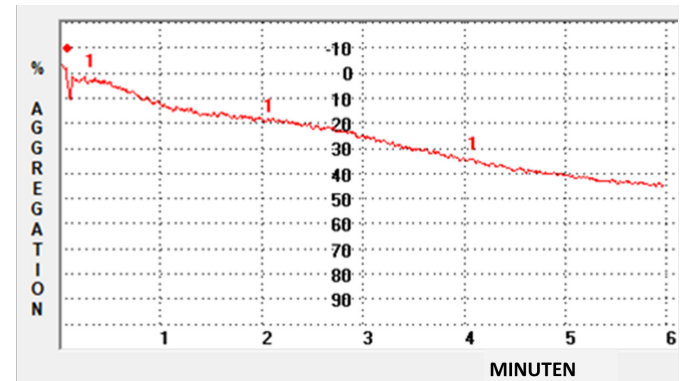
FIGUR 4: KOLLAGEN ABNORMALE AGGREGATION



FIGUR 5: EPINEPHRIN NORMALE AGGREGATION



FIGUR 6: EPINEPHRIN ABNORMALE AGGREGATION



die ausgeprägte Reaktion der Thrombozyten auf das Kollagen-Reagenz verdeutlicht.

Spike-Markierungen in den Abbildungen zeigen die genauen 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 5 und 6 dargestellt und bieten einen umfassenden Überblick über seine Wirkung auf thrombozytenreiches Plasma (PRP). Wenn das Epinephrin-Reagenz zu normalem PRP hinzugefügt wird, induziert es eine biphasische Reaktion, die durch zwei unterschiedliche Aggregationswellen gekennzeichnet ist. Die erste Welle stellt die anfängliche 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 charakteristisch für gesunde 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 reduzierte Reaktion kann auf eine Thrombozytenfunktionsstörung oder andere hämatologische Auffälligkeiten hinweisen und liefert wertvolle diagnostische Hinweise.

Spike-Markierungen in den Abbildungen kennzeichnen die genauen Zeitpunkte der Reagenzzugabe und bieten 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.

TABELLE 2: ERGEBNISSE MIT ADP, KOLLAGEN UND EPINEPHRIN BEI THROMBOZYTENFUNKTIONSSTÖRUNGEN

FUNKTIONSSTÖRUNG	ADP-REAGENZ	KOLLAGEN-REAGENZ	EPINEPHRIN-REAGENZ
ASPIRIN-ÄHNLICH	↓ oder N	↓	↓ oder N
THROMBASTHENIE	↓↓	↓	↓↓
STORAGE-POOL-DISEASE	↓	↓	↓
VON-WILLEBRAND-KRANKHEIT	N	N	N
BERNARD-SOULIER-SYNDROM	N	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 Induktion der Thrombozytenaggregation verwendeten Konzentrationen festlegen. Diese Bereiche sollten unter Verwendung der spezifischen Instrumentierung, Verfahren, Referenzintervalle und Patientenpopulation des jeweiligen Labors bestimmt werden.

Veröffentlichte Literatur 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 erzeugt und das Epinephrin-Reagenz typischerweise eine Endaggregation im Bereich von 54–92 % unter Standardtestbedingungen erzeugt. Diese literaturbasierten Bereiche dienen ausschließlich als allgemeine Information; Labore müssen ihre eigenen Erwartungsbereiche vor der klinischen Anwendung verifizieren und festlegen.

#### 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. Fehlmessungen können auftreten, wenn die Thrombozytenzahl im PRP unter 75.000 Thrombozyten/ $\mu\text{L}$  liegt. Thrombozytenzählungen im PRP können nur mittels Hämocytometer-Methode durchgeführt werden. Beeinträchtigte Proben müssen verworfen werden.

Wenn die Ergebnisse abnormal sind, sollte der Test zu einem anderen Zeitpunkt wiederholt werden. Jedes Labor muss Referenzbereiche festlegen, die auf die jeweilige Patientenpopulation und die verwendeten Reagenzkonzentrationen abgestimmt sind.

#### ANALYTISCHE LEISTUNG

Die Thrombozytenaggregation, die durch häufig verwendete Reagenzien wie ADP, Kollagen und Epinephrin induziert wird, 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, sodass die Ergebnisse für jeden Patienten individuell sind. Bestimmte Parameter sind anfälliger für Nichtlinearität als andere. Dazu gehören die Lag-Phase, die primäre Steigung, die sekundäre Steigung, die biphasische Reaktion und die Disaggregation. Die Nichtlinearität wird durch viele Faktoren verursacht, wie z. B. die Reaktionschemie und die Instrumentierung. Die Thrombozytenaggregation zeigt die Reaktionsrate bzw. Aktivität und quantifiziert nicht die Reaktanten oder deren Konzentrationen.

Bei der Thrombozytenaggregation ist die Genauigkeit ein relativer Parameter und hängt vom Testsystem ab. Die Einschränkungen der Thrombozytenaggregation machen es schwierig, typische Bereiche für Präzision oder Reproduzierbarkeit anzugeben.

Die Variabilität in Linearität, Präzision und Reproduzierbarkeit der Ergebnisse in Testsystemen auf Basis von ADP-, Kollagen- und Epinephrin-Reagenzien 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



**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.
- Favaloro EJ, Gosselin RC, Pasalic L, Lippi G. Post-analytical issues in hemostasis and thrombosis testing: An update. In EIJF, 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, Lillcrap D, Montgomery RR. Von Willebrand Disease: Basic and Clinical Aspects. 2011.
- Gamer 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-Quilez 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.: 107754 Revision: AA, Februar 2026

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

Übersetzt aus Dokument-Nr.: 101314 Revision: AA

Dokument Nr.: 107754 Revision: AB, März 2026

- Redaktionelle Korrekturen (typografisch); keine Änderungen am Inhalt oder an regulatorischen Informationen.
- Aktualisierter Abschnitt „Erwartete Ergebnisse“: Ergebnistabelle entfernt, literaturbasierte Bereichsangaben für ADP-, Kollagen- und Epinephrin-Reagenzien hinzugefügt und klargestellt, dass Labore ihre eigenen Erwartungsbereiche festlegen müssen.

Übersetzt aus Dokument-Nr.: 101314 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 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

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



101310



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

PAR/PAK II INSTRUCTIONS FOR USE # 107754 REV AB GERMAN

